

B01AC27

**UPTRAVI 200 mikrogramů tbl. flm.**  
**UPTRAVI 400 mikrogramů tbl. flm.**  
**UPTRAVI 600 mikrogramů tbl. flm.**  
**UPTRAVI 800 mikrogramů tbl. flm.**  
**UPTRAVI 1000 mikrogramů tbl. flm.**  
**UPTRAVI 1200 mikrogramů tbl. flm.**  
**UPTRAVI 1400 mikrogramů tbl. flm.**  
**UPTRAVI 1600 mikrogramů tbl. flm.**

#### **potahované tablety**

**V:** Actelion Manufacturing GmbH, Grenzach-Wyhlen, Německo,  
Actelion Pharmaceuticals Belgium NV, Mechelen, Belgie.

**DR:** Actelion Registration Ltd., London, Velká Británie.

**S:** Selexipagum 200 mikrogramů, 400 mikrogramů, 600 mikrogramů, 800 mikrogramů, 1000 mikrogramů, 1200 mikrogramů, 1400 mikrogramů nebo 1600 mikrogramů v 1 potahované tabletě.

**PL:** Mannitolum, Maydis amyllum, Hyprolosum substitutum humile, Magnesii stearas. Potah: Hypromellosem, Propylenglycolum, Titanii dioxidum, Cera carnauba, Ferri oxidum flavum (200, 800, 1000, 1400 a 1600 mikrogramů), Ferri oxidum rubrum (400, 600, 1000, 1200 a 1600 mikrogramů), Ferri oxidum nigrum (600, 800, 1200 a 1600 mikrogramů).

**B:** 200 mikrogramů: 10, 60 a 140 potahovaných tablet. Ostatní síly: 60 potahovaných tablet.

**FS:** Antiagregans, vazodilatans.

**CH:** Selexipag je perorálně účinný selektivní agonista prostacyklinového receptoru. Stimulace prostacyklinového receptoru selexipagem a jeho aktivním metabolitem vede k vazodilatačním, antiproliferativním a antifibrotickým účinkům.

**FÚ:** Selexipag se rychle absorbuje a hydrolyzuje prostřednictvím karboxylesteráz na aktivní metabolit, který je až 37krát účinnější než selexipag. Max. plazmatických koncentrací selexipagu a jeho aktivního metabolitu se po p.o. podání dosáhne během 1-3 h, respektive 3-4 h. Obě látky se silně vážou na plazmatické proteiny (přibližně 99% celkem, stejnou měrou na albumin a alfa1-kyselý glykoprotein). Distribuční objem selexipagu v rovnovážném stavu je 11,7 l. Metabolismus: enzymatická hydrolyza zprostředkovaná CES1 vede ke vzniku aktivního metabolitu, oxidační metabolisme katalyzovaná CYP3A4 a CYP2C8 vede k tvorbě hydroxylovaných a dealkylovaných produktů, glukuronidace aktivního metabolitu se účastní UGT1A3 a UGT2B7. Eliminace selexipagu probíhá hlavně metabolizací se střední hodnotou biologického poločasu 0,8-2,5 h. Biologický poločas aktivního metabolitu je 6,2-13,5 h. Vyloučení u zdravých subjektů bylo úplné 5 dní po podání, docházelo k němu primárně stolicí (93% podané dávky) v porovnání s 12% vyloučenými močí.

**I:** Dlouhodobá léčba plicní arteriální hypertenze (PAH) u dospělých pacientů s funkční klasifikací II-III WHO, a to buď v kombinované terapii u pacientů, u nichž není dostatečná léčba antagonistou endothelinového receptoru (ERA) a/nebo inhibítorem fosfodiesterázy typu 5 (PDE-5), nebo v monoterapii u pacientů, kteří nejsou kandidáty pro tyto terapie.

**Účinnost byla prokázána u populace s PAH, včetně idiopatické a dědičné PAH, PAH spojené s poruchami pojivové tkáně a PAH spojené s upravenou prostou vrozenou srdeční vadou.**

**KI:** Přecitlivělost na složky přípravku, těžká ICHS nebo nestabilní angina pectoris, infarkt myokardu v posledních 6 měsících, dekompenzované srdeční selhání, pokud není pod pečlivým lékařským dohledem, závažné arytmie, cerebrovaskulární příhody (např. tranzitorní ischemická ataka, cévní mozková příhoda) v posledních 3 měsících, vrozené nebo získané vady chlopní s klinicky relevantními poruchami funkce myokardu, které nesouvisí s plicní hypertenzí, současné užívání silných inhibitorů CYP2C8 (např. gemfibrozil).

**NÚ:** Nejčastěji bolest hlavy, průjem, nauzea a zvracení, bolest čelistí, myalgie, bolest končetin, artralgie a zrudnutí. Tyto nežádoucí účinky jsou častější během fáze titrace dávky, většina je mírné až střední intenzity.

