

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Uptravi 100 mikrogram filmovertrukne tabletter
Uptravi 200 mikrogram filmovertrukne tabletter
Uptravi 400 mikrogram filmovertrukne tabletter
Uptravi 600 mikrogram filmovertrukne tabletter
Uptravi 800 mikrogram filmovertrukne tabletter
Uptravi 1 000 mikrogram filmovertrukne tabletter
Uptravi 1 200 mikrogram filmovertrukne tabletter
Uptravi 1 400 mikrogram filmovertrukne tabletter
Uptravi 1 600 mikrogram filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Uptravi 100 mikrogram filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukket tablet indeholder 100 mikrogram selexipag.

Uptravi 200 mikrogram filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukket tablet indeholder 200 mikrogram selexipag.

Uptravi 400 mikrogram filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukket tablet indeholder 400 mikrogram selexipag.

Uptravi 600 mikrogram filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukket tablet indeholder 600 mikrogram selexipag.

Uptravi 800 mikrogram filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukket tablet indeholder 800 mikrogram selexipag.

Uptravi 1 000 mikrogram filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukket tablet indeholder 1 000 mikrogram selexipag.

Uptravi 1 200 mikrogram filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukket tablet indeholder 1 200 mikrogram selexipag.

Uptravi 1 400 mikrogram filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukket tablet indeholder 1 400 mikrogram selexipag.

Uptravi 1 600 mikrogram filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukket tablet indeholder 1 600 mikrogram selexipag.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet

Uptravi 100 mikrogram filmovertrukne tabletter

Runde, lysegule, filmovertrukne tabletter med en diameter på 3,0 mm, der er præget med "1" på den ene side.

Uptravi 200 mikrogram filmovertrukne tabletter

Runde, lysegule, filmovertrukne tabletter med en diameter på 7,3 mm, der er præget med "2" på den ene side.

Uptravi 400 mikrogram filmovertrukne tabletter

Runde, røde, filmovertrukne tabletter med en diameter på 7,3 mm, der er præget med "4" på den ene side.

Uptravi 600 mikrogram filmovertrukne tabletter

Runde, lyslilla, filmovertrukne tabletter med en diameter på 7,3 mm, der er præget med "6" på den ene side.

Uptravi 800 mikrogram filmovertrukne tabletter

Runde, grønne, filmovertrukne tabletter med en diameter på 7,3 mm, der er præget med "8" på den ene side.

Uptravi 1 000 mikrogram filmovertrukne tabletter

Runde, orange, filmovertrukne tabletter med en diameter på 7,3 mm, der er præget med "10" på den ene side.

Uptravi 1 200 mikrogram filmovertrukne tabletter

Runde, mørkelilla, filmovertrukne tabletter med en diameter på 7,3 mm, der er præget med "12" på den ene side.

Uptravi 1 400 mikrogram filmovertrukne tabletter

Runde, mørkegule, filmovertrukne tabletter med en diameter på 7,3 mm, der er præget med "14" på den ene side.

Uptravi 1 600 mikrogram filmovertrukne tabletter

Runde, brune, filmovertrukne tabletter med en diameter på 7,3 mm, der er præget med "16" på den ene side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Uptravi er indiceret til langvarig behandling af pulmonal arteriel hypertension (PAH) hos voksne patienter i WHO-funktionsklasse (FC) II–III, enten som kombinationsbehandling hos patienter, der ikke opnår tilstrækkelig effekt med en endothelinreceptorantagonist (ERA) og/eller en phosphodiesterase type 5-hæmmer (PDE-5hæmmer), eller som monoterapi hos patienter, der ikke er kandidater til disse behandlinger.

Der er påvist effekt i en PAH-population, der omfattede idiopatisk og arvelig PAH, PAH forbundet med bindevævssygdomme og PAH forbundet med korrigeret simpel kongenit hjertesygdom (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administration

Behandlingen må kun indledes og monitoreres af en læge med erfaring i behandling af PAH.

Dosering

Individuelt tilpasset dosistitrering

Den enkelte patient skal optitreres til den højeste individuelt tolererede dosis, som kan variere fra 200 mikrogram givet to gange dagligt til 1 600 mikrogram givet to gange dagligt (individuelt tilpasset vedligeholdelsesdosis).

Den anbefalede startdosis er 200 mikrogram givet to gange dagligt med cirka 12 timers mellemrum. Dosis øges i trin af 200 mikrogram givet to gange dagligt, som regel med en uges mellemrum. I starten af behandlingen og ved hvert optitreringstrin anbefales det, at den første dosis tages om aftenen. I forbindelse med dosistitrering kan der indtræde bivirkninger, der afspejler selexipags virkningsmekanisme (såsom hovedpine, diarré, kvalme og opkastning, smerter i kæben, myalgi, ekstremitetssmerter, artralgi og blussen). Bivirkningerne er som regel forbigående eller tålelige med symptomatisk behandling (se pkt. 4.8). Hvis en patient når en dosis, som vedkommende ikke kan tolerere, skal dosen dog reduceres til det foregående dosisniveau.

Hos patienter, hvor optitreringen begrænses af andre årsager end bivirkninger, der afspejler selexipags virkningsmåde, kan det overvejes at gøre et nyt forsøg på optitrering til den højeste individuelt tolererede dosis, dog højst 1 600 mikrogram to gange dagligt.

Individuelt tilpasset vedligeholdelsesdosis

Den højeste tolererede dosis, nået i forbindelse med dosistitreringen, skal fastholdes. Hvis behandlingen med tiden tolereres mindre godt ved en given dosis, skal symptomatisk behandling og/eller dosisreduktion til den dosis, der ligger lige under, overvejes.

Afbrydelser og seponering

Hvis patienten glemmer en dosis, skal vedkommende tage den så hurtigt som muligt. Patienten skal dog ikke tage den glemte dosis, hvis der er mindre end cirka 6 timer til den næste planlagte dosis.

Hvis patienten glemmer tabletterne i 3 dage eller mere, skal behandlingen med Uptravi genstartes med en lavere dosis, der efterfølgende optitreres.

Der er begrænset erfaring med brat seponering af selexipag hos patienter med PAH. Der er ikke set nogen evidens for akut rebound.

Hvis det besluttet at seponere Uptravi, skal det dog gøres gradvist, samtidig med at der iværksættes anden behandling.

Dosisjustering ved samtidig administration af moderate CYP2C8-hæmmere

Ved samtidig administration af moderate CYP2C8-hæmmere (f.eks. clopidogrel, deferasirox og teriflunomid) skal den totale daglige dosis af Uptravi reduceres til det halve ved at administrere halvdelen af hver dosis to gange dagligt. Alternativt kan en doseringshyppighed på én daglig dosis for at opnå en halv daglig dosis af Uptravi fortsættes hos patienter, som allerede er velkontrollerede ved dosering én gang dagligt, eller anvendes til patienter, for hvem den eller de relevante dosisstyrker, der understøtter dosering to gange dagligt med den halve dosis, ikke er tilgængelige. Hvis behandlingen med en given dosis ikke tolereres, skal symptomatisk behandling og/eller dosisreduktion til næste lavere dosis overvejes. Når samtidig administration af en moderat CYP2C8-hæmmer ophører, skal den totale daglige dosis af Uptravi øges, efter behov. Den maksimale dosis på 1 600 mikrogram to gange dagligt må ikke overskrides (se pkt. 4.5).

Særlige populationer

Ældre (≥ 65 år)

Det er ikke nødvendigt at justere dosisregimet hos ældre personer (se pkt. 5.2). Der er begrænset klinisk erfaring med patienter over 75 år. Uptravi skal derfor anvendes med forsigtighed i denne population (se pkt. 4.4).

Nedsat leverfunktion

Uptravi må ikke administreres til patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse C; se pkt. 4.4). Hos patienter med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse B) skal startdosis af behandlingen være 100 mikrogram to gange dagligt. Denne dosis øges med ugentlige intervaller i trin af 100 mikrogram to gange dagligt, indtil patienten får utålelige eller medicinsk uhåndterbare bivirkninger, der afspejler selexipags virkningsmåde. Hos disse patienter er den maksimale dosis 800 mikrogram givet 2 gange dagligt. Alternativt kan en doseringshyppighed på én daglig dosis for at opnå en halv daglig dosis af Uptravi fortsættes hos patienter, som allerede er velkontrollerede ved dosering én gang dagligt, eller anvendes til patienter, for hvem den eller de relevante dosisstyrker, der understøtter dosering to gange dagligt med den halve dosis, ikke er tilgængelige. Det er ikke nødvendigt at justere dosisregimet hos patienter med mildt nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse A).

Nedsat nyrefunktion

Det er ikke nødvendigt at justere dosisregimet hos patienter med mildt eller moderat nedsat nyrefunktion. Det er ikke nødvendigt at ændre startdosis til patienter med svært nedsat nyrefunktion (estimeret glomerulær filtrationshastighed [eGFR] < 30 ml/min./1,73 m²); dosistitrering skal foretages med forsigtighed hos sådanne patienter (se pkt. 4.4).

Pædiatrisk population

Selexipags sikkerhed og virkning hos børn i alderen 2 til 18 år er endnu ikke klarlagt. De foreliggende foreløbige data er beskrevet i pkt. 5.1 og 5.2, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering. Det frarådes at administrere selexipag i den pædiatriske population.

Selexipags sikkerhed og virkning hos børn i alderen under 2 år er ikke undersøgt, da dyreforsøg viste en øget risiko for intussusception. Den kliniske relevans af disse fund kendes ikke (se pkt. 5.3).

Administration

Oral anvendelse.

De filmovertrukne tabletter skal tages oralt om morgenen og aftenen. For at forbedre tolerabiliteten anbefales det, at Uptravi tages sammen med mad, og at den forhøjede dosis tages om aftenen i forbindelse med hver optitreringsfase.

De filmovertrukne tabletter skal synkes hele med vand. Tabletterne må ikke deles eller knuses, idet tabletovertrukket beskytter det aktive stof mod lys.

Patienter med nedsat syn eller blindhed skal instrueres i at få hjælp af en anden person i forbindelse med indtagelse af Uptravi i titreringsperioden.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Svær koronarhjertesygdom eller ustabil angina.
- Myokardieinfarkt inden for de sidste 6 måneder.
- Dekompenseret hjertesvigt, hvis dette ikke er under tæt medicinsk overvågning.
- Svære arytmier.

- Cerebrovaskulære hændelser (f.eks. transitorisk iskæmisk attack, slagtilfælde) inden for de sidste 3 måneder.
- Kongenitte eller erhvervede klapdefekter med klinisk relevante forstyrrelser i myokardiefunktionen, som ikke er relateret til pulmonal hypertension.
- Samtidig brug af stærke CYP2C8-hæmmere (f.eks. gemfibrozil; se pkt. 4.5).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Hypotension

Selexipag har vasodilatoriske egenskaber, som kan resultere i blodtryksfald. Inden der ordineres Upravi, skal lægen nøje overveje, hvorvidt patienter med visse underliggende sygdomme, kan blive negativt påvirket af vasodilatoriske virkninger (f.eks. patienter i antihypertensiv behandling eller med hypotension, hypovolæmi, svær obstruktion i venstre ventrikels udløbsdel eller autonom dysfunktion) (se pkt. 4.8).

Hyperthyreoidisme

Der er set hyperthyreoidisme med Upravi. Det anbefales at udføre thyroideafunktionstest efter klinisk behov hos patienter med tegn eller symptomer på hyperthyreoidisme (se pkt. 4.8).

Pulmonal veno-okklusiv sygdom

Der er rapporteret om tilfælde af lungeødem i forbindelse med brug af vasodilatorer (hovedsageligt prostacykliner) hos patienter med pulmonal veno-okklusiv sygdom. Som følge heraf skal der tages højde for muligheden for pulmonal veno-okklusiv sygdom, hvis der opstår tegn på lungeødem, når Upravi administreres til patienter med PAH. Hvis dette bekræftes, skal behandlingen seponeres.

Ældre (≥ 65 år)

Der er begrænset klinisk erfaring med brug af selexipag hos patienter over 75 år. Upravi skal derfor anvendes med forsigtighed i denne population (se pkt. 4.2).

Nedsat leverfunktion

Der er ikke nogen klinisk erfaring med selexipag hos patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse C), og derfor må behandlingen ikke administreres til sådanne patienter. Eksponeringen for selexipag og dets aktive metabolit er forøget hos patienter med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse B; se pkt. 5.2). Hos patienter med moderat nedsat leverfunktion skal den totale daglige dosis af Upravi reduceres (se pkt. 4.2).

Nedsat nyrefunktion

Hos patienter med svært nedsat nyrefunktion ($eGFR < 30$ ml/min./1,73 m²) skal der udvises forsigtighed i forbindelse med dosistitrering. Der er ingen erfaring med Upravi hos patienter i dialyse (se pkt. 5.2), og derfor må Upravi ikke anvendes hos sådanne patienter.

Kvinder i den fertile alder

Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontraception under behandlingen med selexipag (se pkt. 4.6).

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Andre lægemidlers virkning på selexipag

Selexipag hydrolyseres til sin aktive metabolit via carboxylestaser (se pkt. 5.2). Både selexipag og dets aktive metabolit gennemgår oxidativ metabolisme primært via CYP2C8 og i mindre grad via CYP3A4. Glukuronideringen af den aktive metabolit katalyseres af UGT1A3 og UGT2B7. Selexipag og dets aktive metabolit er substrater for OATP1B1 og OATP1B3. Selexipag er et svagt substrat for P-gp-effluxpumpen. Den aktive metabolit er et svagt substrat for det brystcancerresistente protein (BCRP).

Farmakokinetikken af selexipag og dets aktive metabolit påvirkes ikke af warfarin.

CYP2C8-hæmmere

Ved brug af 600 mg gemfibrozil (en stærk CYP2C8-hæmmer) to gange dagligt steg eksponeringen for selexipag til cirka det dobbelte, hvorimod eksponeringen for den aktive metabolit, den væsentligste bidrager til virkningen, steg cirka 11 gange. Samtidig administration af Uptravi og stærke CYP2C8-hæmmere (f.eks. gemfibrozil) er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Samtidig administration af Uptravi og den moderate CYP2C8-hæmmer clopidogrel (støddosis på 300 mg eller vedligeholdelsesdosis på 75 mg én gang dagligt) havde ikke nogen relevant virkning på eksponeringen for selexipag men øgede eksponeringen for den aktive metabolit omkring 2,2 og 2,7 gange for henholdsvis støddosis og vedligeholdelsesdosis. Ved samtidig administration af moderate CYP2C8-hæmmere (f.eks. clopidogrel, deferasirox og triflunomid) skal den totale daglige dosis af Uptravi nedsættes ved at reducere hver dosis til det halve. Alternativt kan en doseringshyppighed på én daglig dosis for at opnå en halv daglig dosis af Uptravi fortsættes hos patienter, som allerede er velkontrollerede ved dosering én gang dagligt, eller anvendes til patienter, for hvem den eller de relevante dosisstyrker, der understøtter dosering to gange dagligt med den halve dosis, ikke er tilgængelige. Når samtidig administration af en moderat CYP2C8-hæmmer ophører, skal den samlede daglige dosis af Uptravi øges, efter behov. Den maksimale dosis på 1 600 mikrogram to gange dagligt må ikke overskrides (se pkt. 4.2).

CYP2C8-induktorer

Ved brug af 600 mg rifampicin, en induktor af CYP2C8 (og UGT-enzymet), én gang dagligt var der ingen forandring i eksponeringen for selexipag, hvorimod eksponeringen for den aktive metabolit blev reduceret til det halve. Ved samtidig administration af CYP2C8-induktorer (f.eks. rifampicin, carbamazepin, phenytoin) kan det være nødvendigt at justere dosen af selexipag.

UGT1A3- og UGT2B7-hæmmere

Virkningen af stærke UGT1A3- og UGT2B7-hæmmere (valproinsyre, probenecid og fluconazol) på eksponeringen for selexipag og dets aktive metabolit er ikke blevet undersøgt. Der skal udvises forsigtighed ved administration af disse lægemidler samtidig med Uptravi. En potentiel farmakokinetisk interaktion med stærke UGT1A3- og UGT2B7-hæmmere kan ikke udelukkes.

CYP3A4-hæmmere og -induktorer

Ved brug af 400 mg/100 mg lopinavir/ritonavir (en stærk CYP3A4-hæmmer) to gange dagligt, steg eksponeringen for selexipag til cirka det dobbelte, hvorimod eksponeringen for selexipags aktive metabolit var uforandret. Med udgangspunkt i den 37 gange højere potens af den aktive metabolit er denne virkning ikke klinisk relevant. I og med at en stærk CYP3A4-hæmmer ikke påvirkede farmakokinetikken af den aktive metabolit, hvilket tyder på, at CYP3A4-metaboliseringen ikke er vigtig for eliminationen af den aktive metabolit, forventes CYP3A4-induktorer ikke at påvirke farmakokinetikken af den aktive metabolit.

PAH-specifikke behandlinger

I det placebokontrollerede fase 3-studie med patienter med PAH resulterede brug af selexipag i kombination med både en ERA og en PDE-5-hæmmer i 30 % lavere eksponering for den aktive metabolit.

Transporthæmmere (lopinavir/ritonavir)

Ved brug af 400 mg/100 mg lopinavir/ritonavir, en stærk OATP- (OATPB1 og OATPB3) og P-gp-hæmmer, to gange dagligt, steg eksponeringen for selexipag til cirka det dobbelte, hvorimod eksponeringen for selexipags aktive metabolit var uforandret. I og med at den farmakologiske virkning primært er drevet af den aktive metabolit, er denne virkning ikke klinisk relevant.

