# I LISA

# RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Uptravi 100 mikrogrammi õhukese polümeerikattega tabletid
Uptravi 200 mikrogrammi õhukese polümeerikattega tabletid
Uptravi 400 mikrogrammi õhukese polümeerikattega tabletid
Uptravi 600 mikrogrammi õhukese polümeerikattega tabletid
Uptravi 800 mikrogrammi õhukese polümeerikattega tabletid
Uptravi 1000 mikrogrammi õhukese polümeerikattega tabletid
Uptravi 1200 mikrogrammi õhukese polümeerikattega tabletid
Uptravi 1400 mikrogrammi õhukese polümeerikattega tabletid
Uptravi 1600 mikrogrammi õhukese polümeerikattega tabletid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Uptravi 100 mikrogrammi õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 100 mikrogrammi seleksipaagi (*selexipagum*).

Uptravi 200 mikrogrammi õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 200 mikrogrammi seleksipaagi (*selexipagum*).

Uptravi 400 mikrogrammi õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 400 mikrogrammi seleksipaagi (*selexipagum*).

Uptravi 600 mikrogrammi õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 600 mikrogrammi seleksipaagi (*selexipagum*).

Uptravi 800 mikrogrammi õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 800 mikrogrammi seleksipaagi (*selexipagum*).

Uptravi 1000 mikrogrammi õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 1000 mikrogrammi seleksipaagi (*selexipagum*).

Uptravi 1200 mikrogrammi õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 1200 mikrogrammi seleksipaagi (*selexipagum*).

Uptravi 1400 mikrogrammi õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 1400 mikrogrammi seleksipaagi (*selexipagum*).

Uptravi 1600 mikrogrammi õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 1600 mikrogrammi seleksipaagi (*selexipagum*).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett

Uptravi 100 mikrogrammi õhukese polümeerikattega tabletid

Ümmargused 3,0 mm diameetriga helekollased õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on pimetrükk “1”.

Uptravi 200 mikrogrammi õhukese polümeerikattega tabletid

Ümmargused 7,3 mm diameetriga helekollased õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on pimetrükk “2”.

Uptravi 400 mikrogrammi õhukese polümeerikattega tabletid

Ümmargused 7,3 mm diameetriga punased õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on pimetrükk “4”.

Uptravi 600 mikrogrammi õhukese polümeerikattega tabletid

Ümmargused 7,3 mm diameetriga helelillad õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on pimetrükk “6”.

Uptravi 800 mikrogrammi õhukese polümeerikattega tabletid

Ümmargused 7,3 mm diameetriga rohelised õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on pimetrükk “8”.

Uptravi 1000 mikrogrammi õhukese polümeerikattega tabletid

Ümmargused 7,3 mm diameetriga oranžid õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on pimetrükk “10”.

Uptravi 1200 mikrogrammi õhukese polümeerikattega tabletid

Ümmargused 7,3 mm diameetriga tumelillad õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on pimetrükk “12”.

Uptravi 1400 mikrogrammi õhukese polümeerikattega tabletid

Ümmargused 7,3 mm diameetriga tumekollased õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on pimetrükk “14”.

Uptravi 1600 mikrogrammi õhukese polümeerikattega tabletid

Ümmargused 7,3 mm diameetriga pruunid õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on pimetrükk “16”.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Uptravi on näidustatud pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni (PAH) pikaajaliseks raviks WHO II...III funktsionaalsesse klassi kuuluvatel täiskasvanud patsientidel, kas kombineeritud ravina patsientidel, kellel haiguse kontrolli all hoidmiseks ei piisa endoteliiniretseptori antagonistist (ERA) ja/või 5. tüüpi fosfodiesteraasi (PDE-5) inhibiitorist, või ainsa ravimina patsientidel, kellele need ravimid ei sobi.

Efektiivsust on näidatud pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni populatsioonis, mis hõlmas idiopaatilist ja pärilikku pulmonaalset arteriaalset hüpertensiooni, sidekoe haigustega seotud pulmonaalset arteriaalset hüpertensiooni ja lihtsate korrigeeritud kaasasündinud südameriketega kaasnevat pulmonaalset arteriaalset hüpertensiooni (vt lõik 5.1).

## 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi võib määrata ja jälgida ainult PAH-i ravis kogenud arst.

Annustamine

*Individuaalse annuse tiitrimine*
Iga patsiendi jaoks tuleb üles tiitrida maksimaalne individuaalselt talutav annus, mis võib jääda vahemikku alates 200 mikrogrammist kaks korda ööpäevas kuni 1600 mikrogrammini kaks korda ööpäevas (individuaalne säilitusannus).

Soovitatav algannus on 200 mikrogrammi kaks korda ööpäevas ligikaudu 12-tunnise vahega. Annust suurendatakse 200 mikrogrammi kaks korda ööpäevas astmete kaupa, tavaliselt nädalaste intervallidega. Ravi alguses ja iga ülestiitrimise astme alguses on soovitatav võtta esimene annus õhtul. Annuse tiitrimise ajal võivad esineda mõned kõrvaltoimed, mis peegeldavad seleksipaagi toimemehhanismi (nagu peavalu, kõhulahtisus, iiveldus ja oksendamine, lõualuuvalu, lihasevalu, valu jäsemetes, liigesevalu ja õhetus). Need on tavaliselt mööduvad või kontrollitavad sümptomaatilise raviga (vt lõik 4.8). Kui patsient jõuab siiski annuseni, mis ei ole talutav, tuleb annust vähendada eelmise annuse tasemeni.

Patsientidel, kellel ülestiitrimine on piiratud teistel põhjustel kui seleksipaagi toimemehhanismi peegeldavad kõrvaltoimed, võib kaaluda teist katset, jätkamaks ülestiitrimisega suurima individuaalselt talutava annuseni 1600 mikrogrammi kaks korda ööpäevas.

*Individuaalne säilitusannus*
Tuleb jääda annuse tiitrimisel saavutatud suurima talutava annuse juurde. Kui määratud annusega ravi taluvus aja jooksul väheneb, tuleb rakendada sümptomaatilist ravi ja/või kaaluda annuse vähendamist järgmise väiksema annuseni.

*Vahelejätmised ja katkestamised*
Kui annus on vahele jäänud, siis tuleb see võtta niipea kui võimalik. Vahelejäänud annust ei tohi võtta, kui järgmise planeeritud annuseni on jäänud kuni ligikaudu 6 tundi.

Kui ravi on jäänud vahele 3 või enam päeva, tuleb Uptraviga uuesti alustada, alustades väiksemast annusest, mida tiitritakse suuremaks.

Seleksipaagiga ravi järsu katkestamise kohta PAH-iga patsientidel on vähe andmeid. Tõendeid ägedatest tagasilöökidest ei ole täheldatud.

Kui on otsustatud lõpetada ravi Uptraviga, tuleb seda teha järk-järgult samal ajal alternatiivse ravi alustamisega.