**IT:** Za současného podávání 600 mg gemfibrozilu (silný inhibitor CYP2C8) 2krát denně se expozice selexipagu zvýšila přibližně 2krát, expozice aktivnímu metabolitu přibližně 11krát; současné podávání se silnými inhibitory CYP2C8 je proto kontraindikováno. Farmakokinetické interakce se středně silnými inhibitory CYP2C8 (např.

klopidogrel, deferasirox, teriflunomid) nelze vyloučit. Úprava dávky selexipagu může být nutná při současném podávání induktorů CYP2C8 (např. rifampicin, karbamazepin, fenytoin). Vliv silných inhibitorů UGT1A3 a UGT2B7 (kyselina valproová, probenecid a flukonazol) na expozici selexipagu a jeho aktivnímu metabolitu nebyl studován, při jejich podávání současně se selexipagem je nutná opatrnost. Nebyly pozorovány závažné interakce s inhibitory a induktory CYP3A4. Selexipag ani jeho aktivní metabolit v klinicky relevantních koncentracích neinhibují enzymy cytochromu P450 ani transportní proteiny. Selexipag je in vitro inhibitorem agregace trombocytů. V placebem kontrolované studii fáze 3 u pacientů s PAH nebylo u selexipagu v porovnání s placebem zjištěno zvýšení rizika krvácení, včetně situací, kdy byl selexipag podáván s antikoagulancii (jako je heparin, antikoagulancia kumarinového typu) ani s inhibitory agregace trombocytů.

**TL:** Podávání v těhotenství a ženám v reprodukčním věku, které nepoužívají antikoncepci, se nedoporučuje. Nemá se podávat kojícím ženám.

**D:** Doporučená zahajovací dávka je 200 mikrogramů 2krát denně, dále se titruje, obvykle v týdenních přírůstcích o 200 mikrogramů 2krát denně, na nejvyšší individuálně tolerovanou dávku, max. 1600 mikrogramů 2krát denně. Během titrace se mohou objevit některé nežádoucí účinky (bolest hlavy, průjem, nauzea a zvracení, bolest čelisti, myalgie, bolest končetin, artralgie a zrudnutí), které jsou obvykle přechodné nebo zvládnutelné symptomatickou léčbou. Pokud však pacient dosáhne dávky, kterou netoleruje, je nutno ji snížit na předchozí úroveň.

Přípravek se nemá podávat pacientům s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh C), u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh B) má být zahajovací dávka 200 mikrogramů jednou denně, a má se zvyšovat v týdenních intervalech o 200 mikrogramů jednou denně do max. tolerované dávky. U pacientů s mírnou poruchou funkce jater (Child-Pugh A) není nutná úprava dávky.

U pacientů s mírnou nebo středně těžkou poruchou ledvin není úprava dávek nutná, u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin se má titrace dávky provádět s opatrností.

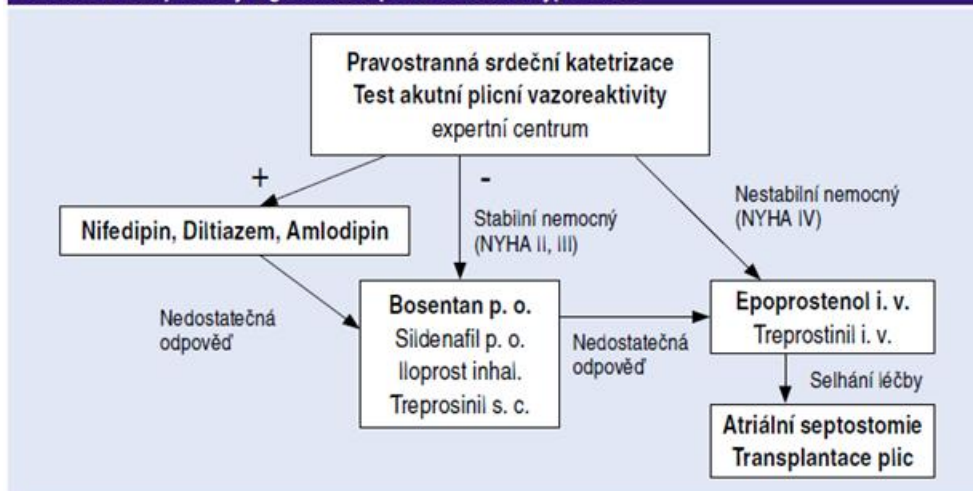
**ZP:** Tablety se užívají perorálně ráno a večer, ke zlepšení snášenlivosti nejlépe s jídlem. Na začátku léčby a při každém kroku vzestupné titrace se doporučuje užít první zvýšenou dávku večer. Tablety se nesmí dělit, drtit ani žvýkat, mají se zapíjet vodou.



Size shown in relation to a dime for proportional comparison.  
Tablet not shown at actual size.