Selexipags virkning på andre lægemidler

Selexipag og dets aktive metabolit hæmmer eller inducerer ikke cytochrom P450-enzymen og transportproteiner ved klinisk relevante koncentrationer.

Antikoagulantia eller trombocytaggregationshæmmere

Selexipag hæmmer trombocytaggregationen *in vitro*. I det placebokontrollerede fase 3-studie med patienter med PAH blev der ikke set nogen øget blødningsrisiko med selexipag i forhold til placebo, heller ikke når selexipag blev administreret sammen med antikoagulantia (såsom heparin og antikoagulantia af coumarintypen) eller trombocytaggregationshæmmere. I et studie med raske frivillige medførte selexipag (400 mikrogram to gange dagligt) ikke nogen forandringer i eksponeringen for S-warfarin (CYP2C9-substrat) eller R-warfarin (CYP3A4-substrat) efter en enkelt dosis af 20 mg warfarin. Selexipag påvirkede ikke warfarins farmakodynamiske virkning på INR (International Normaliseret Ratio).

Midazolam

Ved steady state efter optitrering til 1 600 mikrogram selexipag to gange dagligt blev der ikke observeret nogen klinisk relevant ændring i eksponeringen for midazolam, et følsomt tarm- og lever-CYP3A4-substrat, eller dets metabolit, 1-hydroxymidazolam. Samtidig administration af selexipag og CYP3A4-substrater nødvendiggør ikke justering af dosis.

Hormonelle kontrceptiva

Der er ikke udført specifikke interaktionsstudier med hormonelle kontrceptiva. I og med at selexipag ikke påvirker eksponeringen for CYP3A4-substraterne midazolam og R-warfarin eller CYP2C9-substratet S-warfarin, forventes der ikke nedsat virkning af hormonelle kontrceptiva.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder

Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontrception under behandlingen med selexipag (se pkt. 4.4).

Graviditet

Der er ingen data fra anvendelse af selexipag til gravide kvinder. Dyreforsøg indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår reproduktionstoksicitet. Selexipag og dets hovedmetabolit udviste 20 til 80 gange lavere prostacyclin (IP)-receptorpotens *in vitro* hos de anvendte dyrearter i reproduktionstoksicitetstest sammenlignet med mennesker. Derfor er sikkerhedsmarginerne for potentielle IP-receptor-medierede virkninger på reproduktionen lavere end for ikke-IP-relaterede virkninger (se pkt. 5.3).

Det frarådes at anvende Uptravi under graviditeten og hos kvinder i den fertile alder, der ikke anvender kontrceptiva.

Amning

Det er ukendt, om selexipag/metabolitter udskilles i human mælk. Hos rotter udskilles selexipag eller dets metabolitter i mælken (se pkt. 5.3). En risiko hos det ammede barn kan ikke udelukkes. Uptravi må ikke anvendes under amning.

Fertilitet

Der foreligger ingen kliniske data. I rottestudier forårsagede selexipag i høje doser forbigående forstyrrelser i østruscyklussen uden indvirkning på fertiliteten (se pkt. 5.3). Relevansen for mennesker er ukendt.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Uptravi påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Patientens kliniske status og selexipags bivirkningsprofil (såsom hovedpine og hypotension, se pkt. 4.8) skal tages i betragtning, når patientens evne til at føre motorkøretøj og betjene maskiner skal vurderes.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

De mest almindeligt indberettede bivirkninger er hovedpine, diarré, kvalme og opkastning, smerter i kæben, myalgi, ekstremitetssmerter, artralgi og blussen. Disse reaktioner er hyppigere i optitreringsfasen. Størstedelen af disse reaktioner er af mild til moderat sværhedsgrad.

Sikkerheden af selexipag er blevet vurderet i et langvarigt placebokontrolleret fase 3-forsøg med 1 156 voksne patienter med symptomatisk PAH (GRIPHON-studiet). Den gennemsnitlige behandlingsvarighed var 76,4 uger (median 70,7 uger) for de patienter, der fik selexipag, og 71,2 uger (median 63,7 uger) for de patienter, der fik placebo. Eksponeringen for selexipag var op til 4,2 år.

Liste over bivirkninger i tabelform

De bivirkninger, der er indberettet fra det pivotale kliniske studie GRIPHON og overvågning efter markedsføring, er angivet i tabellen nedenfor. Bivirkningerne er anført efter hyppighed for hver systemorganklasse, og de alvorligste bivirkninger er anført først. Hyppighederne defineres som meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10\ 000$ til $1/1\ 000$) og meget sjælden ($< 1/10\ 000$).

Systemorganklasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig
Blod og lymfesystem		Anæmi* Hæmoglobin nedsat*	
Det endokrine system		Hyperthyreoidisme* Thyroideastimulerende hormon nedsat	
Metabolisme og ernæring		Nedsat appetit Vægttab	
Nervesystemet	Hovedpine*		
Hjerte			Sinustakykardi*
Vaskulære sygdomme	Blussen*	Hypotension*	
Luftveje, thorax og mediastinum	Nasopharyngitis (af ikke-infektøs årsag)	Tilstoppet næse	
Mave-tarm-kanalen	Diarré* Opkastning* Kvalme*	Abdominalsmerter Dyspepsi*	
Hud og subkutane væv		Udslæt Urticaria Erytem Angioødem [†]	
Knogler, led, muskler og bindevæv	Smerter i kæben* Myalgi*		

	Artralgi* Smerter i ekstremiteterne*		
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet:		Smerter	

* Se afsnittet Beskrivelse af udvalgte bivirkninger.

† Tilfælde af angioødem er blevet rapporteret efter markedsføring med en latenstid, der kan overstige 30 dages behandling.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Farmakologiske virkninger i forbindelse med titrering og vedligeholdelsesbehandling

Der er hyppigt set bivirkninger, der er forbundet med selexipags virkningsmåde, især i fasen med individualiseret dosistitrering. Disse bivirkninger er angivet i tabellen nedenfor:

Prostacyklinlignende relaterede bivirkninger	Titrering		Vedligeholdelse	
	Selexipag	Placebo	Selexipag	Placebo
Hovedpine	64 %	28 %	40 %	20 %
Diarré	36 %	12 %	30 %	13 %
Kvalme	29 %	13 %	20 %	10 %
Smerter i kæben	26 %	4 %	21 %	4 %
Myalgi	15 %	5 %	9 %	3 %
Smerter i ekstremiteterne	14 %	5 %	13 %	6 %
Opkastning	14 %	4 %	8 %	6 %
Blussen	11 %	4 %	10 %	3 %
Artralgi	7 %	5 %	9 %	5 %

Disse virkninger er som regel forbigående eller tålelige med symptomatisk behandling. 7,5 % af de patienter, der fik selexipag, fik seponeret behandlingen på grund af disse bivirkninger. Den tilnærmelsesvis procentdel af bivirkninger, der var alvorlige, var 2,3 % i selexipaggruppen og 0,5 % i placebogruppen. I klinisk praksis har gastrointestinale hændelser vist sig at respondere på diarréhæmmende, antiemetiske og kvalmestillende lægemidler og/eller lægemidler mod funktionelle gastrointestinale forstyrrelser. Smerterelaterede hændelser er ofte blevet behandlet med analgetika (såsom paracetamol).

Hæmoglobin nedsat

I et placebokontrolleret fase 3-studie med patienter med PAH varierede de gennemsnitlige absolutte ændringer i hæmoglobin i forhold til baseline ved de regelmæssige besøg fra -0,34 til -0,02 g/dl i selexipaggruppen, sammenlignet med -0,05 til 0,25 g/dl i placebogruppen. Der blev rapporteret om et fald i hæmoglobinkoncentrationen i forhold til baseline til under 10 g/dl hos 8,6 % af de patienter, der blev behandlet med selexipag, og hos 5,0 % af de patienter, der blev behandlet med placebo.

I et placebokontrolleret fase 3-studie med patienter, der nyligt er diagnosticeret med PAH, lå de gennemsnitlige absolutte ændringer i hæmoglobin ved regelmæssige besøg sammenlignet med baseline i intervallet fra -1,77 til -1,26 g/dl i trippelbehandlingsgruppen (selexipag, macitentan, tadalafil) sammenlignet med -1,61 til -1,28 g/dl i dobbeltbehandlingsgruppen (placebo, macitentan og tadalafil). Et fald fra baseline i hæmoglobinkoncentrationen til under 10 g/dl blev rapporteret hos 19,0 % af patienterne i trippelbehandlingsgruppen og 14,5 % i dobbeltbehandlingsgruppen. Anæmi blev rapporteret med hyppigheden meget almindelig (13,4 %) i trippelbehandlingsgruppen sammenlignet med hyppigheden almindelig (8,3 %) i dobbeltbehandlingsgruppen.

Thyroideafunktionstest

I et placebokontrolleret fase 3-studie med patienter med PAH blev der rapporteret om hyperthyreoidisme hos 1,6 % af patienterne i selexipaggruppen, men ingen tilfælde i placebogruppen (se pkt. 4.4). Der blev set et fald (op til -0,3 mU/l i forhold til en median på 2,5 mU/l ved baseline) i medianniveauet af thyroideastimulerende hormon ved de fleste besøg i selexipaggruppen. I

placebogruppen blev der set en lille ændring i medianværdierne. Der var ingen forandringer i de gennemsnitlige niveauer af trijodthyronin eller thyroxin i nogen af grupperne.

Øget hjerterefrekvens

I det placebokontrollerede fase 3-studie med patienter med PAH blev der set en forbigående stigning i den gennemsnitlige hjerterefrekvens på 3-4 bpm 2-4 timer efter indgivelse af dosis.

Elektrokardiogramundersøgelser viste sinustakykardi hos 11,3 % af patienterne i selexipaggruppen i forhold til 8,8 % i placebogruppen (se pkt. 5.1).

Hypotension

I det placebokontrollerede fase 3-studie med patienter med PAH blev hypotension rapporteret for 5,8 % af patienterne i selexipaggruppen i forhold til 3,8 % i placebogruppen. Middelværdien for absolutte ændringer i systolisk blodtryk ved regelmæssige besøg sammenlignet med *baseline* lå i intervallet -2,0 til -1,5 mmHg i selexipaggruppen i forhold til -1,3 til 0,0 mmHg i placebogruppen, og for diastolisk blodtryk lå den i intervallet -1,6 til -0,1 mmHg i selexipaggruppen i forhold til -1,1 til 0,3 mmHg i placebogruppen. Fald i systolisk blodtryk til under 90 mmHg blev registreret hos 9,7 % af patienterne i selexipaggruppen i forhold til 6,7 % i placebogruppen.

Dyspepsi

I et placebokontrolleret fase 3-studie med patienter, der nyligt var diagnosticeret med PAH, blev dyspepsi rapporteret med hyppigheden meget almindelig (16,8 %) hos patienter, der fik trippelbehandling (selexipag, macitentan, tadalafil) sammenlignet med hyppigheden almindelig (8,3 %) hos patienter, der fik dobbeltbehandling (placebo, macitentan og tadalafil).

Langsigtet sikkerhed

Af de 1 156 patienter, som deltog i det pivotale studie, indgik 709 patienter i et langsigtet åbent forlængelsesstudie (330 patienter som fortsatte med selexipag fra GRIPHON-studiet, og 379 patienter, der havde fået placebo i GRIPHON, og overgik til selexipag). Langsigtet opfølgning af patienter, som havde fået behandling med selexipag med en median behandlingsvarighed på 30,5 måneder og i maksimalt op til 103 måneder, viste en sikkerhedsprofil, der svarede til den, der blev set i det pivotale kliniske studie, som er beskrevet ovenfor.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via **det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V.**

4.9 Overdosering

Der er rapporteret om enkeltstående tilfælde af overdosering op til 3 200 mikrogram hos voksne. Mild, forbigående kvalme er den eneste følgevirkning, der er indberettet. I tilfælde af overdosering skal der iværksættes understøttende tiltag efter behov. Dialyse er sandsynligvis ikke nyttig, idet selexipag og dets aktive metabolit har en høj proteinbinding.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: antitrombotiske midler, trombocytagerationshæmmere eksklusive heparin, ATC-kode: B01AC27.

Virkningsmekanisme

Selexipag er en selektiv IP-receptoragonist, der adskiller sig fra prostacyclin og dets analoger. Selexipag hydrolyseres af carboxylestaser og omdannes til den aktive metabolit, som er cirka 37 gange mere potent end selexipag. Selexipag og den aktive metabolit er højaffinitets-IP-

receptoragonister med høj selektivitet for IP-receptoren i forhold til andre prostanoidreceptorer (EP₁–EP₄, DP, FP og TP). Selektivitet for EP₁, EP₃, FP, og TP er vigtigt, fordi disse er velbeskrevne kontraktile receptorer i mave-tarm-kanalen og blodkarrene. Selektivitet for EP₂, EP₄, og DP₁ er vigtigt, fordi disse receptorer medierer immunhæmmende virkninger.

Selexipags og den aktive metabolits stimulation af IP-receptoren fører til vasodilatoriske og antiproliferative og antifibrotiske virkninger. Selexipag forebygger kardiell og pulmonal remodellering i en rottemodel af PAH og forårsager proportionelle fald i pulmonale og perifere tryk, hvilket tyder på, at perifer vasodilatation afspejler pulmonal farmakodynamisk virkning. Selexipag forårsager ikke IP-receptor-desensibilisering *in vitro* eller takyfylaksi i en rottemodel.

Farmakodynamisk virkning

Kardiel elektrofysiologi

I et omfattende QT-studie med raske voksne forsøgsparticipanter medførte gentagne doser af 800 og 1 600 mikrogram selexipag to gange dagligt ingen virkning på kardiel repolarisering (QT_c-interval) eller overledning (PR- og QRS-interval) og havde en mildt accelererende virkning på hjertefrekvensen (den placebokorrigerede, baselinejusterede stigning i hjertefrekvensen nåede 6-7 bpm 1,5 til 3 timer efter dosering af 800 mikrogram selexipag og 9-10 bpm på de tilsvarende tidspunkter efter 1 600 mikrogram selexipag).

Koagulationsfaktorer

I fase 1- og 2-studier blev der set et let fald i plasmaniveauerne af von Willebrand-faktor (vWF) med selexipag; vWF-værdierne forblev over den nedre grænse for normalområdet.

Pulmonal hæmodynamik

I et dobbeltblindet, placebokontrolleret, klinisk fase 2-studie blev de hæmodynamiske variabler vurderet efter 17 ugers behandling af voksne patienter med PAH i WHO-funktionsklasse II-III, som samtidig fik ERA'er og/eller PDE-5-hæmmere. De patienter, der fik titreret selexipag til en individuelt tolereret dosis (trin af 200 mikrogram to gange dagligt op til 800 mikrogram to gange dagligt; N = 33), opnåede en statistisk signifikant gennemsnitlig reduktion i den pulmonale vaskulære modstand på 30,3 % (95 % konfidensinterval [CI]: -44,7 %, -12,2 %; p = 0,0045) og en stigning i indekseret minutvolumen (gennemsnitlig behandlingsvirkning) på 0,48 l/min/m² (95 % CI: 0,13; 0,83) sammenlignet med placebo (N = 10).

Klinisk virkning og sikkerhed

Virkning hos voksne patienter med PAH (GRIPHON)

Selexipags virkning på progressionen af PAH er påvist i et langvarigt (maksimal eksponeringsvarighed cirka 4,2 år), dobbeltblindet, placebokontrolleret, hændelsesdrevet multicenterforsøg med parallelgrupper i fase 3 (GRIPHON) med 1 156 patienter med symptomatisk (WHO FC I-IV) PAH. Patienterne blev randomiseret til enten placebo (N = 582) eller selexipag (N = 574) to gange dagligt. Dosis blev øget med ugentlige mellemrum i trin af 200 mikrogram givet to gange dagligt for at fastlægge den individualiserede vedligeholdelsesdosis (200-1 600 mikrogram to gange dagligt).

Studiets primære endepunkt var tid til første forekomst af en morbiditets- eller mortalitetshændelse frem til afslutningen af behandlingen, defineret som et sammensat endepunkt bestående af død (alle årsager); eller hospitalisering pga. PAH; eller progression af PAH med deraf følgende behov for lungetransplantation eller atriaseptostomi med ballon; eller iværksættelse af parenteral prostanoidbehandling eller kronisk iltbehandling; eller andre sygdomsprogressionshændelser (patienter i WHO-funktionsklasse II eller III ved baseline) bekræftet af et fald i 6-minutters gangtest (6MWD) i forhold til baseline (≥ 15 %) og forværring af WHO-funktionsklasse eller (patienter i WHO-funktionsklasse III eller IV ved baseline) bekræftet af et fald i 6MWD i forhold til baseline (≥ 15 %) og behov for yderligere PAH-specifik behandling.

Alle hændelser blev bekræftet af en uafhængig bedømmelseskomité, der var blindet over for behandlingstildelingen.

Den gennemsnitlige alder var 48,1 år (interval 18-80 år), og størstedelen af forsøgsparticipanterne var kaukasere (65,0 %) og kvinder (79,8 %). 17,9 % af patienterne var ≥ 65 og 1,1 % ≥ 75 år. Cirka hhv. 1 %, 46 %, 53 % og 1 % af patienterne var i WHO-funktionsklasse II, III og IV ved baseline.