*Annuse kohandamine samaaegsel manustamisel CYP2C8 mõõdukate inhibiitoritega*
Samaaegsel manustamisel CYP2C8 mõõdukate inhibiitoritega (nt klopidogreel, deferasiroks ja teriflunomiid) tuleb vähendada Uptravi ööpäevast koguannust poole võrra, manustades pool igast annusest kaks korda ööpäevas. Teise võimalusena võib Uptravi annustamissagedusega üks kord ööpäevas, mis tagab poole väiksema ööpäevase annuse, jätkata patsientidel, kelle haigus allub hästi ravile üks kord ööpäevas raviskeemi alusel, või rakendada seda patsientidel, kelle jaoks ei ole saadaval sobivat annusetugevust (sobivaid annusetugevusi), mis toetaks(id) poole võrra vähendatud annuste manustamist kaks korda ööpäevas. Kui ravi antud annusega ei ole talutav, tuleb kaaluda sümptomaatilist ravi ja/või annuse vähendamist järgmise väiksema annuseni. Kui CYP2C8 mõõduka inhibiitori samaaegne manustamine lõpetatakse, tuleb vastavalt suurendada Uptravi ööpäevast

koguannust. Maksimaalset annust 1600 mikrogrammi kaks korda ööpäevas ei tohi ületada (vt lõik 4.5).

Patsientide erirühmad

*Eakad (≥ 65-aastased)*
Annuse kohandamine ei ole eakatel vajalik (vt lõik 5.2). Kliinilised kogemused üle 75 aasta vanuste patsientidega on piiratud, mistõttu Uptravi kasutamisel selles populatsioonis tuleb olla ettevaatlik (vt lõik 4.4).

*Maksakahjustus*
Uptravit ei tohi manustada patsientidele, kellel on raske maksakahjustus (Childi-Pugh' klass C, vt lõik 4.4). Mõõduka maksakahjustusega (Childi-Pugh' klass B) patsientidel peab ravi algannus olema 100 mikrogrammi kaks korda ööpäevas, suurendades seda nädalaste intervallide järel 100 mikrogrammi kaks korda ööpäevas astmete kaupa, kuni avalduvad kõrvaltoimed, mis peegeldavad seleksipaagi toimemehhanismi, mida ei suudeta taluda või mida ei saa ravimitega kontrollida. Neil patsientidel on maksimaalne annus 800 mikrogrammi, mida manustatakse kaks korda ööpäevas. Teise võimalusena võib Uptravi annustamissagedusega üks kord ööpäevas, mis tagab poole väiksema ööpäevase annuse, jätkata patsientidel, kelle haigus allub hästi ravile üks kord ööpäevas raviskeemi alusel, või rakendada seda patsientidel, kelle jaoks ei ole saadaval sobivat annusetugevust (sobivaid annusetugevusi), mis toetaks(id) poole võrra vähendatud annuste manustamist kaks korda ööpäevas. Kerge maksakahjustusega (Childi-Pugh' klass A) patsientidel ei ole vaja annust kohandada.

*Neerukahjustus*
Kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada. Raske neerukahjustusega patsientidel (hinnanguline glomerulaarfiltratsiooni kiirus [eGFR] < 30 ml/min/1,73 $m^2$) ei ole algannuse muutmine vajalik; neil patsientidel tuleb annust tiitrida ettevaatlikult (vt lõik 4.4).

*Lapsed*
Seleksipaagi ohutus ja efektiivsus lastel vanuses 2 kuni alla 18 aasta ei ole veel tõestatud. Antud hetkel teadaolevad vaheandmed on esitatud lõikudes 5.1 ja 5.2, aga soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda. Seleksipaagi ei soovitata lastel kasutada.

Seleksipaagi ohutust ja efektiivsust alla 2-aastastel lastel ei ole uuritud, sest loomkatsed on näidanud suurenenud sooletuppumuse riski. Nende leidude kliiniline tähtsus on teadmata (vt lõik 5.3).

Manustamisviis

Suukaudne.

Õhukese polümeerikattega tablette tuleb võtta suukaudselt hommikul ja õhtul. Taluvuse parandamiseks soovitatakse Uptravi tablette võtta koos toiduga ja iga ülestiitrimise faasi alguses manustada esimene suurendatud annus õhtul.

Õhukese polümeerikattega tabletid tuleb alla neelata koos veega. Tablette ei tohi poolitada ega purustada, sest tableti kate kaitseb toimeaineid valguse eest.

Patsiente, kellel on halb nägemine või kes on pimedad, tuleb juhendada, et nad peavad tiitrimisperioodil kasutama Uptravi võtmisel teise inimese abi.

## 4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- Raske südame isheemiatõbi või ebastabiilne stenokardia.
- Südamelihase infarkt viimase 6 kuu jooksul.
- Dekompenseeritud südamepuudulikkus, kui puudub hoolikas meditsiiniline järelevalve.

- Rasked südamerütmihäired.
- Tserebrovaskulaarsed haigused (nt transitoorne isheemiline atakk, insult) viimase 3 kuu jooksul.
- Kaasasündinud või omandatud klapirikked koos müokardi funktsiooni kliiniliselt oluliste häiretega, mis ei ole seotud pulmonaalse hüpertensiooniga.
- CYP2C8 tugevate inhibiitorite (nt gemfibrosiil, vt lõik 4.5) samaaegne kasutamine.

## 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Hüpotensioon

Seleksipaagil on veresooni laiendavad omadused, mis võivad põhjustada vererõhu langust. Enne Uptravi määramist peab arst hoolikalt hindama, kas veresooni laiendav toime võib teatud kaasuvate haigusseisunditega patsientidele (nt patsiendid, kes saavad antihüpertensiivset ravi või kellel on puhkeoleku hüpotensioon, hüpovoleemia, raske vasaku vatsakese väljavoolu obstruktsioon või autonoomne düsfunktsioon) avaldada ebasoodsat mõju (vt lõik 4.8).

Hüpertüreoidism

Uptravi kasutamise ajal on täheldatud kilpnäärme liigtalitlust. Kilpnäärme liigtalitluse nähtude või sümptomite esinemise korral on soovitatav kontrollida kilpnäärme funktsiooni (vt lõik 4.8).

Pulmonaalne venooklusiivne haigus

Vasodilataatorite (põhiliselt prostatsükliinide) kasutamisel pulmonaalse venooklusiivse haigusega patsientidel on esinenud kopsuturse juhte. Seega, kui pulmonaalse hüpertensiooniga patsientidel ilmnevad Uptravi manustamisel kopsuturse nähud, tuleb kaaluda kaasuva pulmonaalse venooklusiivse haiguse võimalust. Kui see leiab kinnitust, peab ravi lõpetama.

Eakad (≥ 65-aastased)

Kliinilised kogemused seleksipaagiga üle 75 aasta vanustel patsientidel on piiratud, mistõttu Uptravi kasutamisel selles populatsioonis tuleb olla ettevaatlik (vt lõik 4.2).