**Obrázek 1. Terapeutický algoritmus u plicní arteriální hypertenze**



**Tabulka 2.** Specifická vazodilatační léčba u plicní arteriální hypertenze

| Přípravek                | Dávkování                                                                                   |
|--------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| Bosentan (Tracleer)      | per os 2× denně 62,5 mg po dobu 4 týdnů, pak 2× denně 125 mg                                |
| Ambrisentan (Volibris)   | per os 1× denně 5 mg po dobu 1 měsíce, pak lze zvýšit na 1× denně 10 mg                     |
| Sitaxsentan (Thelin)     | per os 100 mg 1× denně                                                                      |
| Sildenafil (Revatio)     | per os 20 mg 3× denně                                                                       |
| Tadalafil (Adcirca)      | per os 40 mg 1× denně                                                                       |
| Beraprost                | per os 20 µg 4× denně iniciálně, lze zvýšit podle tolerance                                 |
| Iloprost (Ventavis)      | inhalačně 2,5 µg 6–9× denně, lze zvýšit podle tolerance na 5 µg 9× denně                    |
| Epoprostenol (Flolan)    | kontinuální nitrožilní infuzí od 2 ng/kg/min postupnou titrací podle individuální tolerance |
| Treprostinil (Remodulin) | kontinuální subkutánní infuzí od 1,25 ng/kg/min se zvyšováním podle individuální tolerance  |

| Rok      | Název léku    | Účinná látka | Celkem               | Počet pacientů |
|----------|---------------|--------------|----------------------|----------------|
| 2014     | BOSENTAN      | bosentan     | 4 276 745 Kč         | 22             |
|          | REMODULIN     | treprostinil | 15 717 554 Kč        | 6              |
|          | REVATIO       | sildenafil   | 1 507 034 Kč         | 13             |
|          | STAYVEER      | bosentan     | 988 452 Kč           | 6              |
|          | TRACLEER      | bosentan     | 8 494 896 Kč         | 29             |
|          | VOLIBRIS      | ambrisentan  | 478 212 Kč           | 4              |
|          | <b>celkem</b> |              | <b>31 462 894 Kč</b> | <b>45</b>      |
| 2015     | BOSENTAN      | bosentan     | 8 935 954 Kč         | 24             |
|          | REMODULIN     | treprostinil | 23 927 583 Kč        | 10             |
|          | REVATIO       | sildenafil   | 1 709 396 Kč         | 20             |
|          | STAYVEER      | bosentan     | 2 641 695 Kč         | 6              |
|          | VENTAVIS      | bosentan     | 529 968 Kč           | 2              |
|          | VOLIBRIS      | ambrisentan  | 2 263 730 Kč         | 8              |
|          | <b>celkem</b> |              | <b>40 008 327 Kč</b> | <b>54</b>      |
| 2016     | BOSENTAN      | bosentan     | 8 470 003 Kč         | 24             |
|          | REMODULIN     | treprostinil | 35 262 094 Kč        | 7              |
|          | REVATIO       | sildenafil   | 3 381 953 Kč         | 29             |
|          | STAYVEER      | bosentan     | 3 461 435 Kč         | 8              |
|          | VENTAVIS      | bosentan     | 583 930 Kč           | 2              |
|          | VOLIBRIS      | ambrisentan  | 3 274 195 Kč         | 7              |
|          | <b>celkem</b> |              | <b>54 433 611 Kč</b> | <b>57</b>      |
| 2017     | BOSENTAN      | bosentan     | 12 222 699 Kč        | 27             |
|          | REMODULIN     | treprostinil | 50 418 296 Kč        | 15             |
|          | REVATIO       | sildenafil   | 5 363 879 Kč         | 49             |
|          | STAYVEER      | bosentan     | 3 758 130 Kč         | 10             |
|          | VELETRI       | epoprostenol | 525 708 Kč           | 2              |
|          | VENTAVIS      | iloprost     | 778 573 Kč           | 2              |
|          | VOLIBRIS      | ambrisentan  | 5 630 831 Kč         | 20             |
|          | <b>celkem</b> |              | <b>78 698 115 Kč</b> | <b>84</b>      |
| 2018     | BOSENTAN      | bosentan     | 3 895 531 Kč         | 23             |
|          | REMODULIN     | treprostinil | 35 537 565 Kč        | 14             |
|          | REVATIO       | sildenafil   | 3 179 647 Kč         | 53             |
|          | STAYVEER      | bosentan     | 1 977 963 Kč         | 9              |
|          | VELETRI       | epoprostenol | 1 025 646 Kč         | 5              |
|          | VENTAVIS      | iloprost     | 129 762 Kč           | 1              |
|          | VOLIBRIS      | ambrisentan  | 4 619 140 Kč         | 24             |
| červenec | <b>celkem</b> |              | <b>50 365 254 Kč</b> | <b>92</b>      |