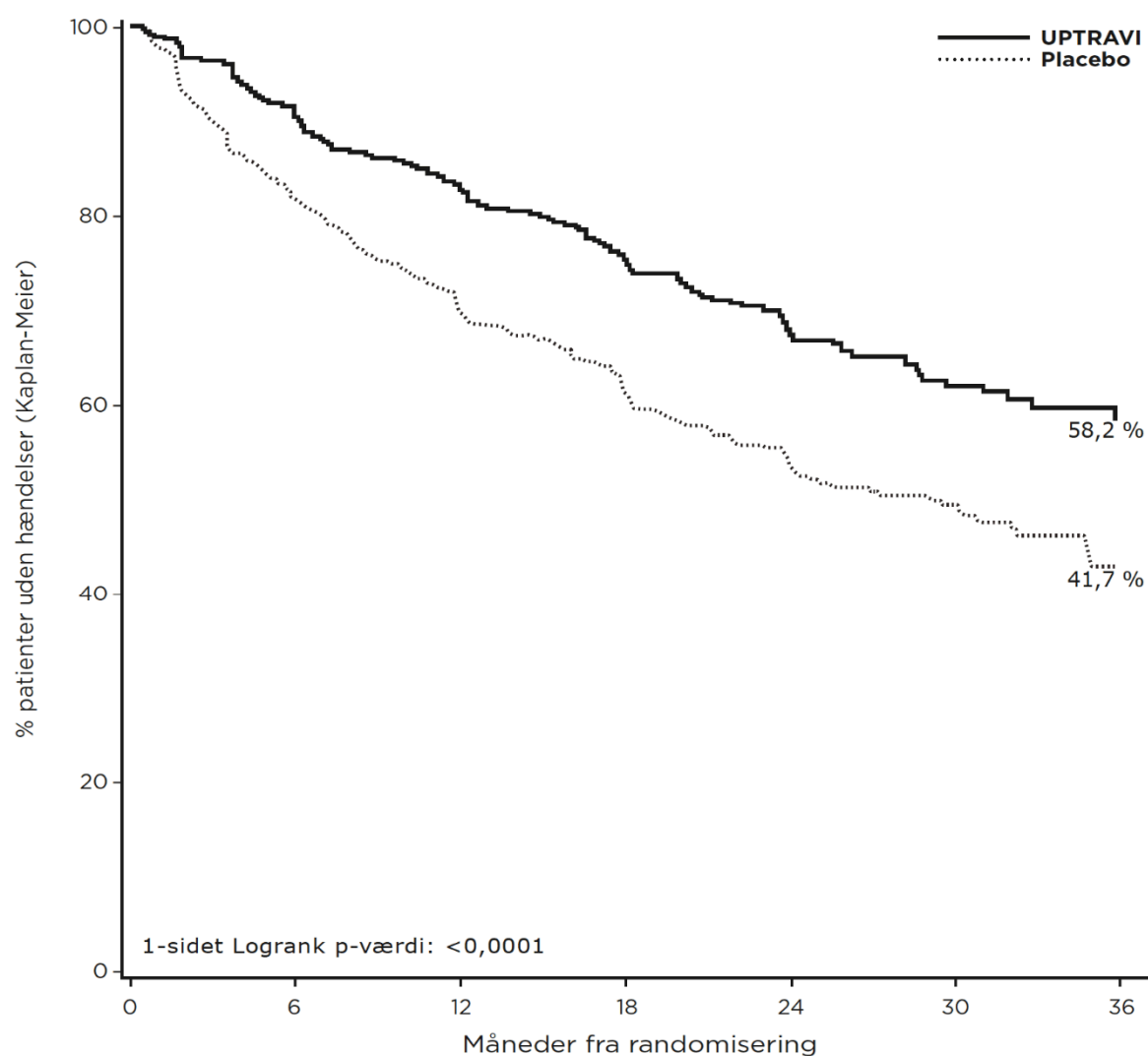
Idiopatisk eller arvelig PAH var den mest almindelige ætiologi i studiepopulationen (58 %), efterfulgt af PAH på grund af bindevævssygdom (29 %), PAH forbundet med simpel, korrigeret kongenit hjertesygdom (10 %) og PAH forbundet med andre ætiologier (lægemidler og toksiner [2 %] og hiv [1 %]).

Ved baseline var størstedelen af de inkluderede patienter (80 %) i behandling med en stabil dosis af en specifik PAH-behandling, enten en ERA (15 %) eller en PDE-5-hæmmer (32 %) eller både en ERA og en PDE-5-hæmmer (33 %).

Samlet median dobbeltblindet behandlingsvarighed var 63,7 uger i placebogruppen og 70,7 uger i selexipaggruppen. 23 % af de patienter, der fik selexipag, nåede en vedligeholdelsesdosis i området 200-400 mikrogram, 31 % nåede doser i området 600-1 000 mikrogram, og 43 % nåede doser i området 1 200-1 600 mikrogram.

Behandling med selexipag 200-1 600 mikrogram to gange dagligt resulterede i en reduktion på 40 % (risikoforhold [HR] 0,60; 99 % CI: 0,46; 0,78; p-værdi ved en-sidet log-rank-test $< 0,0001$) i forekomsten af morbiditets- eller mortalitetshændelser op til 7 dage efter sidste dosis sammenlignet med placebo (Figur 1). Den gavnlige virkning af selexipag blev primært tilskrevet en reduktion i hospitalisering pga. PAH og en reduktion i andre sygdomsprogressionshændelser (Tabel 1).

Figur 1 Kaplan-Meier-estimer af første morbiditets-mortalitetshændelse



UPTRAVI-patienter:

udsat for risiko	574	455	361	246	171	101	40
------------------	-----	-----	-----	-----	-----	-----	----

Placebo-patienter:

udsat for risiko	582	433	347	220	149	88	28
------------------	-----	-----	-----	-----	-----	----	----

Tabel 1 Opsummering af udfaldsrelaterede hændelser

Endepunkter og statistik	Patienter med en hændelse		Behandlingssammenligning: selexipag kontra placebo			
	Placebo (N=582)	Selexipag (N=574)	Absolut risiko-reduktion	Relativ risiko-reduktion (99 % CI)	HR (99 % CI)	p-værdi
Morbiditets-/mortalitets-hændelse ^a	58,3 %	41,8 %	16,5 %	40 % (22 %; 54 %)	0,60 (0,46; 0,78).	< 0,0001
Hospitalisering pga. PAH ^b n (%)	109 (18,7 %)	78 (13,6 %)	5,1 %	33 % (2 %; 54 %)	0,67 (0,46; 0,98).	0,04
Sygdoms-progression ^b	100 (17,2 %)	38 (6,6 %)	10,6 %	64 % (41 %; 78 %)	0,36 (0,22; 0,59).	< 0,0001

n (%)						
Indledning af i.v./s.c. prostanoid eller iltbehandling^{b,c} n (%)	15 (2,6 %)	11 (1,9 %)	0,7 %	32 % (-90 %; 76 %)	0,68 (0,24; 1,90).	0,53
Dødsfald frem til EOT + 7 dage^d n (%)	37 (6,4 %)	46 (8,0 %)	-1,7 %	-17 % (-107 %; 34 %)	1,17 (0,66; 2,07).	0,77
Dødsfald indtil afslutningen af studiet^d n (%)	105 (18,0 %)	100 (17,4 %)	0,6 %	3 % (-39 %; 32 %)	0,97 (0,68; 1,39).	0,42

CI = konfidensinterval; EOT = behandlingsafslutning; HR = risikoforhold; i.v. = intravenøs; PAH = pulmonal arteriel hypertension; s.c. = subkutan.

^a % af patienter med en hændelse efter 36 måneder = $100 \times (1 - \text{Kaplan-Meier-estimat})$; risikoforhold estimeret ved brug af Cox' proportionelle risikomodel; ustratificeret enkeltsidet log-rank-test-p-værdi.

^b % af patienter med en hændelse som en del af det primære endepunkt, frem til EOT + 7 dage; risikoforhold estimeret ved brug af Aalen Johansens metode; 2-sidet p-værdi ved brug af Grays test.

^c Omfatter 'Behov for lungetransplantation eller atriaseptostomi' (1 patient på selexipag og 2 på placebo)

^d % af patienter med en hændelse frem til EOT + 7 dage eller op til studielukning; risikoforhold estimeret ved brug af Cox' proportionelle risikomodel; ustratificeret enkeltsidet log-rank-test-p-værdi.

Den numeriske stigning i dødsfald frem til afslutning af behandlingen + 7 dage, men ikke frem til studielukning, blev yderligere undersøgt ved hjælp af matematisk modellering, der viste, at ubalancen i dødsfald er i overensstemmelse med formodningen om en neutral virkning på PAH-mortalitet og reduktion i ikke-fatale hændelser.

Den observerede virkning af selexipag kontra placebo på det primære endepunkt var konsistent på tværs af individualiserede vedligeholdelsesdoser, som påvist ved risikoforholdet for de tre prædefinerede kategorier (0,60 for 200-400 mikrogram to gange dagligt; 0,53 for 600-1 000 mikrogram to gange dagligt; og 0,64 for 1 200-1 600 mikrogram to gange dagligt), hvilket var i overensstemmelse med den samlede behandlingsvirkning (0,60).

Selexipags virkning på det primære endepunkt var konsistent på tværs af undergrupper ud fra alder, køn, race, ætiologi, geografisk region, WHO-funktionsklasse, og ved monoterapi eller i kombination med en ERA eller en PDE-5-hæmmer eller en trippelkombination med både en ERA og en PDE-5-hæmmer.

Tiden til PAH-relateret død eller hospitalisering pga. PAH blev vurderet som et sekundært endepunkt. Risikoen for en hændelse under dette endepunkt blev reduceret med 30 % hos de patienter, der fik selexipag, i forhold til placebo (HR 0,70; 99 % CI: 0,50; 0,98; enkeltsidet log-rank-p = 0,0031). Procentdelen af patienter med en hændelse ved måned 36 var henholdsvis 28,9 % og 41,3 % i selexipag- og placebogruppen, med en absolut risikoreduktion på 12,4 %.

Antallet af patienter, der som en første hændelse oplevede død på grund af PAH eller hospitalisering på grund af PAH frem til behandlingsafslutningen var 102 (17,8 %) i selexipaggruppen og 137 (23,5 %) i placebogruppen. Død på grund af PAH som en del af endepunktet blev set hos 16 (2,8 %) af patienterne på selexipag og 14 (2,4 %) af patienterne på placebo. Hospitalisering på grund af PAH blev set hos 86 (15,0 %) af patienterne på selexipag og 123 (21,1 %) af patienterne på placebo. Selexipag reducerede risikoen for hospitalisering på grund af PAH som en første udfaldshændelse i forhold til placebo (HR 0,67; 99 % CI: 0,46; 0,98; enkeltsidet log-rank-p = 0,04).

Det totale antal af dødsfald af alle årsager frem til studielukningen var 100 (17,4 %) i selexipaggruppen og 105 (18,0 %) i placebogruppen (HR 0,97; 99 % CI: 0,68; 1,39). Antallet af

dødsfald på grund af PAH frem til studielukningen var 70 (12,2 %) i selexipaggruppen og 83 (14,3 %) i placebogruppen.

Symptomatiske endepunkter

Motionskapaciteten blev vurderet som et sekundært endepunkt. Gennemsnitlig 6MWD ved baseline var 376 m (interval: 90-482 m) og 369 m (interval: 50-515 m) hos hhv. selexipagbehandlede og placebobehandlede patienter. Behandling med selexipag resulterede i en placebokorrigeret medianvirkning på 6MWD målt ved laveste koncentration (dvs. 12 timer efter dosering) på 12 m ved uge 26 (99 % CI: 1, 24 m; enkeltsidet p-værdi = 0,0027). Hos de patienter, der ikke fik samtidig PAH-specifik behandling, var den placebokorrigerede behandlingsvirkning målt ved laveste koncentration 34 m (99 % CI: 10, 63 m).

Livskvaliteten blev vurderet i en undergruppe af patienter i GRIPHON-studiet på baggrund af spørgeskemaet CAMPHOR (Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review). Der var ingen signifikant behandlingsvirkning fra baseline til uge 26.

Langtidsdata ved PAH

Patienter, der havde deltaget i det pivotale studie (GRIPHON), kunne deltage i et langsigtet åbent forlængelsesstudie. I alt 574 patienter blev behandlet med selexipag i GRIPHON-studiet. Af disse fortsatte 330 patienter med behandlingen med selexipag i det åbne forlængelsesstudie. Den mediane opfølgningsvarighed var 4,5 år, og den mediane eksponering for selexipag var 3 år. Under opfølgningen blev mindst ét andet PAH-lægemiddel tilføjet til selexipag hos 28,4 % af patienterne. Størstedelen af behandlingseksponeringen (86,3 %) hos alle 574 patienter blev dog akkumuleret uden tilføjelse af nogen nye PAH-lægemidler. Kaplan-Meier-estimer for overlevelse hos disse 574 patienter på tværs af GRIPHON-studiet og det langsigtede forlængelsesstudie efter 1, 2, 5 og 7 år var henholdsvis 92 %, 85 %, 71 % og 63 %. Overlevelse efter 1, 2, 5 og 7 år for 273 patienter i WHO FC II ved baseline i det pivotale studie var henholdsvis 97 %, 91 %, 80 % og 70 %, og for 294 patienter i WHO FC III ved baseline var den henholdsvis 88 %, 80 %, 62 % og 56 %. Da yderligere PAH-behandling blev iværksat hos en lille andel af patienterne, og da der ikke var nogen kontrolgruppe i forlængelsesstudiet, kan selexipags fordel mht. overlevelse ikke bekræftes ud fra disse data.

Indledende trippelkombinationsbehandling med selexipag, macitentan og tadalafil hos nydiagnosticerede PAH-patienter

I et dobbeltblindt, placebokontrolleret studie blev i alt 247 nydiagnosticerede PAH-patienter randomiseret for at evaluere behandlingseffekten af indledende trippelbehandling (selexipag, macitentan og tadalafil) (N = 123) versus indledende dobbeltbehandling (placebo, macitentan og tadalafil) (N = 124).

Det primære endepunkt, ændring fra baseline i pulmonal vaskulær modstand (PVR) i uge 26, viste ikke en statistisk signifikant forskel mellem grupperne, mens det viste en forbedring fra baseline i begge behandlingsgrupper (relativ reduktion med 54 % i den indledende trippelbehandlingsgruppe mod 52 % i den indledende dobbeltbehandlingsgruppe).

I løbet af en median opfølgning på 2 år døde 4 (3,4 %) patienter i trippelbehandlingsgruppen og 12 (9,4 %) patienter i dobbeltbehandlingsgruppen.

Pædiatrisk population

Interimanalyse af virkningen og sikkerheden hos pædiatriske patienter med PAH (SALTO)

Virkningen og sikkerheden hos pædiatriske patienter i alderen ≥ 2 til < 18 år med PAH er blevet undersøgt på en beskrivende måde i et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret fase 3-multicenterstudie med parallelle grupper (SALTO). I alt 138 patienter blev randomiseret i forholdet 1:1 til at få enten selexipag (N = 69) eller placebo (N = 69) to gange dagligt. Selexipagdoser på 100, 150 eller 200 mikrogram blev optitreret til 800, 1.200 eller 1.600 mikrogram to gange dagligt baseret på vægtkategori og tolerabilitet (se pkt. 5.2). Interimanalysen blev udført, da 92 patienter havde nået 24 ugers behandling.

Studiets primære endepunkt var tid til første sygdomsprogression bekræftet af CEC (Clinical Events Committee, udvalget for kliniske hændelser) op til 7 dage efter den sidste dosis af behandlingen i studiet. Sekundære og eksploratoriske endepunkter omfattede sikkerhed og tolerabilitet, ændring i 6MWD, WHO FC samt data vedrørende målinger af N-terminalt prohormon for natriuretisk peptid i hjernen (NT-proBNP), ekkokardiografi, fysisk aktivitet og livskvalitet.

Samlet set var den mediane behandlingsvarighed 50 uger, og ca. 50 % af patienterne nåede 12 måneders behandling. Størstedelen af patienterne havde idiopatisk PAH (55,8 %), fik kombinationsbehandling som baggrundsbehandling (74,6 %) og var klassificeret som WHO FC II (76,8 %). Gennemsnitsalderen var 11,8 år (interval 3-18 år).

Hændelser med CEC-bekræftet sygdomsprogression blev rapporteret for 16 patienter (23,2 %) i selexipaggruppen og for 11 patienter (15,9 %) i placebogruppen.

Karakteren af indberettede bivirkninger stemte overens med den kendte sikkerhedsprofil for selexipag (overvejende kendetegnet ved prostacyclin-lignende tilknyttede bivirkninger, se pkt. 4.8) og med de forventede hændelser hos en PAH-patientpopulation, herunder bivirkninger forbundet med PAH-sygdomsprogression. I titreringsperioden blev bivirkningen opkastning rapporteret med højere hyppighed (19 [27,5 %] i selexipaggruppen og 5 [7,2 %] i placebogruppen) sammenlignet med voksne (se pkt. 4.8). PAH-sygdomsprogression var den hyppigst indberettede alvorlige bivirkning hos 8 patienter (11,6 %) i selexipaggruppen sammenlignet med 4 patienter (5,8 %) i placebogruppen. Antallet af dødsfald i alt uanset årsag var 7 (10,1 %) i selexipaggruppen og 5 (7,2 %) i placebogruppen, hvoraf 5 (7,2 %) og 3 (4,3 %) forekom under behandlingen med henholdsvis selexipag og placebo. Alle dødsfald på nær ét var forbundet med PAH.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Farmakokinetikken af selexipag og dets aktive metabolit er primært blevet undersøgt hos raske forsøgsparticipanter. Efter administration af en enkelt eller flere doser var farmakokinetikken af selexipag og den aktive metabolit dosisproportional op til en enkeltdosis på 800 mikrogram og flere doser af op til 1 800 mikrogram to gange dagligt. Efter administration af flere doser blev steady state for selexipag og den aktive metabolit nået i løbet af 3 dage. Der var ingen akkumulation i plasma af hverken moderstoffet eller den aktive metabolit efter administration af flere doser.