Maksakahjustus

Puudub kliiniline kogemus seleksipaagi kasutamisel raske maksapuudulikkusega (Childi-Pugh' klass C) patsientidel, seega ei tohi seda ravi nendele patsientidele manustada. Seleksipaagi ja selle aktiivse metaboliidi ekspositsioon on suurenenud mõõduka maksakahjustusega (Childi-Pugh' klass B; vt lõik 5.2) patsientidel. Mõõduka maksakahjustusega patsientidel peab vähendama Uptravi ööpäevast koguannust (vt lõik 4.2).

Neerukahjustus

Raske neerukahjustusega (eGFR < 30 ml/min/1,73 $m^2$) patsientidel tuleb annuse tiitrimise ajal olla ettevaatlik. Puudub kogemus Uptravi kasutamisel dialüüsipatsientidel (vt lõik 5.2), seetõttu ei tohi Uptravit neil patsientidel kasutada.

Rasestumisvõimelised naised

Rasestumisvõimelised naised peavad seleksipaagi võtmise ajal kasutama efektiivset kontratseptsiooni (vt lõik 4.6).

## 4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Teiste ravimite toime seleksipaagile

Seleksipaag hüdrolüüsub aktiivseks metaboliidiks karboksüülesteraaside vahendusel (vt lõik 5.2). Seleksipaag ja selle aktiivne metaboliit läbivad oksüdatiivse metabolismi põhiliselt ensüümi CYP2C8 ja vähemal määral CYP3A4 vahendusel. Aktiivse metaboliidi glükuronisatsiooni katalüüsivad UGT1A3 ja UGT2B7. Seleksipaag ja selle aktiivne metaboliit on OATP1B1 ja OATP1B3 substraadid. Seleksipaag on P-gp väljavoolupumba nõrk substraat. Aktiivne metaboliit on nõrk rinnavähi resistentsusvalgu (*breast cancer resistance protein*, BCRP) substraat.

Varfariin ei mõjuta seleksipaagi ega selle aktiivse metaboliidi farmakokineetikat.

*CYP2C8 inhibiitorid*
CYP2C8 tugeva inhibiitori gemfibrosiili samaaegsel manustamisel annuses 600 mg kaks korda ööpäevas suurenes seleksipaagi kontsentratsioon ligikaudu kahekordselt ning selle aktiivse metaboliidi kui põhilise ravimi efektiivsusesse panustava aine kontsentratsioon suurenes ligikaudu 11-kordselt. Uptravi manustamine samaaegselt CYP2C8 tugevate inhibiitoritega (nt gemfibrosiil) on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Uptravi samaaegsel manustamisel klopidogreeliga (küllastusannus 300 mg või säilitusannus 75 mg üks kord ööpäevas), mis on CYP2C8 mõõdukas inhibiitor, puudus asjakohane toime seleksipaagi kontsentratsioonidele, kuid aktiivse metaboliidi kontsentratsioonid suurenesid küllastusannuse ja säilitusannuse korral vastavalt ligikaudu 2,2 ja 2,7 korda. Samaaegsel manustamisel CYP2C8 mõõdukate inhibiitoritega (nt klopidogreel, deferasiroks, teriflunomiid) tuleb vähendada Uptravi ööpäevast koguannust, vähendades iga annust poole võrra. Teise võimalusena võib Uptravi annustamissagedusega üks kord ööpäevas, mis tagab poole väiksema ööpäevase annuse, jätkata patsientidel, kelle haigus allub hästi ravile üks kord ööpäevas raviskeemi alusel, või rakendada seda patsientidel, kelle jaoks ei ole saadaval sobivat annusetugevust (sobivaid annusetugevusi), mis toetaks(id) poole võrra vähendatud annuste manustamist kaks korda ööpäevas. Kui CYP2C8 mõõduka inhibiitori samaaegne manustamine lõpetatakse, tuleb vastavalt suurendada Uptravi ööpäevast koguannust. Maksimaalset annust 1600 mikrogrammi kaks korda ööpäevas ei tohi ületada (vt lõik 4.2).

*CYP2C8 indutseerijad*
CYP2C8 (ja UGT-ensüümide) indutseerija rifampitsiini samaaegsel manustamisel annuses 600 mg üks kord ööpäevas jäi seleksipaagi kontsentratsioon samaks, kuid selle aktiivse metaboliidi kontsentratsioon vähenes poole võrra. CYP2C8 indutseerijate (nt rifampitsiin, karbamasepiin, fenütoiin) samaaegsel manustamisel võib olla vajalik seleksipaagi annust kohandada.

*UGT1A3 ja UGT2B7 inhibiitorid*
UGT1A3 ja UGT2B7 tugevate inhibiitorite (valproehape, probenetsiid ja flukonasool) toimet seleksipaagi ning selle aktiivse metaboliidi plasmakontsentratsioonile ei ole uuritud. Nende ravimite samaaegsel kasutamisel Uptraviga tuleb olla ettevaatlik. Võimalikke farmakokineetilisi koostoimeid UGT1A3 ja UGT2B7 tugevate inhibiitoritega ei saa välistada.

*CYP3A4 inhibiitorid ja indutseerijad*
CYP3A4 tugeva inhibiitori lopinaviir/ritonaviiri 400 mg/100 mg manustamisel kaks korda ööpäevas suurenes seleksipaagi ekspositsioon ligikaudu kaks korda, samal ajal ei muutunud seleksipaagi aktiivse metaboliidi ekspositsioon. Arvestades aktiivse metaboliidi 37-kordset tõhusust, ei ole see mõju kliiniliselt oluline. Kuna CYP3A4 tugev inhibiitor ei mõjutanud aktiivse metaboliidi farmakokineetikat, näitab see, et CYP3A4 rada ei ole oluline aktiivse metaboliidi elimineerimises ning CYP3A4 indutseerijate mõju aktiivse metaboliidi farmakokineetikale ei ole oodata.

*PAH-spetsiifiline ravi*
PAH-iga patsientide platseebokontrolliga III faasi uuringus saadi seleksipaagi kooskasutamisel nii ERA kui ka PDE-5 inhibiitoritega tulemuseks 30% väiksem aktiivse metaboliidi kontsentratsioon.

*Transporteri inhibiitorid (lopinaviir/ritonaviir)*
OATP (OATP1B1 ja OATP1B3) ja P-gp tugeva inhibiitori lopinaviir/ritonaviiri 400 mg/100 mg manustamisel kaks korda ööpäevas suurenes seleksipaagi ekspositsioon ligikaudu 2 korda, samal ajal ei muutunud seleksipaagi aktiivse metaboliidi ekspositsioon. Arvestades, et suurem osa farmakoloogilisest toimest tuleneb aktiivsest metaboliidist, ei ole see toime kliiniliselt oluline.

Seleksipaagi toime teistele ravimitele

Seleksipaag ja selle aktiivne metaboliit ei inhibeeri ega indutseeri tsütokroom P450 ensüüme ja transportvalke kliiniliselt olulistes kontsentratsioonides.