Hos raske frivillige var den interindividuelle variation i eksponeringen (arealet under kurven over et doseringsinterval) ved steady state hhv. 43 % og 39 % for selexipag og den aktive metabolit. Den intraindividuelle variation i eksponeringen var hhv. 24 % og 19 % for selexipag og den aktive metabolit.

Eksponeringen for selexipag og den aktive metabolit ved steady state hos PAH-patienter og raske forsøgsparticipanter var den samme. Farmakokinetikken af selexipag og den aktive metabolit hos PAH-patienter blev ikke påvirket af sygdommens sværhedsgrad og ændrede sig ikke over tid.

Absorption

Selexipag absorberes hurtigt og hydrolyseres af carboxylestaser til dets aktive metabolit.

De maksimale plasmakoncentrationer af selexipag og dets aktive metabolit efter oral administration nås i løbet af hhv. 1-3 timer og 3-4 timer.

Den absolutte biotilgængelighed af selexipag hos mennesker er ca. 49 %. Dette skyldes sandsynligvis en first pass-effekt af selexipag, idet plasmakoncentrationerne af den aktive metabolit er ensartede efter oral og intravenøs administration af samme dosis.

I nærvær af føde steg eksponeringen for selexipag efter en enkelt dosis på 400 mikrogram med 10 % hos kaukasiske forsøgsparticipanter og faldt med 15 % hos japanske forsøgsparticipanter, hvorimod eksponeringen for den aktive metabolit faldt med 27 % (kaukasiske forsøgsparticipanter) og 12 %

(japanske forsøgspartagere). Der var flere forsøgspartagere, der rapporterede om bivirkninger efter administration i fastende tilstand end efter indtagelse af føde.

Fordeling

Selexipag og dets aktive metabolit bindes i høj grad til plasmaproteiner (cirka 99 % i alt og i samme omfang til albumin og alfa1-syre-glykoprotein). Selexipags fordelingsvolumen ved steady state er 11,7 l.

Biotransformation

Selexipag hydrolyseres til sin aktive metabolit i leveren og i tarmene via carboxylesteraser. Oxidativ metabolisme katalyseret primært af CYP2C8 og i mindre grad af CYP3A4 fører til dannelsen af hydroxylerede og dealkylerede produkter. UGT1A3 og UGT2B7 medvirker til glukuronideringen af den aktive metabolit. Med undtagelse af den aktive metabolit overstiger ingen af de cirkulerende metabolitter i human plasma 3 % af det totale lægemiddelrelaterede materiale. Ved steady state er eksponeringen for den aktive metabolit cirka 3 til 4 gange højere end eksponeringen for moderstoffet, både hos raske forsøgspartagere og PAH-patienter efter oral administration.

Elimination

Selexipag elimineres primært via metabolisme med en gennemsnitlig halveringstid på 0,8-2,5 t. Den aktive metabolit har en halveringstid på 6,2-13,5 t. Den totale legemsclearance af selexipag er 17,9 l/t. Hos raske forsøgspartagere var udskillelsen komplet 5 dage efter administration og foregik primært via fæces (udgør 93 % af den administrerede dosis) i forhold til 12 % via urinen.

Særlige populationer

Der er ikke set nogen klinisk relevante indvirkninger af køn, race, alder eller legemsvægt på farmakokinetikken af selexipag og dets aktive metabolit hos raske forsøgspartagere eller PAH-patienter.

Pædiatrisk population

Selexipags farmakokinetik hos pædiatriske patienter i alderen ≥ 2 til < 18 år med PAH blev undersøgt i det ublindede, enkeltarmede fase 2-studie (AC-065A203 [N = 62]) og i SALTO [N = 36] [se pkt. 5.1]).

Pædiatriske patienter fik administreret selexipag med startdoser på 100 mikrogram to gange dagligt (legemsvægt ≥ 9 kg og < 25 kg), 150 mikrogram to gange dagligt (legemsvægt ≥ 25 kg og < 50 kg) og 200 mikrogram to gange dagligt (legemsvægt ≥ 50 kg). Dosen blev optitreret til den højeste individuelt tolererede dosis op til maksimalt 800 mikrogram to gange dagligt (legemsvægt ≥ 9 kg og < 25 kg), 1.200 mikrogram to gange dagligt (legemsvægt ≥ 25 kg og < 50 kg) og 1.600 mikrogram to gange dagligt (legemsvægt ≥ 50 kg). Den anvendte ordning med dosering justeret efter legemsvægt resulterede i en kombineret eksponering for selexipag og dets aktive metabolit, som kunne sammenlignes med den, der blev observeret hos voksne patienter.

Nedsat nyrefunktion

Eksponeringen (maksimal plasmakoncentration og arealet under plasmakoncentrations-/tidskurven) for selexipag og dets aktive metabolit steg 1,4 til 1,7 gange hos forsøgspartagere med svært nedsat nyrefunktion (eGFR < 30 ml/min./1,73 m²).

Nedsat leverfunktion

Eksponeringen for selexipag var hhv. 2 og 4 gange højere hos patienter med let (Child-Pugh-klasse A) eller moderat (Child-Pugh-klasse B) leverinsufficiens i forhold til raske forsøgspartagere. Eksponeringen for den aktive metabolit var næsten uforandret hos forsøgspartagere med mild leverinsufficiens og fordoblet hos forsøgspartagere med moderat leverinsufficiens. Kun to forsøgspartagere med svær (Child-Pugh-klasse C) leverinsufficiens blev doseret med selexipag.

Eksposeringen for selexipag og dets aktive metabolit hos disse to forsøgsdeltagere var ensartet med eksposeringen hos forsøgsdeltagere med moderat (Child-Pugh-klasse B) leverinsufficiens.

På baggrund af modellerings- og simulationsdata fra et studie med forsøgsdeltagere med leverinsufficiens forventes eksposeringen for selexipag ved steady state hos personer med moderat leverinsufficiens (Child-Pugh-klasse B) efter et regime med dosering én gang dagligt at være cirka 2 gange højere end hos raske personer under et regime med dosering to gange dagligt. Eksposeringen for den aktive metabolit ved steady state hos disse patienter under et regime med dosering én gang dagligt forventes at være ensartet med eksposeringen hos raske personer under et regime med dosering to gange dagligt. Personer med svær leverinsufficiens (Child-Pugh-klasse C) udviste samme forventede eksposering ved steady state som forsøgsdeltagere med moderat leverinsufficiens under et regime med dosering én gang dagligt.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

I studierne af toksicitet efter gentagne doser hos gnavere blev der set et stærkt blodtryksfald som følge af udtalt farmakologi, der forårsagede forbigående kliniske tegn og nedsat fødeindtag og vægtøgning. Hos voksne og unge hunde blev tarmen og knoglerne/knoglemarven identificeret som de primære targetorganer efter behandling med selexipag. Der blev set en forsinkelse i lukningen af epifyseskiven i femora og/eller tibia hos unge hunde. NOAEL (no-observed-adverse-effect-level) blev ikke klarlagt. Hos unge hunde blev der set sporadiske tilfælde af intussusception på grund af prostacyclinrelaterede virkninger på tarmmotiliteten. Sikkerhedsmarginer justeret for IP-receptorpotensen for den aktive metabolit var 2 gange højere (baseret på total eksposering) i forhold til den terapeutiske eksposering hos mennesker. Fundet optrådte ikke i toksicitetsstudier hos mus eller rotter. På grund af den artsspecifikke følsomhed for udvikling af intussusception hos hunde anses dette fund ikke for at være af relevans hos voksne mennesker.

Den øgede knogleossifikation og dermed forbudne forandringer i knoglemarven i hundestudier vurderes at skyldes aktivering af EP₄-receptorer hos hunde. Da humane EP₄-receptorer ikke aktiveres af selexipag eller dets aktive metabolit er denne virkning artsspecifik og derfor ikke relevant for mennesker.

Vurderet ud fra den samlede evidens fra udførte genotoksicitetsstudier er selexipag og den aktive metabolit ikke genotoksiske.

I de 2-årige karcinogenicitetsstudier forårsagede selexipag en øget incidens af thyroideadenomer hos mus og Leydig-celleadenomer hos rotter. Mekanismerne er gnaver-specifikke. Alene hos rotter blev der noteret snoning af retinale arterioler efter 2 års behandling. Mekanistisk set vurderes denne virkning at være forårsaget af livslang vasodilatation og deraf følgende forandringer i okulær hæmodynamik. Der blev kun set yderligere histopatologiske fund med selexipag efter eksposeringer, der var tilstrækkeligt højere end den maksimale humane eksposering, hvilket tyder på ringe relevans hos mennesker.

I et fertilitetsstudie udført hos rotter blev der set en forlængelse af østruscyklusser og deraf følgende øget antal dage til parring ved eksposeringer, der var 173 gange højere end de terapeutiske eksposeringer (baseret på totale eksposeringer), og NOAEL var 30 gange højere end de terapeutiske eksposeringer. Ellers var fertilitetsparametre ikke påvirket.

Selexipag var ikke teratogent hos rotter og kaniner (eksposeringsmarginer, der var hhv. 13 og 43 gange højere end den terapeutiske eksposering med selexipag og den aktive metabolit, baseret på total eksposering). Sikkerhedsmarginerne for potentielle IP-receptor-relaterede virkninger på reproduktionen var 20 for fertilitet og 5 og 1 (baseret på fri eksposering) for embryoføtal udvikling hos rotter og kaniner efter justering for forskelle i receptorpotens. I studiet af præ-/postnatal udvikling hos rotter forårsagede selexipag ikke nogen virkninger på reproduktionsfunktionen hos moderdyret og ungerne.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletkerne

Mannitol (E421)

Majsstivelse

Lavsubstitueret hydroxypropylcellulose

Hydroxypropylcellulose

Magnesiumstearat

Filmovertæk:

Uptravi 100 mikrogram filmovertrukket tablet

Hypromellose (E464)

Propylenglycol (E1520)

Titandioxid (E171)

Jernoxid, gul (E172)

Jernoxid, sort (E172)

Carnaubavoks

Talcum

Uptravi 200 mikrogram filmovertrukket tablet

Hypromellose (E464)

Propylenglycol (E1520)

Titandioxid (E171)

Jernoxid, gul (E172)

Carnaubavoks

Uptravi 400 mikrogram filmovertrukket tablet

Hypromellose (E464)

Propylenglycol (E1520)

Titandioxid (E171)

Jernoxid, rød (E172)

Carnaubavoks

Uptravi 600 mikrogram filmovertrukket tablet

Hypromellose (E464)

Propylenglycol (E1520)

Titandioxid (E171)

Jernoxid, rød (E172)

Jernoxid, sort (E 172)

Carnaubavoks

Uptravi 800 mikrogram filmovertrukket tablet

Hypromellose (E464)

Propylenglycol (E1520)

Titandioxid (E171)

Jernoxid, gul (E172)

Jernoxid, sort (E 172)

Carnaubavoks

Uptravi 1 000 mikrogram filmovertrukket tablet

Hypromellose (E464)

Propylenglycol (E1520)

Titandioxid (E171)

Jernoxid, rød (E172)

Jernoxid, gul (E172)

Carnaubavoks

Uptravi 1 200 mikrogram filmovertrukket tablet

Hypromellose (E464)

Propylenglycol (E1520)

Titandioxid (E171)

Jernoxid, sort (E172)

Jernoxid, rød (E172)

Carnaubavoks

Uptravi 1 400 mikrogram filmovertrukket tablet

Hypromellose (E464)

Propylenglycol (E1520)

Titandioxid (E171)

Jernoxid, gul (E172)

Carnaubavoks

Uptravi 1 600 mikrogram filmovertrukket tablet

Hypromellose (E464)

Propylenglycol (E1520)

Titandioxid (E171)

Jernoxid, sort (E 172)

Jernoxid, rød (E172)

Jernoxid, gul (E172)

Carnaubavoks

6.2 Uforligneligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

Blister: 4 år.

Uåbnet beholder: 18 måneder. Efter anbrud af beholderen: 3 måneder eller indtil udløbsdatoen (hvad end der forekommer først).

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Uptravi 100 mikrogram filmovertrukne tabletter

Beholder af højdensitetspolyethylen (HDPE) med børnesikret skruelåg, der indeholder 1 g silica-tørrekapsel i låget og en varmforseglende foring.

Kartoner med 60 filmovertrukne tabletter (beholdere).

Kartoner med 140 filmovertrukne tabletter (titreringspakke, beholdere).

Uptravi 200 mikrogram filmovertrukne tabletter

Polyamid / aluminium / HDPE / PE med indlagt tørremiddel / HDPE-blister forseglet med en aluminiumsfolie.

Hver blisterstrip indeholder 10 filmovertrukne tabletter.

Kartoner med 10 eller 60 filmovertrukne tabletter (1 eller 6 blisterstrips).

Kartoner med 60 eller 140 filmovertrukne tabletter (titreringspakker, 6 eller 14 blisterstrips).

Uptravi 400 mikrogram, 600 mikrogram, 800 mikrogram, 1 000 mikrogram, 1 200 mikrogram, 1 400 mikrogram og 1 600 mikrogram filmovertrukne tabletter

Polyamid / aluminium / HDPE / PE med indlagt tørremiddel / HDPE-blister forseglet med en aluminiumsfolie.

Hver blisterstrip indeholder 10 filmovertrukne tabletter.

Kartoner med 60 filmovertrukne tabletter (6 blisterstrips).

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/15/1083/001
EU/1/15/1083/002
EU/1/15/1083/003
EU/1/15/1083/004
EU/1/15/1083/005
EU/1/15/1083/006
EU/1/15/1083/007
EU/1/15/1083/008
EU/1/15/1083/009
EU/1/15/1083/010
EU/1/15/1083/011
EU/1/15/1083/012
EU/1/15/1083/013

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 12. maj 2016

Dato for seneste fornyelse: 14. december 2020

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgien

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

• Yderligere risikominimeringsforanstaltninger

Inden lancering af Uptravi i det enkelte medlemsland skal indehaveren af markedsføringstilladelsen aftale indholdet og formatet af det kontrollerede adgangssystem med de nationale kompetente myndigheder.

Formålet med det kontrollerede adgangssystem er at lette identifikationen af ordinerende læger, at henvende sig til dem med relevante oplysninger vedrørende sikker og effektiv brug af Uptravi, og at give dem værktøjer til risikominimering, særligt hvad angår den potentielle risiko for medicineringsfejl. Det kontrollerede adgangssystem skal omfatte tre nøgleprincipper, som skal implementeres i det enkelte system i alle medlemslande- Det gælder:

- Identifikation og vedligeholdelse af en liste over alle personer, der ordinerer Uptravi.
- Forsendelse af et sæt til alle identificerede ordinerende læger med henblik på risikominimering, især hvad angår medicineringsfejl.

- Registrering af de ordinerende lægers modtagelse af sættene.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sikre, at alle sundhedsfaglige personer, der forventes at ordinere og/eller udlevere Uptravi, i alle de medlemslande, hvor Uptravi markedsføres, har fået udleveret et ordinationssæt, der indeholder følgende:

- Produktresuméet for Uptravi.
- Følgrebrev til læger og sundhedspersonale.
- Lamineret/laminerede titreringsvejledning(er) i A4-format til læger og sundhedspersonale.
- Titreringsvejledning(er) til patienter.
- Indlægsseddel.

Følgerebrevet til læger og sundhedspersonale skal tydeliggøre, at formålet med oplysningsmaterialerne er at reducere risikoen for medicineringsfejl som følge af de forskellige markedsførte tabletter og dosisstyrker, og det skal indeholde en liste over indholdet i ordinationssættet.

Formålet med de laminerede titreringsvejledninger i A4-format til læger og sundhedspersonale for startdoser af selexipag på 100 mikrogram og 200 mikrogram er at reducere risikoen for medicineringsfejl i titreringsfasen ved opstart af behandling med Uptravi. Den skal indeholde følgende nøgleelementer:

- Doserings- og titreringskoncept.
- Skiftet til vedligeholdelsesdosen (titreringsfase).
- Forventelige uønskede reaktioner i titreringsfasen og håndtering heraf.
- Tilskyndelse til og vejledning i at kommunikere tydeligt med patienten ved det første besøg og til at tage ansvaret for at kontakte patienten i titreringsfasen og dermed lette kommunikationen mellem lægen/sundhedspersonalet og patienten (behov for kontakt og planlægning af telefonopkald).

Der findes titreringsvejledninger til patienter for startdoser af selexipag på 100 mikrogram og 200 mikrogram. Titreringsvejledningen til patienten, som lægen og sundhedspersonalet skal bruge i forbindelse med samtaler med patienten, skal indeholde følgende nøgleelementer:

- En lægmandsformuleret version af titreringsvejledningen til læger og sundhedspersonale i A4 format.
- Dagbog, der letter brugen af Uptravi og fungerer som en påmindelse for patienterne (f.eks. om at kontakte lægen), og hvor der er plads til registrering af tabletindtag.
- Oplysninger om sikker og effektiv brug af Uptravi i lægmandssprog.

Den titreringsvejledning til patienter, der svarer til patientens startdosis af selexipag på henholdsvis 100 mikrogram eller 200 mikrogram, skal sammen med indlægssedlen gives til patienten efter demonstrationen. Patienterne vil modtage en titreringsvejledning og indlægsseddel i titreringspakkerne med Uptravi.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON – TITRERINGSPAKKE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Uptravi 100 mikrogram filmovertrukne tabletter
selexipag

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 100 mikrogram selexipag.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmovertrukket tablet

Titreringspakke
140 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Må ikke deles eller knuses.
Læs indlægssedlen og titreringsvejledningen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP
Skal anvendes inden 3 måneder efter første åbning.

Åbningsdato:

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/15/1083/013

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Uptravi 100 mikrogram

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Uptravi 100 mikrogram filmovertrukne tabletter
selexipag

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 100 mikrogram selexipag.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmovertrukket tablet

60 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Må ikke deles eller knuses.
Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP
Skal anvendes inden 3 måneder efter første åbning.

Åbningsdato:

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/15/1083/012

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Uptravi 100 mikrogram

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**BEHOLDERENS ETIKET****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Uptravi 100 mikrogram filmovertrukne tabletter
selexipag

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 100 mikrogram selexipag.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmovertrukket tablet

60 filmovertrukne tabletter

140 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Må ikke deles eller knuses.
Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP
Skal anvendes inden 3 måneder efter første åbning.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT****17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE****18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON – TITRERINGSPAKKE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Uptravi 200 mikrogram filmovertrukne tabletter
selexipag

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 200 mikrogram selexipag.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmovertrukket tablet

Titreringspakke
60 filmovertrukne tabletter
140 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Må ikke deles eller knuses.
Læs indlægssedlen og titreringsvejledningen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/15/1083/003
EU/1/15/1083/011

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Uptravi 200 mikrogram

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Uptravi 200 mikrogram filmovertrukne tabletter
Uptravi 400 mikrogram filmovertrukne tabletter
Uptravi 600 mikrogram filmovertrukne tabletter
Uptravi 800 mikrogram filmovertrukne tabletter
Uptravi 1 000 mikrogram filmovertrukne tabletter
Uptravi 1 200 mikrogram filmovertrukne tabletter
Uptravi 1 400 mikrogram filmovertrukne tabletter
Uptravi 1 600 mikrogram filmovertrukne tabletter
selexipag

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 200 mikrogram selexipag.
Hver filmovertrukket tablet indeholder 400 mikrogram selexipag.
Hver filmovertrukket tablet indeholder 600 mikrogram selexipag.
Hver filmovertrukket tablet indeholder 800 mikrogram selexipag.
Hver filmovertrukket tablet indeholder 1 000 mikrogram selexipag.
Hver filmovertrukket tablet indeholder 1 200 mikrogram selexipag.
Hver filmovertrukket tablet indeholder 1 400 mikrogram selexipag.
Hver filmovertrukket tablet indeholder 1 600 mikrogram selexipag.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukket tablet

10 filmovertrukne tabletter

60 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Må ikke deles eller knuses.
Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/15/1083/001
EU/1/15/1083/002
EU/1/15/1083/004
EU/1/15/1083/005
EU/1/15/1083/006
EU/1/15/1083/007
EU/1/15/1083/008
EU/1/15/1083/009
EU/1/15/1083/010

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Uptravi 200 mikrogram
Uptravi 400 mikrogram
Uptravi 600 mikrogram
Uptravi 800 mikrogram
Uptravi 1 000 mikrogram
Uptravi 1 200 mikrogram
Uptravi 1 400 mikrogram
Uptravi 1 600 mikrogram

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**BLISTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Uptravi 200 mikrogram tabletter
Uptravi 400 mikrogram tabletter
Uptravi 600 mikrogram tabletter
Uptravi 800 mikrogram tabletter
Uptravi 1 000 mikrogram tabletter
Uptravi 1 200 mikrogram tabletter
Uptravi 1 400 mikrogram tabletter
Uptravi 1 600 mikrogram tabletter
selexipag

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Janssen-Cilag Int

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Uptravi 100 mikrogram filmovertrukne tabletter
Uptravi 200 mikrogram filmovertrukne tabletter
Uptravi 400 mikrogram filmovertrukne tabletter
Uptravi 600 mikrogram filmovertrukne tabletter
Uptravi 800 mikrogram filmovertrukne tabletter
Uptravi 1 000 mikrogram filmovertrukne tabletter
Uptravi 1 200 mikrogram filmovertrukne tabletter
Uptravi 1 400 mikrogram filmovertrukne tabletter
Uptravi 1 600 mikrogram filmovertrukne tabletter
selexipag

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Uptravi
3. Sådan skal du tage Uptravi
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Uptravi er et lægemiddel, der indeholder det aktive stof selexipag. Det har samme afslappende og udvidende virkning på blodkarrene som det naturlige stof prostacyclin.

Uptravi anvendes til langvarig behandling af pulmonal arteriel hypertension (PAH) hos voksne patienter, som ikke kan opnå tilstrækkelig effekt med andre typer af lægemidler mod PAH, der kaldes for endothelinreceptorantagonister og phosphodiesterase type 5-hæmmere. Uptravi kan anvendes alene, hvis patienten ikke er kandidat til disse lægemidler.

PAH er højt blodtryk i de blodkar, der fører blod fra hjertet til lungerne (lungearterierne). Hos personer, der har PAH, bliver disse arterier smallere, så hjertet skal arbejde hårdere for at pumpe blod igennem dem. Dette kan forårsage træthed, svimmelhed, stakåndethed eller andre symptomer.

Dette lægemiddel virker på samme måde som det naturlige stof prostacyclin, så det udvider lungearterierne og gør dem mindre hårde. Dermed bliver det nemmere for hjertet at pumpe blod igennem lungearterierne. Uptravi sænker trykket i lungearterierne, lindrer symptomerne på PAH og gør, at PAH-sygdommen udvikler sig langsommere.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Uptravi

Tag ikke Uptravi

- hvis du er allergisk over for selexipag eller et af de øvrige indholdsstoffer i Uptravi (angivet i afsnit 6).
- hvis du har et hjerteproblem, såsom:
 - dårlig blodforsyning til hjertemusklene (alvorlig koronarhjertesygdom eller ustabil angina); symptomerne kan omfatte brystmerter
 - hjerteanfald inden for de sidste 6 måneder
 - svagt hjerte (dekompenseret hjertesvigt), som ikke er under tæt lægeligt opsyn
 - alvorligt uregelmæssigt hjerteslag
 - hjerteklapfejl (medfødt eller erhvervet), der medfører, at hjertet arbejder dårligt (ikke relateret til pulmonal hypertension)
- hvis du har haft et slagtilfælde inden for de seneste 3 måneder, eller der er forekommet andre hændelser, der har mindsket blodforsyningen til hjernen (f.eks. transitorisk cerebral iskæmi)
- hvis du tager gemfibrozil (lægemiddel, der anvendes til at sænke niveauet af fedt [lipider] i blodet).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt PAH-lægen eller sygeplejersken, før du tager Uptravi, hvis du

- tager medicin mod højt blodtryk
- har lavt blodtryk, der er forbundet med symptomer såsom svimmelhed
- for nylig har mistet meget blod eller væske, f.eks. som følge af alvorlig diarré eller opkastning
- har problemer med skjoldbruskkirtlen
- har alvorlige nyreproblemer eller er i dialyse
- har eller har haft alvorlige leverfunktionsproblemer

Fortæl det straks til lægen, hvis du bemærker et af ovenstående tegn, eller din tilstand forandres.

Børn og unge

Giv ikke dette lægemiddel til børn under 18 år.

Ældre patienter

Der er begrænset erfaring med Uptravi hos patienter over 75 år. Uptravi skal anvendes med forsigtighed i denne aldersgruppe.

Brug af andre lægemidler sammen med Uptravi

Fortæl det altid til lægen, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler.

Brug af andre lægemidler kan påvirke Uptravis virkning.

Fortæl det til PAH-lægen eller sundhedspersonalet, hvis du tager et eller flere af følgende lægemidler:

- Gemfibrozil (lægemiddel, der anvendes til at sænke niveauet af fedt [lipider] i blodet)
- Clopidogrel (lægemiddel, der anvendes til at hæmme dannelsen af blodpropper ved koronararteriesygdom)
- Deferasirox (lægemiddel, der anvendes til at fjerne jern fra blodet)
- Teriflunomid (lægemiddel, der anvendes til behandling af recidiverende-remitterende multipel sklerose)
- Carbamazepin (lægemiddel, der anvendes til behandling af visse former for epilepsi, nervesmerter eller som hjælp til at kontrollere alvorlige humørsvingninger, når andre lægemidler ikke virker)
- Phenytoin (lægemiddel, der anvendes til behandling af epilepsi)

- Valproinsyre (lægemiddel, der anvendes til behandling af epilepsi)
- Probenecid (lægemiddel, der anvendes til behandling af urinsyregigt)
- Fluconazol, rifampicin eller rifapentin (antibiotika, der anvendes til behandling af infektioner).

Graviditet og amning

Uptravi frarådes under graviditet og amning. Hvis du er en kvinde i den fødedygtige alder, skal du anvende sikker prævention, mens du tager Uptravi. Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge lægen til råds, før du tager dette lægemiddel.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Uptravi kan forårsage bivirkninger, såsom hovedpine og lavt blodtryk (se afsnit 4), der kan påvirke din evne til at føre motorkøretøj; symptomerne ved din sygdom kan også nedsætte din evne til at føre motorkøretøj.

3. Sådan skal du tage Uptravi

Uptravi må kun ordineres af en læge med erfaring i behandling af PAH. Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl eller har spørgsmål, så spørg lægen.

Fortæl det til lægen, hvis du oplever bivirkninger, da lægen kan anbefale, at du ændrer din dosis af Uptravi.

Fortæl det til lægen, hvis du har problemer med leveren eller tager andre lægemidler, da lægen kan anbefale, at du tager en lavere dosis af Uptravi to gange dagligt eller kun tager det én gang dagligt.

Hvis dit syn er nedsat, eller du har en form for blindhed, skal du have hjælp fra en anden person, når du tager Uptravi i titreringsperioden (perioden hvor din dosis gradvist forøges).

Sådan findes der frem til den rette dosis for dig

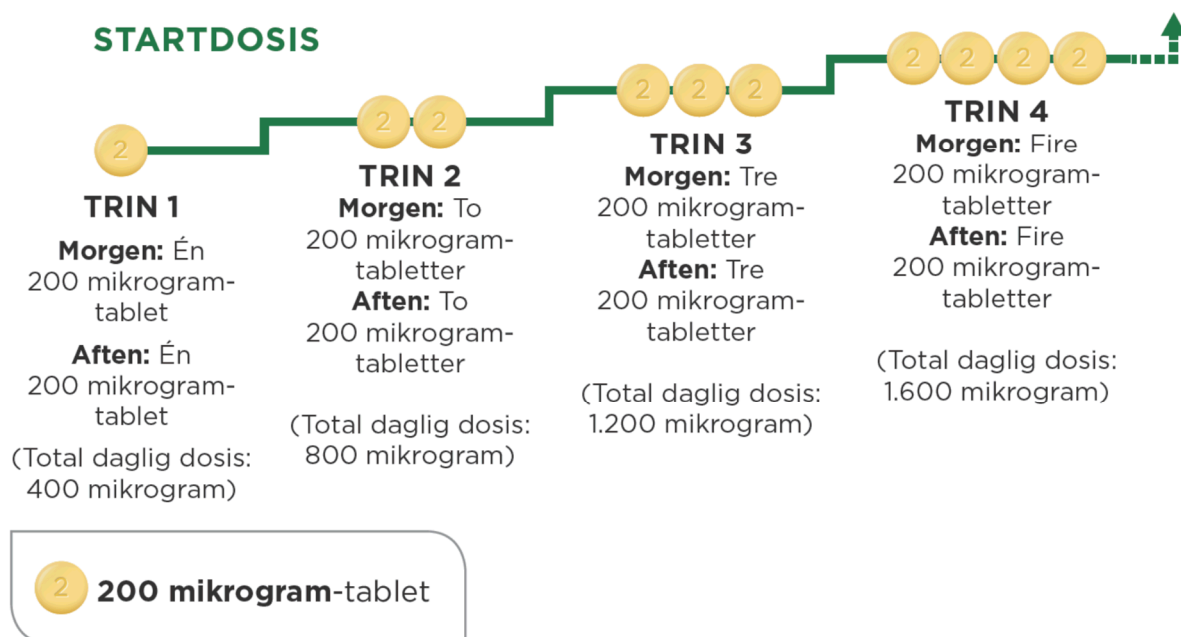
Hvis lægen ordinerer 200 mikrogram-tabletter

I starten af behandlingen vil de fleste patienter tage **en 200 mikrogram-tablet om morgenen og endnu én 200 mikrogram-tablet om aftenen, med ca. 12 timers mellemrum**. Det anbefales at starte behandlingen om aftenen. Lægen vil anvise, at du gradvist øger dosis. Dette kaldes for titrering. Det giver kroppen mulighed for at vænne sig til den nye medicin. Formålet med titrering er at nå den mest velegnede dosis. Det vil være den højeste dosis, som du kan tolerere, dog højst 1 600 mikrogram om morgenen og om aftenen.

Den første tabletpakning, du får, indeholder lysegule 200 mikrogram-tabletter. Lægen vil anvise, at du øger din dosis i trin, som regel hver uge, men intervallet mellem stigningerne kan være længere.

Ved hvert trin føjer du en 200 mikrogram-tablet til din morgendosis og en 200 mikrogram-tablet til din aftendosis. **Det anbefales, at du tager den første øgede dosis om aftenen.** Diagrammet nedenfor viser antallet af tabletter, der skal tages **hver morgen** og **hver aften** i de første 4 trin.

Hvert dosistrin varer cirka 1 uge

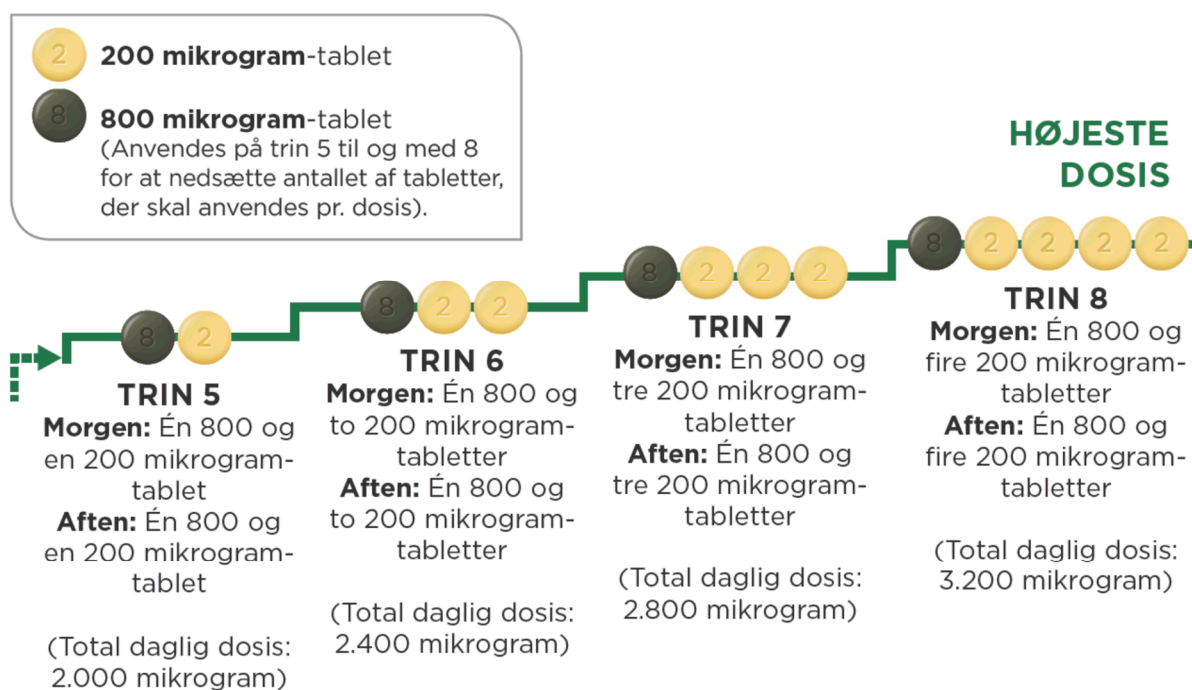


Hvis lægen fortæller dig, at du skal øge din dosis yderligere, skal du føje en 200 mikrogram-tablet til din morgendosis og en 200 mikrogram-tablet til din aftendosis ved hvert nye trin. Det anbefales, at du tager den første øgede dosis om aftenen.

Hvis lægen anviser, at du skal øge din dosis yderligere og gå til trin 5, kan du gøre det ved at tage én grøn 800 mg-tablet og én lysegul 200 mikrogram-tablet om morgenen og én 800 mikrogram-tablet og én 200 mikrogram-tablet om aftenen.

Den højeste dosis af Uptravi er 1 600 mikrogram om morgenen og 1 600 mikrogram om aftenen. Det er dog ikke alle patienter, der når denne dosis, da den påkrævede dosis varierer fra patient til patient.

Diagrammet nedenfor viser hvor mange tabletter, der skal tages **hver morgen** og **hver aften** på hvert trin fra og med trin 5.