*Antikoagulandid või trombotsüütide agregatsiooni inhibiitorid*
Seleksipaag on *in vitro* trombotsüütide agregatsiooni inhibiitor. PAH-iga patsientide platseebokontrolliga III faasi uuringus ei tuvastatud seleksipaagi puhul võrreldes platseeboga suurenenud verejooksu riski, sealhulgas seleksipaagi manustamisel koos antikoagulantidega (nagu hepariin, kumariini tüüpi antikoagulandid) või trombotsüütide agregatsiooni inhibiitoritega. Tervete isikutega läbi viidud uuringus ei muutnud seleksipaag (400 mikrogrammi kaks korda ööpäevas) S-varfariini (CYP2C9 substraat) või R-varfariini (CYP3A4 substraat) ekspositsioone pärast varfariini 20 mg ühekordset annust. Seleksipaag ei mõjutanud varfariini farmakodünaamilist toimet rahvusvahelisele normaliseeritud suhtele.

*Midasolaam*
Tasakaalukontsentratsiooni seisundis, pärast seleksipaagi ülestiitrimist kuni annuseni 1600 mikrogrammi kaks korda ööpäevas, ei täheldatud midasolaami, sensitiivse soolestiku ja maksa CYP3A4 substraadi või selle metaboliidi, 1-hüdroksümidasolaami kontsentratsioonide kliiniliselt olulist muutust. Samaaegsel manustamisel CYP3A4 substraatidega ei ole seleksipaagi annuse kohandamine vajalik.

*Hormonaalsed rasestumisvastased vahendid*
Spetsiifilisi koostoime uuringuid hormonaalsete rasestumisvastaste vahenditega ei ole läbi viidud. Kuna seleksipaag ei mõjutanud CYP3A4 substraatide midasolaami ja R-varfariini või CYP2C9 substraadi S-varfariini ekspositsioone, siis ei ole hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite efektiivsuse vähenemist oodata.

## 4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised

Rasestumisvõimelised naised peavad seleksipaagi võtmise ajal kasutama efektiivset kontratseptsiooni (vt lõik 4.4).

Rasedus

Seleksipaagi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Loomkatsed ei näita otsest või kaudset kahjulikku toimet reproduktiivsusele. Seleksipaagi ja selle metaboliidi puhul näidati *in vitro* 20...80 korda nõrgemat prostatsükliini (IP) retseptori mõju reproduktsioonitoksilisuse uuringutes kasutatud loomaliikidel võrreldes inimestega. Seega võimaliku IP-retseptori poolt vahendatud toime ohutuspiirid reproduktsioonile olid vastavalt väiksemad kui IP-ga mitteseotud toimetel (vt lõik 5.3).

Uptravit ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal ja fertiilses eas naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid.

Imetamine

Ei ole teada, kas seleksipaag või selle metaboliidid erituvad rinnapiima. Rottidel erituvad seleksipaag ja selle metaboliidid piima (vt lõik 5.3). Riski imikutele ei saa välistada. Uptravit ei tohi kasutada rinnaga toitmise ajal.

Fertiilsus

Kliinilised andmed puuduvad. Uuringutes rottidega põhjustasid seleksipaagi suured annused mööduvaid häireid innatsüklites, mis ei mõjutanud viljakust (vt lõik 5.3). Tähtsus inimesele ei ole teada.

## 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Uptravi mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Patsiendi autojuhtimise ja masinate käsitsemise võime üle otsustades tuleb võtta arvesse patsiendi kliinilist seisundit ja seleksipaagi kõrvaltoimete profiili (nagu peavalu või hüpotensioon, vt lõik 4.8).

## 4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed on peavalu, kõhulahtisus, iiveldus ja oksendamine, lõualuuvalu, lihasevalu, valu jäsemetes, liigesevalu ja õhetus. Need kõrvaltoimed esinevad sagedamini annuse ülestiitrimise ajal. Enamik neist kõrvaltoimetest on kerged kuni mõõdukad.

Seleksipaagi ohutust hinnati pikaajalises platseebokontrolliga III faasi uuringus 1156-l täiskasvanud patsiendil, kellel oli sümptomaatiline PAH (uuring GRIPHON). Keskmine ravi kestus oli 76,4 nädalat (mediaan 70,7 nädalat) seleksipaagi saavatel patsientidel võrreldes 71,2 nädalaga (mediaan 63,7 nädalat) platseebot saanud patsientidel. Seleksipaagi ekspositsiooni kestus oli kuni 4,2 aastat.

Kõrvaltoimete tabel

Kesksest kliinilisest uuringust GRIPHON ja turuletulekujärgse järelevalve käigus kogutud kõrvaltoimed on toodud allolevas tabelis. Kõrvaltoimed on liigitatud organsüsteemi klassi ja esinemissageduse alusel ning on toodud tõsiduse vähenemise järjekorras. Esinemissagedused on defineeritud kui väga sage (≥ 1/10); sage (≥ 1/100 kuni < 1/10); aeg-ajalt (≥ 1/1000 kuni < 1/100); harv (≥ 1/10 000 kuni < 1/1000); väga harv (< 1/10 000).

| **Organsüsteemi klass** | **Väga sage** | **Sage** | **Aeg-ajalt** |
|---|---|---|---|
| Vere ja lümfisüsteemi häired | | Aneemia*<br>Hemoglobiinisisalduse vähenemine* | |
| Endokriinsüsteemi häired | | Kilpnäärme liigtalitlus*<br>Kilpnääret stimuleeriva hormooni vähenemine | |
| Ainevahetus- ja toitumishäired | | Söögiisu vähenemine<br>Kaalulangus | |
| Närvisüsteemi häired | Peavalu* | | |
| Südame häired | | | Siinustahhükardia* |
| Vaskulaarsed häired | Õhetus* | Hüpotensioon* | |
| Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired | Ninaneelupõletik (mittenakkuslikku päritolu) | Ninakinnisus | |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Seedetrakti häired | Kõhulahtisus*<br>Oksendamine*<br>Iiveldus* | Kõhuvalu<br>Düspepsia* | |
| Naha ja nahaaluskoe kahjustused | | Lööve<br>Urtikaaria<br>Punetus<br>Angioödeem† | |
| Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused | Lõualuu valu*<br>Lihasevalu*<br>Liigesevalu*<br>Valu jäsemetes* | | |
| Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid | | Valu | |

* Vt lõik „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus".