Hvis lægen ordinerer 100 mikrogram-tabletter

Hvis du har problemer med leveren eller tager visse andre lægemidler, kan lægen ordinere 100 mikrogram-tabletter som din startdosis.

I starten af behandlingen skal du tage **én 100 mikrogram-tablet om morgenen og endnu én 100 mikrogram-tablet om aftenen, med ca. 12 timers mellemrum**. Det anbefales at starte behandlingen om aftenen. Lægen vil anvise, at du gradvist øger dosis. Dette kaldes for titrering. Det giver kroppen mulighed for at vænne sig til det nye lægemiddel. Formålet med titrering er at nå den mest velegnede dosis. Det vil være den højeste dosis, som du kan tåle, dog højst 800 mikrogram om morgenen og om aftenen.

Lægen vil anvise, at du skal øge din dosis i trin, som regel hver uge, men intervallet mellem dosisøgningerne kan være længere.

Ved hvert trin føjer du en 100 mikrogram-tablet til din morgendosis og en anden 100 mikrogram-tablet til din aftendosis. **Det anbefales, at du tager den første øgede dosis om aftenen.** Se titreringsvejledningen til patienter, der er vedlagt i titreringspakken, for at få oplysninger om, hvordan du optrapper din dosis.

Fortæl det til lægen, hvis du holder op med eller overvejer at holde op med at tage andre lægemidler, da det kan være nødvendigt at justere din dosis af selexipag.

Hvis lægen fortæller dig, at du skal øge din dosis yderligere, skal du føje en 100 mikrogram-tablet til din morgendosis og en 100 mikrogram-tablet til din aftendosis ved hvert nyt trin. Det anbefales, at du tager den første øgede dosis om aftenen.

Hvis lægen anviser, at du skal øge din dosis til over 400 mikrogram, kan du gøre det ved at tage én rød 400 mg-tablet og én lysegul 100 mikrogram-tablet om morgenen og én 400 mikrogram-tablet og én

100 mikrogram-tablet om aftenen. Se titreringsvejledningen til patienter, der er vedlagt i titreringspakken, for at få oplysninger om, hvordan du optrapper din dosis.

Ved optitrering med 100 mikrogram-tabletterne er den højeste dosis af Uptravi 800 mikrogram om morgenen og 800 mikrogram om aftenen. Det er dog ikke alle patienter, der når denne dosis, da den nødvendige dosis varierer fra patient til patient.

Brug af titreringsvejledningen under titrering

Du får en titreringspakke, som indeholder en titreringsvejledning og en indlægsseddel. Titreringsvejledningen indeholder oplysninger om titreringsforløbet, og du kan notere i den, hvor mange tabletter du tager hver dag.

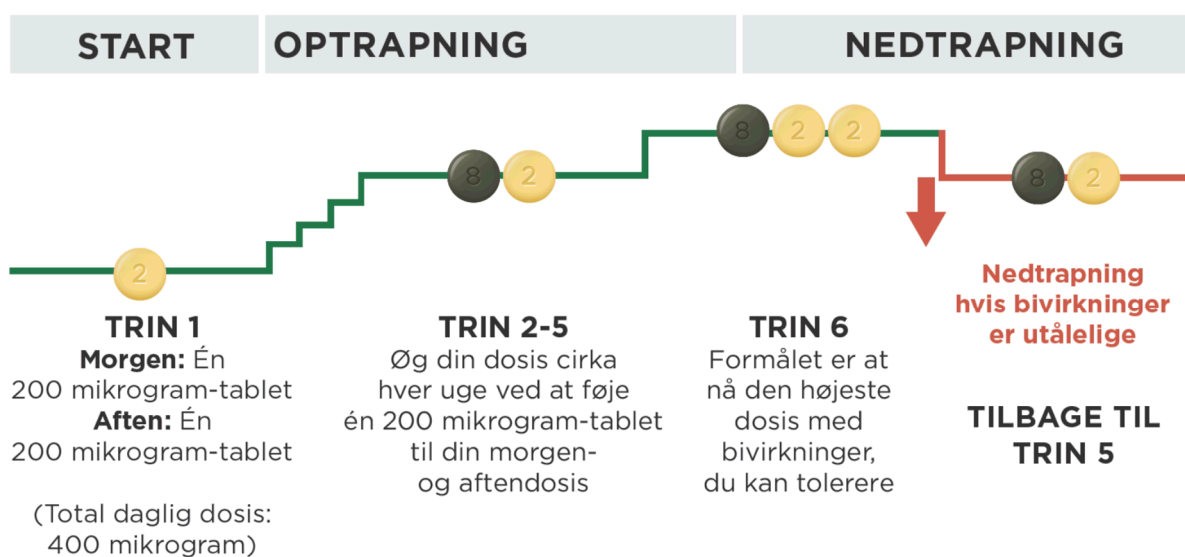
Husk at notere i din titreringsdagbog, hvor mange tabletter du tager hver dag. Titreringstrinene varer som regel omkring 1 uge. Hvis lægen anviser, at hvert titreringstrin skal vare længere end 1 uge, er der flere dagbogssider, hvor du kan notere dette. **Husk, at du skal være i regelmæssig kontakt med PAH-lægen eller sundhedspersonalet i titreringsforløbet.**

Nedtrapning til en lavere dosis på grund af bivirkninger

I titreringsforløbet kan du få bivirkninger, såsom hovedpine, diarré, kvalme, opkastning, smerter i kæben, muskelsmerter, smerter i benene, ledsmerter eller ansigtsrødme (se afsnit 4). Hvis du har svært ved at tolerere disse bivirkninger, så drøft med lægen, hvordan de kan håndteres eller behandles. Der findes behandlinger, der kan bidrage til at lindre bivirkningerne. For eksempel kan smertestillende midler såsom paracetamol være en hjælp til behandling af smerter og hovedpine.

Hvis bivirkningerne ikke kan behandles eller ikke bliver gradvist bedre med den dosis, du tager, vil lægen eventuelt justere din dosis ved at nedsætte antallet af lysegule tabletter med én om morgenen og én om aftenen. Diagrammet nedenfor viser nedtrapning til en lavere dosis. Gør kun dette, hvis lægen har anvist det.

Titrering med 200 mikrogram-tabletter



Hvis du titrerer med 100 mikrogram-tabletter, kan du finde oplysninger om, hvordan du nedtrapper, i titreringsvejledningen til patienter, der er vedlagt i titreringspakken.

Hvis dine bivirkninger bliver tålelige efter nedtrapning af din dosis, vil lægen eventuelt beslutte, at du skal fortsætte med den dosis. Se venligst afsnittet 'Vedligeholdelsesdosis' nedenfor for yderligere oplysninger.

Vedligeholdelsesdosis

Den højeste dosis, som du kan tolerere i titreringsfasen, vil blive din vedligeholdelsesdosis. Din vedligeholdelsesdosis er den dosis, som du skal fortsætte med at tage regelmæssigt.

Lægen vil ordinere en eller flere tabletter med den eller de for dig individuelt tilpassede styrker, som vil være din vedligeholdelsesdosis. **På denne måde kan du måske nøjes med at tage én tablet om morgenen og én om aftenen, i stedet for flere tabletter hver gang.**

Du finder en fuld beskrivelse af Uptravi tabletter, herunder farver og mærkning, i afsnit 6.

Med tiden vil lægen eventuelt justere din vedligeholdelsesdosis efter behov.

Hvis du på et tidspunkt efter at have taget den samme dosis i lang tid får bivirkninger, som du ikke kan tolerere, eller bivirkninger, der påvirker dine dagligdagsaktiviteter, skal du kontakte lægen, da det kan være, at din dosis skal nedsættes. Lægen vil eventuelt ordinere en lavere dosis. Husk at bortskaffe ikke anvendte tabletter (se afsnit 5).

Tag Uptravi én gang om morgenen og én gang om aftenen med cirka 12 timers mellemrum.

Tag tabletterne i forbindelse med måltider, da det kan medvirke til, at du bedre kan tåle lægemidlet. Tabletovertrækket er en beskyttelse. Tabletterne skal synkes hele med et glas vand. Tabletterne må ikke deles eller knuses.

Hvis du har taget for meget Uptravi

Spørg lægen til råds, hvis du har taget flere tabletter, end lægen har anvist.

Hvis du har glemt at tage Uptravi

Hvis du glemmer at tage Uptravi, skal du tage en dosis, så snart du kommer i tanker om det. Herefter skal du fortsætte med at tage tabletterne på det sædvanlige tidspunkt. Hvis det næsten er tid til næste dosis (under 6 timer til det normale tidspunkt), skal du springe den glemte dosis over og fortsætte med at tage lægemidlet til sædvanlig tid. **Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte tablet.**

Hvis du holder op med at tage Uptravi

Brat ophør af behandlingen med Uptravi kan resultere i, at dine symptomer bliver forværrede. Du må ikke stoppe med at tage Uptravi, medmindre lægen anviser det. Lægen vil eventuelt anvise, at du nedsætter dosis gradvist, før du stopper helt.

Hvis du af en hvilken som helst årsag stopper med at tage Uptravi i mere end 3 dage i træk (hvis du har glemt 3 morgen- og 3 aftendoser, eller seks doser eller mere i træk), **skal du straks kontakte lægen, da det kan være nødvendigt at justere din dosis for at undgå bivirkninger.** Lægen kan beslutte, at du skal genstarte behandlingen med en lavere dosis, som øges gradvist til din tidligere vedligeholdelsesdosis.

Spørg lægen eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Du kan få bivirkninger, ikke alene i titreringsperioden hvor dosis øges, men også senere efter lang tids brug af samme dosis.

Hvis du oplever hævelse i ansigt, læber, mund, tunge eller svælg, som gør det svært at synke eller trække vejret (angioødem), skal du straks kontakte lægen.

Hvis du får en eller flere af følgende bivirkninger: hovedpine, diarré, kvalme, opkastning, smerter i kæben, muskelsmerter, smerter i benene, ledsmerter eller ansigtsrødme, som du ikke kan tolerere, eller som ikke kan behandles, skal du kontakte lægen, da din dosis kan være for høj og skal nedsættes.

Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

- Hovedpine
- Blussen (ansigtsrødme)
- Kvalme og opkastning
- Diarré
- Smerter i kæben, muskelsmerter, ledsmerter, smerter i benene
- Nasofaryngitis (tilstoppet næse)

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- Anæmi (lavt antal røde blodlegemer)
- Hyperthyreoidisme (overaktiv skjoldbruskkirtel)
- Nedsat appetit
- Vægttab
- Hypotension (lavt blodtryk)
- Mavesmerter, herunder fordøjelsesbesvær
- Smerter
- Ændringer i visse blodprøveresultater, herunder blodprøver til kontrol af blodtal og skjoldbruskkirtlens funktion
- Udslæt, herunder nældefeber, kan forårsage brænden eller svien og hudrødme
- Angioødem og dets symptomer som beskrevet i begyndelsen af dette afsnit

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

- Hurtigere puls

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med lægen. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V. Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke Uptravi efter den udløbsdato, der står på æsken og på blisteren eller beholderens etiket efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Brug Uptravi 100 mikrogram filmovertrukne tabletter inden 3 måneder efter første åbning eller inden udløbsdatoen (hvad end der forekommer først).

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Uptravi indeholder:

Aktivt stof: selexipag.

Uptravi 100 mikrogram filmovertukne tabletter indeholder 100 mikrogram selexipag

Uptravi 200 mikrogram filmovertukne tabletter indeholder 200 mikrogram selexipag

Uptravi 400 mikrogram filmovertukne tabletter indeholder 400 mikrogram selexipag

Uptravi 600 mikrogram filmovertukne tabletter indeholder 600 mikrogram selexipag

Uptravi 800 mikrogram filmovertukne tabletter indeholder 800 mikrogram selexipag

Uptravi 1 000 mikrogram filmovertukne tabletter indeholder 1 000 mikrogram selexipag

Uptravi 1 200 mikrogram filmovertukne tabletter indeholder 1 200 mikrogram selexipag

Uptravi 1 400 mikrogram filmovertukne tabletter indeholder 1 400 mikrogram selexipag

Uptravi 1 600 mikrogram filmovertukne tabletter indeholder 1 600 mikrogram selexipag

Øvrige indholdsstoffer:

Tabletterne

Mannitol (E421)

Majsstivelse

Lavsubstitueret hydroxypropylcellulose

Hydroxypropylcellulose

Magnesiumstearat

Filmovertæk

Hypromellose (E464)

Propylenglycol (E1520)

Titandioxid (E171)

Jernoxider (E172)

Carnaubavoks

Uptravi 100 mikrogram filmovertukne tabletter indeholder gul jernoxid, sort jernoxid (E172) og talcum.

Uptravi 200 mikrogram filmovertukne tabletter indeholder gul jernoxid (E172).

Uptravi 400 mikrogram filmovertukne tabletter indeholder rød jernoxid (E172).

Uptravi 600 mikrogram filmovertukne tabletter indeholder rød jernoxid og sort jernoxid (E172).

Uptravi 800 mikrogram filmovertukne tabletter indeholder gul jernoxid og sort jernoxid (E172).

Uptravi 1 000 mikrogram filmovertukne tabletter indeholder rød jernoxid og gul jernoxid (E172).

Uptravi 1 200 mikrogram filmovertukne tabletter indeholder sort jernoxid og rød jernoxid (E172).

Uptravi 1 400 mikrogram filmovertukne tabletter indeholder gul jernoxid (E172).

Uptravi 1 600 mikrogram filmovertukne tabletter indeholder sort jernoxid, rød jernoxid og gul jernoxid (E172).

Udseende og pakningsstørrelser

Uptravi 100 mikrogram filmovertukne tabletter: Runde, lysegule, filmovertukne tabletter med en diameter på 3,0 mm, der er mærket med "1" på den ene side.

Uptravi 200 mikrogram filmovertukne tabletter: Runde, lysegule, filmovertukne tabletter med en diameter på 7,3 mm, der er mærket med "2" på den ene side.

Uptravi 400 mikrogram filmovertukne tabletter: Runde, røde, filmovertukne tabletter med en diameter på 7,3 mm, der er mærket med "4" på den ene side.

Uptravi 600 mikrogram fillovertrukne tabletter: Runde, lyslilla, fillovertrukne tabletter med en diameter på 7,3 mm, der er mærket med "6" på den ene side.

Uptravi 800 mikrogram fillovertrukne tabletter: Runde, grønne, fillovertrukne tabletter med en diameter på 7,3 mm, der er mærket med "8" på den ene side.

Uptravi 1 000 mikrogram fillovertrukne tabletter: Runde, orange, fillovertrukne tabletter med en diameter på 7,3 mm, der er mærket med "10" på den ene side.

Uptravi 1 200 mikrogram fillovertrukne tabletter: Runde, mørkelilla, fillovertrukne tabletter med en diameter på 7,3 mm, der er mærket med "12" på den ene side.

Uptravi 1 400 mikrogram fillovertrukne tabletter: Runde, mørkegule, fillovertrukne tabletter med en diameter på 7,3 mm, der er mærket med "14" på den ene side.

Uptravi 1 600 mikrogram fillovertrukne tabletter: Runde, brune, fillovertrukne tabletter med en diameter på 7,3 mm, der er mærket med "16" på den ene side.

Uptravi 100 mikrogram fillovertrukne tabletter leveres i beholdere med 60 og 140 tabletter (titreringspakker).

Uptravi 200 mikrogram fillovertrukne tabletter leveres i blisterpakninger med 10 eller 60 tabletter og 60 eller 140 tabletter (titreringspakker).

Uptravi 400 mikrogram, 600 mikrogram, 800 mikrogram, 1 000 mikrogram, 1 200 mikrogram, 1 400 mikrogram og 1 600 mikrogram fillovertrukne tabletter leveres i blisterpakninger med 60 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgien

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Magyarország

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: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

Eesti

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

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη
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: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland

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

Italia

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

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
JNJ-SI-safety@its.jnj.com

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +44 1 494 567 444
medinfo@its.jnj.com

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

Side 1

Uptravi 200 mikrogram filmovertrukne tabletter
selexipag

Titreringsvejledning

Opstart af behandling med Uptravi

Læs den medfølgende indlægsseddel, inden du starter behandling.

Fortæl det til lægen, hvis du oplever bivirkninger, da lægen kan anbefale, at du ændrer Uptravi-dosis. Fortæl det til lægen, hvis du tager andre lægemidler, da lægen kan anbefale, at du kun tager Uptravi én gang dagligt.

Side 2

Indhold

Hvordan skal jeg tage Uptravi?

.....4

Hvordan optrapper jeg min

dosis?.....6

Hvad er trinene?

.....8

Hvornår skal jeg nedtrappe?

.....10

Nedtrapning.....

..12

Side 3

Når du overgår til din

vedligeholdelsesdosis.....14

Hvis du har glemt at tage

Uptravi.....16

Hvis du holder op med at tage

Uptravi.....17

Titreringsdagbog.....

....18

Side 4

Hvordan skal jeg tage Uptravi?

Uptravi er et lægemiddel, der tages hver morgen og aften til behandling af pulmonal arteriel hypertension, også kaldet PAH.

Startdosen af Uptravi er 200 mikrogram **én gang om morgenen og én gang om aftenen.**

Den første gang, du tager Uptravi, skal være om aftenen.

Du skal tage hver dosis med et glas vand, helst i forbindelse med et måltid.

Side 5

Behandlingen med Uptravi består af 2 faser:

Titring

I de første mange uger skal du i samarbejde med lægen finde frem til den dosis af Uptravi, der er den rigtige for dig. Lægen vil eventuelt optrappe startdosen til højere doser af Uptravi. Lægen vil eventuelt nedtrappe dig til en lavere dosis. Dette forløb kaldes for titring. Det giver kroppen mulighed for at gradvist at vænne sig til lægemidlet.

Vedligeholdelse

Når lægen har fundet den rette dosis til dig, vil det være den dosis, du skal tage regelmæssigt. Det kaldes for vedligeholdelsesdosis.

Side 6

Hvordan optrapper jeg min dosis?

Du starter med en dosis på 200 mikrogram om morgenen og om aftenen, og når du har drøftet det med lægen eller sundhedspersonalet, trapper du op til den næste dosis.

Den første øgede dosis skal tages om aftenen. Hvert trin varer som regel omkring 1 uge. Det kan tage flere uger at finde den rette dosis til dig.

Formålet er at nå den dosis, der er mest velegnet til behandling af dig.

Den dosis vil være din vedligeholdelsesdosis.

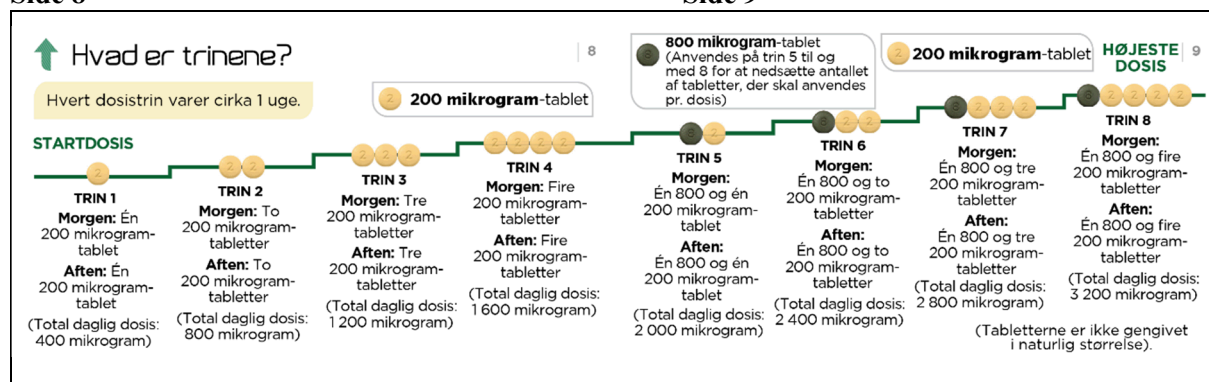
Side 7

Hver patient med PAH er forskellig. **Ikke alle ender med at få den samme vedligeholdelsesdosis.**

Nogle patienter får 200 mikrogram om morgenen og om aftenen som vedligeholdelsesdosis, mens andre vil nå frem til den højeste dosis på 1 600 mikrogram om morgenen og om aftenen.

Andre vil nå frem til en vedligeholdelsesdosis, der ligger imellem disse doser. Det vigtigste er, at du når frem til den dosis, der er mest velegnet til behandling af dig.

Side 8



Side 9

Side 10

↓Hvornår skal jeg nedtrappe?

Som det gælder for al medicin, kan du få bivirkninger med Uptravi, når du trapper op til højere doser.

Tal med lægen eller sundhedspersonalet, hvis du får bivirkninger. Der findes behandlinger, der kan hjælpe med at lindre dem.

De mest almindelige bivirkninger (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer), du kan få, når du tager Uptravi, er:

- Hovedpine • Diarré • Kvalme • Opkastning
- Smerter i kæben • Muskelsmerter • Smerter i benene • Ledsmarter • Ansigtsrødme

Du kan se en komplet liste over bivirkninger i indlægssedlen.

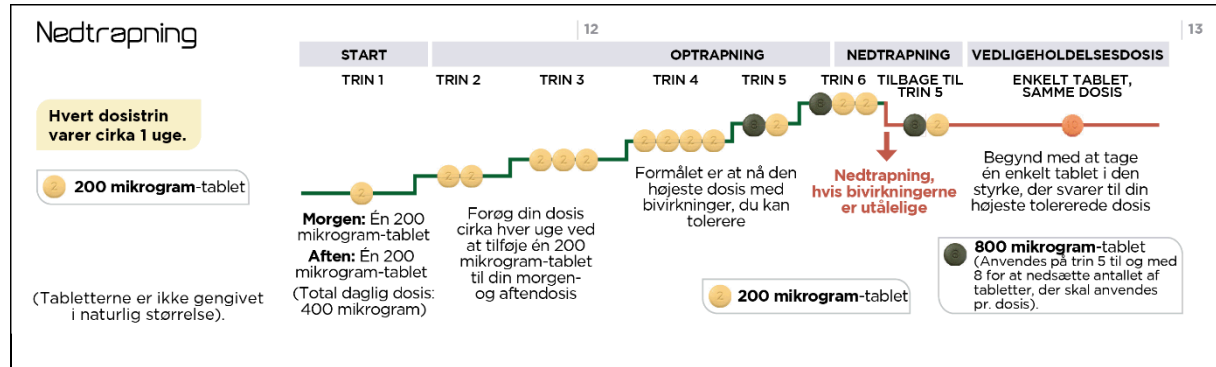
Side 11

Hvis du stadig ikke kan tolerere bivirkningerne, efter at lægen eller sundhedspersonalet har forsøgt at behandle dem, kan de anbefale, at du trapper ned til en lavere dosis.

Hvis lægen eller sundhedspersonalet fortæller dig, at du skal trappe ned til en lavere dosis, skal du tage én 200 mikrogram-tablet mindre om morgenen og én mindre om aftenen.

Du skal kun nedtrappe efter at have talt med PAH-lægen eller sundhedspersonalet. Dette nedtrappingsforløb vil hjælpe dig med at finde den rette dosis til dig, også kaldet din vedligeholdelsesdosis.

Side 12



Side 13

Side 14

Når du overgår til din vedligeholdelsesdosis

Den højeste dosis, som du kan tolerere i titreringsfasen, vil blive din **vedligeholdelsesdosis**. Din vedligeholdelsesdosis er den dosis, som du skal fortsætte med at tage regelmæssigt. Lægen eller sundhedspersonale vil ordinere **én tablet med én styrke**, der svarer til din vedligeholdelsesdosis.

På denne måde skal du bare tage én tablet om morgenen og én om aftenen, i stedet for flere tabletter til hver dosis.

Side 15

Eksempel: hvis den højeste dosis, du kunne tolerere i forbindelse med titrering, var 1 200 mikrogram én gang om morgenen og én gang om aftenen:



Med tiden vil lægen eller sundhedspersonalet eventuelt justere din vedligeholdelsesdosis efter behov.

Side 16

Hvis du har glemt at tage Uptravi

Hvis du glemmer en dosis, skal du tage den, så snart du kommer i tanker om det. Herefter skal du fortsætte med at tage tabletterne på det sædvanlige tidspunkt. Hvis der er mindre end 6 timer til, at du normalt tager din næste dosis, skal du springe den glemte dosis over og fortsætte med at tage lægemidlet på det sædvanlige tidspunkt.

Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for en glemt tablet.

Side 17

Hvis du holder op med at tage Uptravi

Du må ikke stoppe med at tage Uptravi, medmindre lægen eller sundhedspersonalet anviser det. Hvis du af en hvilken som helst årsag stopper med at tage Uptravi i mere end 3 dage i træk (hvis du har glemt 6 doser i træk), **skal du straks kontakte lægen eller sundhedspersonalet, da det kan være nødvendigt at justere din dosis for at undgå bivirkninger.**

Lægen eller sundhedspersonalet kan beslutte, at du skal genstarte behandlingen med en lavere dosis, som øges gradvist til din tidligere vedligeholdelsesdosis.

Side 18

Titreringsdagbog

Læs nøje instrukserne i indlægssedlen.

Side 19

Husk, at du skal være i regelmæssig kontakt med PAH-lægen eller sundhedspersonalet.

Følgende dagbogssider hjælper dig med at holde styr på det antal tabletter, du skal tage om morgenen og om aftenen i titreringsforløbet.

Skriv ned på disse sider hvor mange tabletter, du tager om morgenen og om aftenen.

Hvert trin varer som regel omkring 1 uge, medmindre lægen eller sundhedspersonalet anviser noget andet. Hvis dit titreringsstrin varer mere end 1 uge er der flere dagbogssider, hvor du kan notere dette.



Brug side 20 til 27 til at holde styr på de første uger af behandlingen, hvor du kun bruger 200 mikrogram-tabletter (trin 1-4).



Hvis du både har fået ordineret 200 og 800 mikrogram-tabletter, skal du bruge side 30 til 37 (trin 5-8).

Skriv lægens eller sundhedspersonalets anvisninger ned:

Lægens telefonnummer og e-mail:

Apotekets telefonnummer:

Noter:

Side 20

UGE NR.	1	20
	Notér hver dag i felterne nedenfor, hvor mange tabletter du tager om morgenen og om aftenen. Jeg talte med min læge eller sygeplejerske den DD/MM/AA.	Notér behandlings ugenummer i øverste venstre hjørne. Notér hver dag i felterne nedenfor, hvor mange tabletter du tager om morgenen og om aftenen. Jeg talte med min læge eller sygeplejerske den DD/MM/AA.
	Dato:	Dato:
Morgen	200 mikrogram	200 mikrogram
Aften	200 mikrogram	200 mikrogram
Det første indtag af Upravi skal være om aftenen		Det første indtag af en øget dosis Upravi skal være om aftenen

Side 21

Side 22

UGE NR.	#	22
	Notér behandlings ugenummer i øverste venstre hjørne. Notér hver dag i felterne nedenfor, hvor mange tabletter du tager om morgenen og om aftenen. Jeg talte med min læge eller sygeplejerske den DD/MM/AA.	Notér behandlings ugenummer i øverste venstre hjørne. Notér hver dag i felterne nedenfor, hvor mange tabletter du tager om morgenen og om aftenen. Jeg talte med min læge eller sygeplejerske den DD/MM/AA.
	Dato:	Dato:
Morgen	200 mikrogram	200 mikrogram
Aften	200 mikrogram	200 mikrogram
		Gå videre til side 28, hvis din læge ordinerer 800 mikrogram-tabletter

Side 23

Side 24

UGE NR.	#	24
	Notér behandlings ugenummer i øverste venstre hjørne. Notér hver dag i felterne nedenfor, hvor mange tabletter du tager om morgenen og om aftenen. Jeg talte med min læge eller sygeplejerske den DD/MM/AA.	Notér behandlings ugenummer i øverste venstre hjørne. Notér hver dag i felterne nedenfor, hvor mange tabletter du tager om morgenen og om aftenen. Jeg talte med min læge eller sygeplejerske den DD/MM/AA.
	Dato:	Dato:
Morgen	200 mikrogram	200 mikrogram
Aften	200 mikrogram	200 mikrogram
		Gå videre til side 28, hvis din læge ordinerer 800 mikrogram-tabletter

Side 25

Side 26

UGE NR. #	Notér behandlings ugenummer i øverste venstre hjørne. Notér hver dag i felterne nedenfor, hvor mange tabletter du tager om morgenen og om aftenen. Jeg talte med min læge eller sygeplejerske den DD/MM/AA. Dato: _____							26
Morgen	200 mikrogram	#	#	#	#	#	#	Morgen
Aften	200 mikrogram	#	#	#	#	#	#	Aften
Gå videre til side 28, hvis din læge ordinerer 800 mikrogram-tabletter								

Side 27

UGE NR. #	Notér behandlings ugenummer i øverste venstre hjørne. Notér hver dag i felterne nedenfor, hvor mange tabletter du tager om morgenen og om aftenen. Jeg talte med min læge eller sygeplejerske den DD/MM/AA. Dato: _____							27
Morgen	200 mikrogram	#	#	#	#	#	#	Morgen
Aften	200 mikrogram	#	#	#	#	#	#	Aften
Gå videre til side 28, hvis din læge ordinerer 800 mikrogram-tabletter								

Side 28

Brug følgende dagbogssider, hvis lægen eller sundhedspersonalet ordinerer 800 mikrogram-tabletter i tillæg til dine 200 mikrogram-tabletter.

På dagbogssiderne skal du krydse af, at du har taget én 800 mikrogram-tablet hver dag om morgenen og om aftenen sammen med det ordinerede antal 200 mikrogram-tabletter.

-  **200 mikrogram-tablet**
-  **800 mikrogram-tablet**
(Anvendes på trin 5 til og med 8 for at nedsætte antallet af tabletter, der skal anvendes pr. dosis).

Side 29

Husk, at du skal være i regelmæssig kontakt med PAH-lægen eller sundhedspersonalet.

Skriv lægens eller sundhedspersonalets anvisninger ned:

Lægens telefonnummer og e-mail:

Apotekets telefonnummer:

Noter:

Side 30

UGE NR. #	Notér behandlings ugenummer i øverste venstre hjørne. Notér hver dag i felterne nedenfor, hvor mange tabletter du tager om morgenen og om aftenen. Jeg talte med min læge eller sygeplejerske den DD/MM/AA. Dato: _____							30
Morgen	200 mikrogram 800 mikrogram	# 1	# 1	# 1	# 1	# 1	# 1	Morgen
Aften	200 mikrogram 800 mikrogram	# 1	# 1	# 1	# 1	# 1	# 1	Aften

Side 31

UGE NR. #	Notér behandlings ugenummer i øverste venstre hjørne. Notér hver dag i felterne nedenfor, hvor mange tabletter du tager om morgenen og om aftenen. Jeg talte med min læge eller sygeplejerske den DD/MM/AA. Dato: _____							31
Morgen	200 mikrogram 800 mikrogram	# 1	# 1	# 1	# 1	# 1	# 1	Morgen
Aften	200 mikrogram 800 mikrogram	# 1	# 1	# 1	# 1	# 1	# 1	Aften

Side 32

UGE NR. #	Notér behandlings ugenummer i øverste venstre hjørne. Notér hver dag i felterne nedenfor, hvor mange tabletter du tager om morgenen og om aftenen. Jeg talte med min læge eller sygeplejerske den DD/MM/AA. Dato: _____							32
Morgen	200 mikrogram 800 mikrogram	# 1	# 1	# 1	# 1	# 1	# 1	Morgen
Aften	200 mikrogram 800 mikrogram	# 1	# 1	# 1	# 1	# 1	# 1	Aften

Side 33

UGE NR. #	Notér behandlings ugenummer i øverste venstre hjørne. Notér hver dag i felterne nedenfor, hvor mange tabletter du tager om morgenen og om aftenen. Jeg talte med min læge eller sygeplejerske den DD/MM/AA. Dato: _____							33
Morgen	200 mikrogram 800 mikrogram	# 1	# 1	# 1	# 1	# 1	# 1	Morgen
Aften	200 mikrogram 800 mikrogram	# 1	# 1	# 1	# 1	# 1	# 1	Aften

Side 34

UGE NR.	Notér behandlings ugenummer i øverste venstre hjørne. Notér hver dag i felterne nedenfor, hvor mange tabletter du tager om morgenen og om aftenen. Jeg talte med min læge eller sygeplejerske den DD/MM/AA.							34								
#	Dato: _____							#								
Morgen	200 mikrogram	#	#	#	#	#	#	Morgen	200 mikrogram	#	#	#	#	#	#	#
	800 mikrogram	1	1	1	1	1	1		800 mikrogram	1	1	1	1	1	1	1
Aften	200 mikrogram	#	#	#	#	#	#	Aften	200 mikrogram	#	#	#	#	#	#	#
	800 mikrogram	1	1	1	1	1	1		800 mikrogram	1	1	1	1	1	1	1

Side 35

Side 36

UGE NR.	Notér behandlings ugenummer i øverste venstre hjørne. Notér hver dag i felterne nedenfor, hvor mange tabletter du tager om morgenen og om aftenen. Jeg talte med min læge eller sygeplejerske den DD/MM/AA.							36								
#	Dato: _____							#								
Morgen	200 mikrogram	#	#	#	#	#	#	Morgen	200 mikrogram	#	#	#	#	#	#	#
	800 mikrogram	1	1	1	1	1	1		800 mikrogram	1	1	1	1	1	1	1
Aften	200 mikrogram	#	#	#	#	#	#	Aften	200 mikrogram	#	#	#	#	#	#	#
	800 mikrogram	1	1	1	1	1	1		800 mikrogram	1	1	1	1	1	1	1

Side 37

Side 38

Noter	
-------	--

Side 39

Side 40

--	--

Side 1

Uptravi 100 mikrogram filmovertrukne tabletter
selexipag

Titreringsvejledning

Opstart af behandling med Uptravi

Læs den medfølgende indlægsseddel, inden du starter behandling.
Fortæl det til lægen, hvis du oplever bivirkninger, da lægen kan anbefale, at du ændrer Uptravi-dosis.

Side 2

Indhold

Hvordan skal jeg tage Uptravi?	4
Hvordan optrapper jeg min dosis?	6
Hvad er trinene?	8
Hvornår skal jeg nedtrappe?	10
Nedtrapning	12

Side 3

Når du overgår til din vedligeholdelsesdosis	14
Hvis du har glemt at tage Uptravi	16
Hvis du holder op med at tage Uptravi	17
Titreringsdagbog	18

Side 4

Hvordan skal jeg tage Uptravi?

Uptravi er et lægemiddel, der tages hver morgen og aften til behandling af pulmonal arteriel hypertension, også kaldet PAH.