† Turuletulekujärgselt on teatatud angioödeemi juhtudest, mille latentsiperiood võis olla pikem kui 30 ravipäeva.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

*Tiitrimise ja säilitusraviga seotud farmakoloogilised toimed*
Seleksipaagi toimemehhanismiga seotud kõrvaltoimeid on täheldatud tihti, eriti individuaalse annuse tiitrimise ajal, ja need on toodud allolevas tabelis.

| **Prostatsükliniga seotud kõrvaltoimed** | **Tiitrimine** | | **Säilitusravi** | |
|---|---|---|---|---|
| | **Seleksipaag** | **Platseebo** | **Seleksipaag** | **Platseebo** |
| Peavalu | 64% | 28% | 40% | 20% |
| Kõhulahtisus | 36% | 12% | 30% | 13% |
| Iiveldus | 29% | 13% | 20% | 10% |
| Lõualuuvalu | 26% | 4% | 21% | 4% |
| Lihasevalu | 15% | 5% | 9% | 3% |
| Valu jäsemetes | 14% | 5% | 13% | 6% |
| Oksendamine | 14% | 4% | 8% | 6% |
| Õhetus | 11% | 4% | 10% | 3% |
| Liigesevalu | 7% | 5% | 9% | 5% |

Need kõrvaltoimed on tavaliselt mööduvad või kontrollitavad sümptomaatilise raviga. 7,5% seleksipaagi võtvatest patsientidest katkestas ravi nende kõrvaltoimete tõttu. Ligikaudne tõsiste kõrvaltoimete määr oli seleksipaagi rühmas 2,3% ja platseeborühmas 0,5%. Kliinilises praktikas on seedetrakti kõrvaltoimed allunud ravile kõhulahtisusevastaste, antiemeetiliste ja iiveldusevastaste ravimitega ja/või seedetrakti funktsionaalsete häirete ravimitega. Valuga seotud kõrvaltoimeid raviti tihti valuvaigistitega (nagu paratsetamool).

*Hemoglobiinisisalduse vähenemine*
PAH-iga patsientide platseebokontrolliga III faasi uuringus oli keskmine absoluutne hemoglobiini muutus regulaarsetel visiitidel võrreldes algtasemega –0,34 kuni –0,02 g/dl seleksipaagi rühmas võrreldes –0,05 kuni 0,25 g/dl platseeborühmas. Hemoglobiini kontsentratsiooni vähenemisest alla 10 g/dl võrreldes ravieelse tasemega teatati 8,6% patsientidest, keda raviti seleksipaagiga, ja 5,0% platseeboga ravitud patsientidest.

Esmase PAH diagnoosi saanud patsientide platseebokontrolliga III faasi uuringus oli keskmine absoluutne hemoglobiini muutus regulaarsetel visiitidel võrreldes algtasemega –1,77 kuni –1,26 g/dl kolmikravi (seleksipaag, matsitentaan, tadalafiil) rühmas võrreldes –1,61 kuni –1,28 g/dl kaksikravi (platseebo, matsitentaan ja tadalafiil) rühmas. Hemoglobiini kontsentratsiooni vähenemisest alla 10 g/dl võrreldes ravieelse tasemega teatati 19,0%-l patsientidest kolmikravi rühmas ja 14,5%-l kaksikravi rühmas. Aneemiast teatati kolmikravi rühmas esinemissagedusega väga sage (13,4%) võrreldes esinemissagedusega sage (8,3%) kaksikravi rühmas.

*Kilpnäärme funktsiooni uuringud*
PAH-iga patsientide platseebokontrolliga III faasi uuringus teatati kilpnäärme liigtalitlusest 1,6% seleksipaagi rühma patsientidest võrreldes mitte ühegi juhtumiga platseeborühmas (vt lõik 4.4). Kilpnääret stimuleeriva hormooni sisalduse mediaani vähenemist (kuni –0,3 mU/l algtaseme mediaanist 2,5 mU/l) täheldati enamikul visiitidel seleksipaagi rühmas. Platseeborühmas ilmnes vähe mediaansete väärtuste muutusi. Kummaski rühmas ei esinenud muutusi trijoodtüroniini või türoksiini keskmistes väärtustes.

*Südame löögisageduse suurenemine*
PAH-iga patsientide platseebokontrolliga III faasi uuringus täheldati südame keskmise löögisageduse mööduvat suurenemist 3…4 löögi võrra minutis 2…4 tundi pärast manustamist. Elektrokardiogrammi uuringud näitasid siinustahhükardiat 11,3% patsientidest seleksipaagi rühmas võrreldes 8,8%-ga platseeborühmas (vt lõik 5.1).

*Hüpotensioon*
PAH-iga patsientide platseebokontrolliga III faasi uuringus teatati hüpotensioonist 5,8%-l seleksipaagi rühma patsientidest võrreldes 3,8%-ga platseeborühmas. Keskmised absoluutsed muutused süstoolses vererõhus regulaarsetel arstivisiitidel võrreldes algtasemega jäid vahemikku –2,0 kuni –1,5 mmHg seleksipaagi rühmas võrreldes –1,3 kuni 0,0 mmHg-ga platseeborühmas, ja muutused diastoolses vererõhus jäid vahemikku –1,6 kuni –0,1 mmHg seleksipaagi rühmas võrreldes –1,1 kuni 0,3 mmHg-ga platseeborühmas. Süstoolse vererõhu langust alla 90 mmHg dokumenteeriti 9,7%-l patsientidest võrreldes 6,7%-ga platseeborühmas.

*Düspepsia*
Esmase PAH diagnoosi saanud patsientide platseebokontrolliga III faasi uuringus teatati düspepsiast esinemissagedusega väga sage (16,8%) kolmikravi (seleksipaag, matsitentaan, tadalafiil) saavatel patsientidel võrreldes esinemissagedusega sage (8,3%) kaksikravi (platseebo, matsitentaan ja tadalafiil) saavatel patsientidel.

*Pikaajaline ohutus*
Keskses uuringus osalenud 1156 patsiendist 709 kaasati pikaajalisse avatud jätku-uuringusse (330 patsienti, kes jätkasid seleksipaagi kasutamist nagu uuringus GRIPHON, ja 379 patsienti, kes said uuringus GRIPHON platseebot ja viidi üle seleksipaagile). Seleksipaagiga ravitud patsientide pikaajaline jälgimine (kestuse mediaaniga 30,5 kuud, maksimaalselt kuni 103 kuud) näitas, et ohutusprofiil oli sarnane eespool kirjeldatud keskses kliinilises uuringus täheldatuga.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine
Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

### 4.9 Üleannustamine

Üksikjuhtudel on teatatud üleannustamistest täiskasvanutel kuni 3200-mikrogrammiste annustega. Kerge mööduv iiveldus oli ainus teatatud tagajärg. Üleannustamise korral tuleb rakendada tavapäraseid toetavaid meetmeid. Dialüüs ei ole tõenäoliselt efektiivne, sest seleksipaag ja selle aktiivne metaboliit seonduvad ulatuslikult valkudega.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: tromboosivastased ained, trombotsüütide agregatsiooni inhibiitorid, v.a hepariin, ATC-kood: B01AC27

Toimemehhanism

Seleksipaag on selektiivne IP-retseptori agonist, mis erineb prostatsükliinist ja selle analoogidest. Seleksipaag hüdrolüüsitakse karboksüülesteraaside poolt, mille tagajärjel saadakse aktiivne metaboliit, mis on ligikaudu 37 korda tugevama toimega kui seleksipaag. Seleksipaag ja selle aktiivne metaboliit on suure afiinsusega IP-retseptori agonistid, millel on suur selektiivsus IP-retseptori suhtes võrreldes teiste prostanoidiretseptoritega ($EP_1$...$EP_4$, DP, FP ja TP). Selektiivsus EP1, $EP_3$, FP ja TP suhtes on oluline, sest neid on hästi kirjeldatud seedetrakti ja veresoonte kontraktiilsete retseptoritena. Selektiivsus $EP_2$, $EP_4$ ja $DP_1$ suhtes on oluline, sest need retseptorid vahendavad immuunsüsteemi pärssivat toimet.

IP-retseptori stimuleerimine seleksipaagiga ja selle aktiivse metaboliidiga annab vasodilatatiivse, antiproliferatiivse ja antifibrootilise toime. Seleksipaag takistab südame ja kopsu remodelleerumist PAH-i rotimudelis ja põhjustab kopsu- ja perifeerses rõhus proportsionaalse languse, mis näitab, et perifeerne vasodilatatsioon peegeldab pulmonaalset farmakodünaamilist efektiivsust. Seleksipaag ei põhjusta IP-retseptori desensibiliseerumist *in vitro* ega tahhüfülaksiat rotimudelis.

Farmakodünaamilised toimed

*Südame elektrofüsioloogia*
Põhjalikus QT uuringus tervetel täiskasvanud isikutel korduvate 800- ja 1600-mikrogrammiste seleksipaagi annustega kaks korda ööpäevas ei tekkinud toimet südame repolarisatsioonile ($QT_c$-intervall) ega juhtivusele (PR- ja QRS-intervallid). Neil oli kerge kiirendav mõju südame löögisagedusele (platseeboga korrigeeritud, algväärtusele kohandatud südame löögisageduse suurenemine 6...7 löögi võrra minutis saabus 1,5...3 tundi pärast 800 mikrogrammi seleksipaagi manustamist ja 9...10 löögi võrra minutis samadel ajahetkedel pärast 1600 mikrogrammi seleksipaagi manustamist).

*Hüübimisfaktorid*
I ja II faasi uuringutes täheldati seleksipaagiga von Willebrandi faktori (vWF) plasmataseme kerget vähenemist; vWF väärtused jäid normivahemiku alampiirist ülespoole.

*Kopsu hemodünaamika*
II faasi topeltpimedas platseebokontrolliga kliinilises uuringus hinnati hemodünaamika muutujaid pärast 17-nädalast ravi täiskasvanud patsientidel, kellel oli WHO II...III funktsionaalse klassi PAH ja kes kasutasid samal ajal ERA-t ja/või PDE-5 inhibiitoreid. Patsientidel, kellel tiitriti seleksipaagi annus individuaalselt talutava annuseni (200 mikrogrammi kaks korda ööpäevas astmete kaupa kuni annuseni 800 mikrogrammi kaks korda ööpäevas; N = 33), saavutati statistiliselt oluline pulmonaalse vaskulaarse resistentsuse vähenemine keskmiselt 30,3% (95% usaldusvahemik [CI]: -44,7%, -12,2%; p = 0,0045) ja kardiaalse indeksi tõus (keskmine ravitoime) 0,48 l/min/$m^2$ (95% CI: 0,13; 0, 83) võrreldes platseeboga (N = 10).

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

*Efektiivsus PAH-iga täiskasvanud patsientidel (GRIPHON)*
Seleksipaagi toimet PAH-i progressioonile näidati mitmekeskuselises pikaajalises (maksimaalne ekspositsiooni kestus ligikaudu 4,2 aastat) topeltpimedas platseebokontrolliga paralleelrühmaga sündmusepõhises III faasi uuringus (GRIPHON), kus osales 1156 sümptomaatilise PAH-iga (WHO I...IV funktsionaalne klass) patsienti. Patsiendid randomiseeriti manustama kas platseebot (N = 582) või seleksipaagi (N = 574) kaks korda ööpäevas. Annust suurendati nädalaste intervallide järel 200 mikrogrammi kaks korda ööpäevas astmete kaupa, et kindlaks teha individuaalne säilitusannus (200…1600 mikrogrammi kaks korda ööpäevas).

Uuringu esmane tulemusnäitaja oli aeg esimese haigestumuse või suremuse sündmuseni kuni ravi lõpuni, mis määratleti kui üldsuremus (kõik põhjused), hospitaliseerimine PAH-i tõttu, PAH-i progressioon, mille tulemusel oli vajalik kopsusiirdamine või balloon-atriaalne septostoomia; parenteraalse prostanoidravi või kroonilise hapnikravi alustamine või teiste haiguste progresseerumise

juhud (patsiendil, kellel on algtasemel II või III funktsionaalne klass), mis on kinnitatud 6 minuti kõnnitesti distantsi vähenemisega (*6-minute walk distance*, 6MWD) võrreldes algtasemega (≥ 15%) ja WHO funktsionaalse klassi halvenemisega või (patsiendil, kellel on algtasemel III või IV funktsionaalne klass) kinnitatud 6MWD vähenemisega võrreldes algtasemega (≥ 15%) ning vajadus täiendavaks PAH-spetsiifiliseks raviks.

Kõiki nähte kinnitas sõltumatu hindamiskomitee, kes oli määratud ravi suhtes pimendatud.

Keskmine vanus oli 48,1 aastat (vahemikus 18…80 aastat), kusjuures enamik uuritavatest olid kaukaasia rassist (65,0%) ja naised (79,8%). 17,9% patsientidest olid vanuses ≥ 65 aastat ja 1,1% ≥ 75 aastat. WHO määratluse järgi kuulus algtasemel I, II, III ja IV funktsionaalsesse klassi vastavalt ligikaudu 1%, 46%, 53% ja 1% patsientidest.