Startdosen af Uptravi er 100 mikrogram **én gang om morgenen og én gang om aftenen**. Den første gang, du tager Uptravi, skal være om aftenen.
Du skal tage hver dosis med et glas vand, helst i forbindelse med et måltid.

Side 5

Behandlingen med Uptravi består af 2 faser:

Titring

I de første mange uger skal du i samarbejde med lægen finde frem til den dosis af Uptravi, der er den rigtige for dig. Lægen vil eventuelt optrappe startdosen til højere doser af Uptravi. Lægen vil eventuelt nedtrappe dig til en lavere dosis. Dette forløb kaldes for titring. Det giver kroppen mulighed for at gradvist at vænne sig til lægemidlet.

Vedligeholdelse

Når lægen har fundet den rette dosis til dig, vil det være den dosis, du skal tage regelmæssigt. Det kaldes for vedligeholdelsesdosis.

Side 6

Hvordan optrapper jeg min dosis?

Du starter med en dosis på 100 mikrogram om morgenen og om aftenen, og når du har drøftet det med lægen eller sundhedspersonalet, trapper du op til den næste dosis.

Den første øgede dosis skal tages om aftenen. Hvert trin varer som regel omkring 1 uge. Det kan tage flere uger at finde den rette dosis til dig.

Formålet er at nå den dosis, der er mest velegnet til behandling af dig.

Den dosis vil være din vedligeholdelsesdosis.

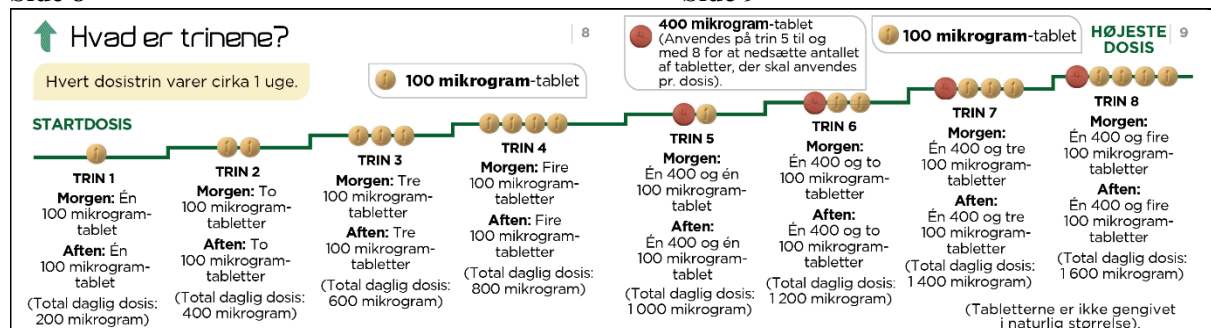
Side 7

Hver patient med PAH er forskellig. **Ikke alle ender med at få den samme vedligeholdelsesdosis.**

Nogle patienter får 100 mikrogram om morgenen og om aftenen som vedligeholdelsesdosis, mens andre vil nå frem til den højeste dosis på 800 mikrogram om morgenen og om aftenen.

Andre vil nå frem til en vedligeholdelsesdosis, der ligger imellem disse doser. Det vigtigste er, at du når frem til den dosis, der er mest velegnet til behandling af dig.

Side 8



Side 9

Side 10

↓Hvornår skal jeg nedtrappe?

Som det gælder for al medicin, kan du få bivirkninger med Uptravi, når du trapper op til højere doser.

Tal med lægen eller sundhedspersonalet, hvis du får bivirkninger. Der findes behandlinger, der kan hjælpe med at lindre dem.

De mest almindelige bivirkninger (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer), du kan få, når du tager Uptravi, er:

• Hovedpine • Diarré • Kvalme • Opkastning
• Smerter i kæben • Muskelsmerter • Smerter i benene • Ledsmarter • Ansigtsrødme

Du kan se en komplet liste over bivirkninger i indlægssedlen.

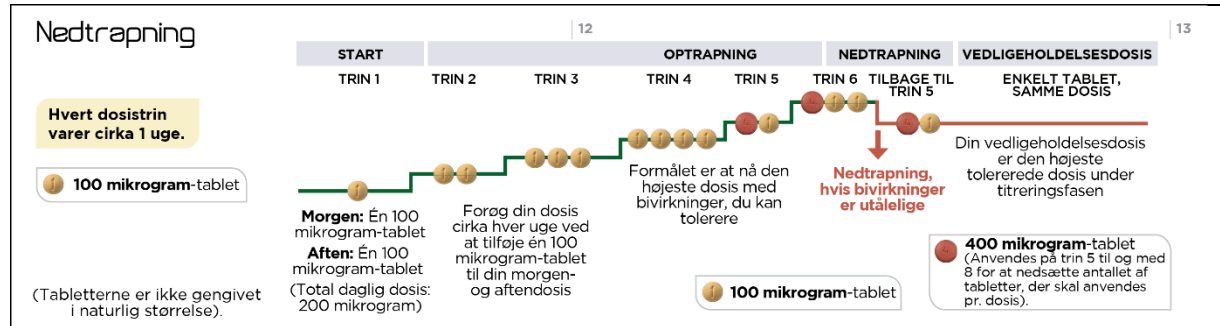
Side 11

Hvis du stadig ikke kan tolerere bivirkningerne, efter at lægen eller sundhedspersonalet har forsøgt at behandle dem, kan de anbefale, at du trapper ned til en lavere dosis.

Hvis lægen eller sundhedspersonalet fortæller dig, at du skal trappe ned til en lavere dosis, skal du tage én 100 mikrogram-tablet mindre om morgenen og én mindre om aftenen.

Du skal kun nedtrappe efter at have talt med PAH-lægen eller sundhedspersonalet. Dette nedtrappingsforløb vil hjælpe dig med at finde den rette dosis til dig, også kaldet din vedligeholdelsesdosis.

Side 12



Side 13

Side 14

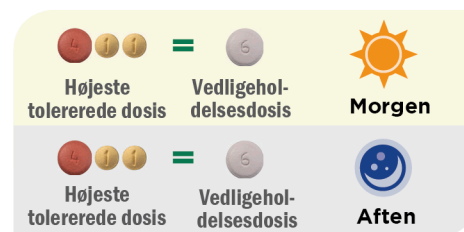
Når du overgår til din vedligeholdelsesdosis

Den højeste dosis, som du kan tolerere i titreringsfasen, vil blive din **vedligeholdelsesdosis**. Din vedligeholdelsesdosis er den dosis, som du skal fortsætte med at tage regelmæssigt. Lægen eller sundhedspersonale vil ordinere **en eller flere tabletstyrker**, der svarer til din vedligeholdelsesdosis.

På denne måde kan du måske nøjes med bare at tage én tablet om morgenen og én om aftenen.

Side 15

Eksempel: hvis den højeste dosis, du kunne tolerere i forbindelse med titrering, var 600 mikrogram én gang om morgenen og én gang om aftenen:



Med tiden vil lægen eller sundhedspersonalet eventuelt justere din vedligeholdelsesdosis efter behov.

Side 16

Hvis du har glemt at tage Uptravi

Hvis du glemmer en dosis, skal du tage den, så snart du kommer i tanker om det. Herefter skal du fortsætte med at tage tabletterne på det sædvanlige tidspunkt. Hvis der er mindre end 6 timer til, at du normalt tager din næste dosis, skal du springe den glemte dosis over og fortsætte med at tage lægemidlet på det sædvanlige tidspunkt.

Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for en glemt tablet.

Side 17

Hvis du holder op med at tage Uptravi

Du må ikke stoppe med at tage Uptravi, medmindre lægen eller sundhedspersonalet anviser det. Hvis du af en hvilken som helst årsag stopper med at tage Uptravi i mere end 3 dage i træk (hvis du har glemt 6 doser i træk), **skal du straks kontakte lægen eller sundhedspersonalet, da det kan være nødvendigt at justere din dosis for at undgå bivirkninger.**

Lægen eller sundhedspersonalet kan beslutte, at du skal genstarte behandlingen med en lavere dosis, som øges gradvist til din tidligere vedligeholdelsesdosis.

Side 18

Titreringsdagbog

Læs nøje instrukserne i indlægssedlen.

Side 19

Husk, at du skal være i regelmæssig kontakt med PAH-lægen eller sundhedspersonalet.

Følgende dagbogssider hjælper dig med at holde styr på det antal tabletter, du skal tage om morgenen og om aftenen i titreringsforløbet.

Skriv ned på disse sider hvor mange tabletter, du tager om morgenen og om aftenen.

Hvert trin varer som regel omkring 1 uge, medmindre lægen eller sundhedspersonalet anviser noget andet. Hvis dit titreringstrin varer mere end 1 uge er der flere dagbogssider, hvor du kan notere dette.



Brug side 20 til 27 til at holde styr på de første uger af behandlingen, hvor du kun bruger 100 mikrogram-tabletter (trin 1-4).



Hvis du både har fået ordineret 100 og 400 mikrogram-tabletter, skal du bruge side 30 til 37 (trin 5-8).

Skriv lægens eller sundhedspersonalets anvisninger ned:

Lægens telefonnummer og e-mail:

Apotekets telefonnummer:

Noter:

Side 20

UGE NR.	1	20
Notér hver dag i felterne nedenfor, hvor mange tabletter du tager om morgenen og om aftenen. Jeg talte med min læge eller sygeplejerske den DD/MM/AA. <td></td> <td></td>		
Dato:		
Morgen	100 mikrogram	
Aften	100 mikrogram	

Det første indtag af Upravi skal være om aftenen

Side 21

UGE NR.	21
Notér behandlings ugenummer i øverste venstre hjørne. Notér hver dag i felterne nedenfor, hvor mange tabletter du tager om morgenen og om aftenen. Jeg talte med min læge eller sygeplejerske den DD/MM/AA. <td></td>	
Dato:	
Morgen	100 mikrogram
Aften	100 mikrogram

Det første indtag af en øget dosis Upravi skal være om aftenen

Side 22

UGE NR.	22
Notér behandlings ugenummer i øverste venstre hjørne. Notér hver dag i felterne nedenfor, hvor mange tabletter du tager om morgenen og om aftenen. Jeg talte med min læge eller sygeplejerske den DD/MM/AA. <td></td>	
Dato:	
Morgen	100 mikrogram
Aften	100 mikrogram

Side 23

UGE NR.	23
Notér behandlings ugenummer i øverste venstre hjørne. Notér hver dag i felterne nedenfor, hvor mange tabletter du tager om morgenen og om aftenen. Jeg talte med min læge eller sygeplejerske den DD/MM/AA. <td></td>	
Dato:	
Morgen	100 mikrogram
Aften	100 mikrogram

Gå videre til side 28, hvis din læge ordinerer 400 mikrogram-tabletter

Side 24

UGE NR.	24
Notér behandlings ugenummer i øverste venstre hjørne. Notér hver dag i felterne nedenfor, hvor mange tabletter du tager om morgenen og om aftenen. Jeg talte med min læge eller sygeplejerske den DD/MM/AA. <td></td>	
Dato:	
Morgen	100 mikrogram
Aften	100 mikrogram

Gå videre til side 28, hvis din læge ordinerer 400 mikrogram-tabletter

Side 25

UGE NR.	25
Notér behandlings ugenummer i øverste venstre hjørne. Notér hver dag i felterne nedenfor, hvor mange tabletter du tager om morgenen og om aftenen. Jeg talte med min læge eller sygeplejerske den DD/MM/AA. <td></td>	
Dato:	
Morgen	100 mikrogram
Aften	100 mikrogram

Gå videre til side 28, hvis din læge ordinerer 400 mikrogram-tabletter

Side 26

UGE NR. #	Notér behandlingens ugenummer i øverste venstre hjørne. Notér hver dag i felterne nedenfor, hvor mange tabletter du tager om morgenen og om aftenen. Jeg talte med min læge eller sygeplejerske den DD/MM/AA. Dato: _____	26	UGE NR. #	Notér behandlingens ugenummer i øverste venstre hjørne. Notér hver dag i felterne nedenfor, hvor mange tabletter du tager om morgenen og om aftenen. Jeg talte med min læge eller sygeplejerske den DD/MM/AA. Dato: _____	27											
Morgen	100 mikrogram	#	#	#	#	#	#	Morgen	100 mikrogram	#	#	#	#	#	#	#
Aften	100 mikrogram	#	#	#	#	#	#	Aften	100 mikrogram	#	#	#	#	#	#	#
Gå videre til side 28, hvis din læge ordinerer 400 mikrogram-tabletter								Gå videre til side 28, hvis din læge ordinerer 400 mikrogram-tabletter								

Side 27

Side 28

Brug følgende dagbogssider, hvis lægen eller sundhedspersonalet ordinerer 400 mikrogram-tabletter i tillæg til dine 100 mikrogram-tabletter.

På dagbogssiderne skal du krydse af, at du har taget én 400 mikrogram-tablet hver dag om morgenen og om aftenen sammen med det ordinerede antal 100 mikrogram-tabletter.

 **100 mikrogram-tablet**

 **400 mikrogram-tablet**
(Anvendes på trin 5 til og med 8 for at nedsætte antallet af tabletter, der skal anvendes pr. dosis).

Side 29

Husk, at du skal være i regelmæssig kontakt med PAH-lægen eller sundhedspersonalet.

Skriv lægens eller sundhedspersonalets anvisninger ned:

Lægens telefonnummer og e-mail:

Apotekets telefonnummer:

Noter:

Side 30

UGE NR. #	Notér behandlingens ugenummer i øverste venstre hjørne. Notér hver dag i felterne nedenfor, hvor mange tabletter du tager om morgenen og om aftenen. Jeg talte med min læge eller sygeplejerske den DD/MM/AA. Dato: _____	30	UGE NR. #	Notér behandlingens ugenummer i øverste venstre hjørne. Notér hver dag i felterne nedenfor, hvor mange tabletter du tager om morgenen og om aftenen. Jeg talte med min læge eller sygeplejerske den DD/MM/AA. Dato: _____	31											
Morgen	100 mikrogram 400 mikrogram	#	#	#	#	#	#	Morgen	100 mikrogram 400 mikrogram	#	#	#	#	#	#	#
Aften	100 mikrogram 400 mikrogram	#	#	#	#	#	#	Aften	100 mikrogram 400 mikrogram	#	#	#	#	#	#	#

Side 31

Side 32

UGE NR. #	Notér behandlingens ugenummer i øverste venstre hjørne. Notér hver dag i felterne nedenfor, hvor mange tabletter du tager om morgenen og om aftenen. Jeg talte med min læge eller sygeplejerske den DD/MM/AA. Dato: _____	32	UGE NR. #	Notér behandlingens ugenummer i øverste venstre hjørne. Notér hver dag i felterne nedenfor, hvor mange tabletter du tager om morgenen og om aftenen. Jeg talte med min læge eller sygeplejerske den DD/MM/AA. Dato: _____	33											
Morgen	100 mikrogram 400 mikrogram	#	#	#	#	#	#	Morgen	100 mikrogram 400 mikrogram	#	#	#	#	#	#	#
Aften	100 mikrogram 400 mikrogram	#	#	#	#	#	#	Aften	100 mikrogram 400 mikrogram	#	#	#	#	#	#	#

Side 33

Side 34

UGE NR.	Notér behandlings ugenummer i øverste venstre hjørne. Notér hver dag i felterne nedenfor, hvor mange tabletter du tager om morgenen og om aftenen. Jeg talte med min læge eller sygeplejerske den DD/MM/AA.							34
#	Dato: _____							#
Morgen	100 mikrogram	#	#	#	#	#	#	Morgen
400 mikrogram	1	1	1	1	1	1	1	400 mikrogram
Aften	100 mikrogram	#	#	#	#	#	#	Aften
400 mikrogram	1	1	1	1	1	1	1	400 mikrogram

Side 35

UGE NR.	Notér behandlings ugenummer i øverste venstre hjørne. Notér hver dag i felterne nedenfor, hvor mange tabletter du tager om morgenen og om aftenen. Jeg talte med min læge eller sygeplejerske den DD/MM/AA.							35
#	Dato: _____							#
Morgen	100 mikrogram	#	#	#	#	#	#	Morgen
400 mikrogram	1	1	1	1	1	1	1	400 mikrogram
Aften	100 mikrogram	#	#	#	#	#	#	Aften
400 mikrogram	1	1	1	1	1	1	1	400 mikrogram

Side 36

UGE NR.	Notér behandlings ugenummer i øverste venstre hjørne. Notér hver dag i felterne nedenfor, hvor mange tabletter du tager om morgenen og om aftenen. Jeg talte med min læge eller sygeplejerske den DD/MM/AA.							36
#	Dato: _____							#
Morgen	100 mikrogram	#	#	#	#	#	#	Morgen
400 mikrogram	1	1	1	1	1	1	1	400 mikrogram
Aften	100 mikrogram	#	#	#	#	#	#	Aften
400 mikrogram	1	1	1	1	1	1	1	400 mikrogram

Side 37

UGE NR.	Notér behandlings ugenummer i øverste venstre hjørne. Notér hver dag i felterne nedenfor, hvor mange tabletter du tager om morgenen og om aftenen. Jeg talte med min læge eller sygeplejerske den DD/MM/AA.							37
#	Dato: _____							#
Morgen	100 mikrogram	#	#	#	#	#	#	Morgen
400 mikrogram	1	1	1	1	1	1	1	400 mikrogram
Aften	100 mikrogram	#	#	#	#	#	#	Aften
400 mikrogram	1	1	1	1	1	1	1	400 mikrogram

Side 38

Noter

Side 39

--

Side 40

--