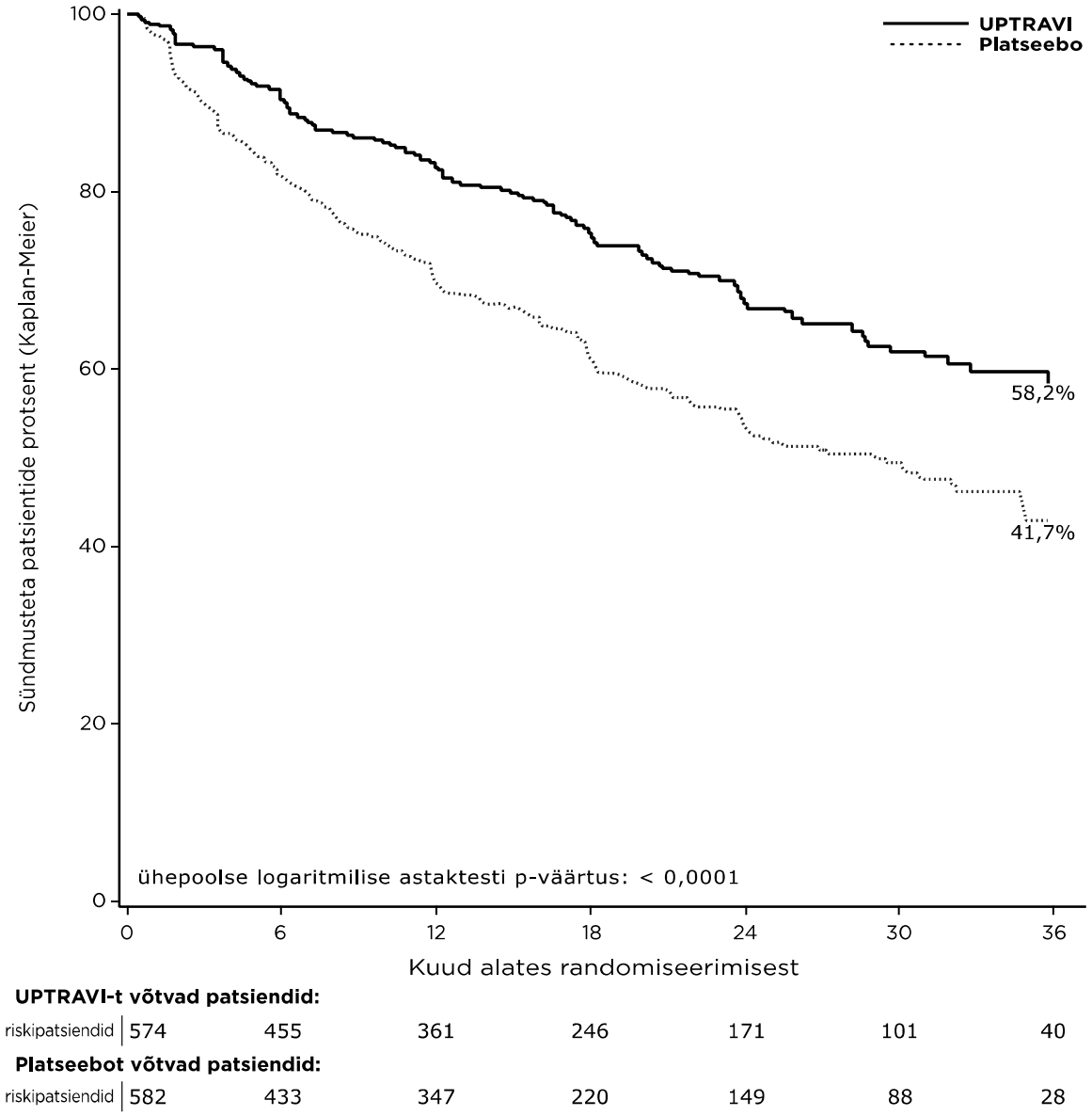
Kõige sagedamad etioloogiad uuringupopulatsioonis olid idiopaatiline või pärilik PAH (58%), millele järgnesid sidekoe haigustest põhjustatud PAH (29%), lihtsa korrigeeritud kaasasündinud südamerikkega seotud PAH (10%) ja muu etioloogiaga PAH (ravimid ja toksiinid [2%] ja HIV [1%]).

Uuringueelselt kasutas enamik kaasatud patsientidest (80%) stabiilses annuses spetsiaalset PAH ravimit – kas ERA-t (15%) või PDE-5 inhibiitorit (32%) või nii ERA-t kui ka PDE-5 inhibiitorit (33%).

Üldine topeltpimeda ravi kestuse mediaan oli 63,7 nädalat platseeborühmas ja 70,7 nädalat seleksipaagi rühmas. 23%-l seleksipaagi saanud patsientidest saavutati säilitusannus vahemikus 200…400 mikrogrammi, 31%-l saavutati annuste vahemik 600…1000 mikrogrammi ja 43%-l saavutati annuste vahemik 1200…1600 mikrogrammi.

Ravi seleksipaagi annusega 200…1600 mikrogrammi kaks korda ööpäevas andis tulemuseks 40% languse (riskitiheduste suhe [HR] 0,60; 99% CI: 0,46; 0,78; ühepoolne logaritmiline p-väärtus < 0,0001) haigestumuse või suremuse sündmuste esinemises kuni 7 päeva pärast viimast annust võrreldes platseeboga (joonis 1). Seleksipaagi kasuliku mõju sai panna peamiselt PAH-i haiglaravi ja teiste haiguste progresseerumise juhtude vähenemise arvele (tabel 1).

**Joonis 1. Esimese haigestumuse-suremuse sündmuse Kaplani-Meieri hinnangud**




**Tabel 1. Tulemussündmuste kokkuvõte**

| Tulemusnäitajad ja statistilised andmed | Sündmusega patsiendid | | Ravi võrdlus: seleksipaag *vs*. platseebo | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Platseebo (N = 582) | Seleksipaag (N = 574) | Riski absoluutne vähenemine | Riski suhteline vähenemine (99% CI) | HR (99% CI) | p-väärtus |
| **Haigestumuse-suremuse sündmus[a]** | 58,3% | 41,8% | 16,5% | 40% (22%; 54%) | 0,60 (0,46; 0,78) | < 0,0001 |
| **PAH-iga seotud hospitaliseerimine[b] n (%)** | 109 (18,7%) | 78 (13,6%) | 5,1% | 33% (2%; 54%) | 0,67 (0,46; 0,98) | 0,04 |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Haiguse progressioon[b] n (%)** | 100 (17,2%) | 38 (6,6%) | 10,6% | 64% (41%; 78%) | 0,36 (0,22; 0,59) | < 0,0001 |
| ***i.v./s.c.* prostanoidiga alustamine või hapnikravi[b,c] n (%)** | 15 (2,6%) | 11 (1,9%) | 0,7% | 32% (–90%; 76%) | 0,68 (0,24; 1,90) | 0,53 |
| **Surm kuni ravi lõpuni + 7 päeva[d] n (%)** | 37 (6,4%) | 46 (8,0%) | -1,7% | –17% (–107%; 34%) | 1,17 (0,66; 2,07) | 0,77 |
| **Surm kuni uuringu lõpuni[d] n (%)** | 105 (18,0%) | 100 (17,4%) | 0,6% | 3% (–39%; 32%) | 0,97 (0,68; 1,39) | 0,42 |

CI = usaldusvahemik; EOT = ravi lõpp; HR = riskitiheduste suhe; *i.v.* = intravenoosne; PAH = pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon; *s.c.*= subkutaanne.

[a] % patsientidest sündmusega 36. kuul = 100 x (1 – Kaplani-Meieri hinnang); riskitiheduste suhe, kasutades Coxi hinnangulist proportsionaalse riski mudelit; stratifitseerimata ühepoolne logaritmiline p-väärtus

[b] % patsientidest sündmusega osana esmasest tulemusnäitajast, kuni EOT + 7 päeva; riskitiheduste suhe, kasutades hinnangulist Aalen-Johanseni meetodit; kahepoolne p-väärtus, kasutades Gray testi

[c] Sisaldab „Vajadus kopsusiirdamise või kodade septostoomia järele“ (1 patsient saab seleksipaagi ja 2 platseebot)

[d] % patsientidest sündmusega, kuni EOT + 7 päeva või kuni uuringu lõpetamiseni; riskitiheduste suhe, kasutades Coxi hinnangulist proportsionaalse riski mudelit; stratifitseerimata ühepoolne logaritmiline p-väärtus

Surmade arvu suurenemist kuni 7. päevani pärast ravi lõpetamist, aga mitte uuringu lõpetamiseni, uuriti edasi matemaatilise modelleerimise abil, mille tulemusel leiti, et erinevus surmade esinemises on kooskõlas oletusega, et mõju PAH-i tõttu suremusele ja mitteletaalsete sündmuste vähenemisele on neutraalne.

Esmase tulemusnäitajana püsis seleksipaagil täheldatud toime võrreldes platseeboga individuaalsete säilitusannuste lõikes, mida näitas riskitiheduste suhe kolmes eeldefineeritud kategoorias (0,60 annusega 200...400 mikrogrammi kaks korda ööpäevas, 0,53 annusega 600...1000 mikrogrammi kaks korda ööpäevas ja 0,64 annusega 1200...1600 mikrogrammi kaks korda ööpäevas), mis oli sarnane üldise ravitoimega (0,60).

Esmase tulemusnäitajana oli seleksipaagi efektiivsus ühtlane kõigis alarühmades sõltumata vanusest, soost, rassist, etioloogiast, geograafilisest piirkonnast, WHO funktsionaalsest klassist ning monoteraapiana või kombinatsioonis ERA või PDE-5 inhibiitorite või kolmekordses kombinatsioonis koos nii ERA kui ka PDE-5 inhibiitoriga.

Teisese tulemusnäitajana hinnati aega PAH-iga seotud surmani või PAH-iga seotud hospitaliseerimiseni. Sellise lõppnäitajaga sündmuste risk vähenes seleksipaagi saavatel patsientidel 30% võrreldes platseeboga (HR 0,70, 99% CI: 0,50; 0,98; ühepoolne logaritmiline p = 0,0031). 36. kuul oli sündmustega patsientide protsent seleksipaagi rühmas 28,9% ja platseeborühmas 41,3%, absoluutne risk vähenes 12,4%.

Patsientide arv, kellel tekkis esimese sündmusena surm PAH-i tõttu või hospitaliseerimine PAH-i tõttu kuni ravi lõpuni, oli 102 (17,8%) seleksipaagi rühmas ja 137 (23,5%) platseeborühmas. Surma PAH-i tõttu tulemusnäitaja komponendina täheldati 16 (2,8%) patsiendil seleksipaagi ja 14 (2,4%) patsiendil platseeborühmas. Hospitaliseerimist PAH-i tõttu täheldati 86 (15,0%) patsiendil seleksipaagi ja 123 (21,1%) patsiendil platseeborühmas. Seleksipaag vähendas PAH-i tõttu hospitaliseerimise riski esmase tulemusnäitajana võrreldes platseeboga (HR 0,67, 99% CI: 0,46; 0,98; ühepoolne logaritmiline p = 0,04).

Igal põhjusel surmade koguarv uuringu sulgemisel oli 100 (17,4%) seleksipaagi rühmas ja 105 (18,0%) platseeborühmas (HR 0,97; 99% CI: (0,68; 1,39). PAH-i poolt põhjustatud surmade koguarv uuringu lõpetamisel oli 70 (12,2%) seleksipaagi rühmas ja 83 (14,3%) platseeborühmas.

*Sümptomitega seotud tulemusnäitajad*
Teisese tulemusnäitajana hinnati füüsilist jõudlust. 6MWD mediaan uuringu alguses oli 376 m (vahemik: 90…482 m) ja 369 m (vahemik: 50…515 m) vastavalt seleksipaagi patsientidel ja platseeborühma patsientidel. Seleksipaagi ravi platseebo-korrigeeritud mõju 6MWD mediaanile mõõdeti madalaimal kontsentratsioonil (st ligikaudu 12 tundi pärast manustamist) 12 m 26. nädalal (99% CI: 1; 24 m; ühepoolne p väärtus = 0,0027). Patsientidel ilma samaaegse PAH-spetsiifilise ravita mõõdetud platseebo-korrigeeritud ravi mõju madalaimal kontsentratsioonil oli 34 m (99% CI: 10; 63 m).

Elukvaliteeti hinnati uuringus GRIPHON patsientide alarühmal, kasutades Cambridge'i pulmonaalhüpertensiooni tulemuste ülevaate (*Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review*, CAMPHOR) küsimustikku. Algusest kuni 26. nädalani puudus oluline ravitoime.

*Pikaajalised andmed PAH-i korral*
Keskses uuringus (GRIPHON) osalenud patsiendid võisid jätkata ravi pikaajalises avatud jätku-uuringus. Uuringus GRIPHON said ravi seleksipaagiga kokku 574 patsienti; neist 330 patsienti jätkasid ravi seleksipaagiga avatud jätku-uuringus. Jälgimisperioodi kestuse mediaan oli 4,5 aastat ja seleksipaagi ekspositsiooni mediaan oli 3 aastat. Jälgimisperioodi jooksul lisati seleksipaagile vähemalt üks muu PAH-i ravimpreparaat 28,4%-l patsientidest, kuid enamuse (86,3%) kumulatiivsest ravimiekspositsioonist kõigil 574 patsiendil kokku moodustas ravi, millele ei lisatud ühtegi uut PAH-i ravimpreparaati. Nende 574 patsiendi Kaplani-Meieri hinnangud elulemusele uuringu GRIPHON ja pikaajalise jätku-uuringu jooksul 1., 2., 5. ja 7. aastal olid vastavalt 92%, 85%, 71% ja 63%.
273 WHO FC II patsiendi 1., 2., 5. ja 7. aasta elulemus keskse uuringu algtasemel oli vastavalt 97%, 91%, 80% ja 70% ning 294 WHO FC III patsiendi algtaseme väärtused olid vastavalt 88%, 80%, 62% ja 56%. Arvestades asjaolu, et täiendavat PAH-i ravi alustati vaid väikesel osal patsientidest ning jätku-uuringus ei olnud kontroll-rühma, ei ole nende andmete alusel võimalik kinnitada seleksipaagi kasulikku mõju elulemusele.

*Esmane seleksipaagi, matsitentaani ja tadalafiili kolmikravi kombinatsioon esmase PAH diagnoosi saanud patsientidel*
Topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus osales 247 esmase PAH diagnoosi saanud patsienti, kes randomiseeriti hindamaks esmase kolmikravi (seleksipaag, matsitentaan ja tadalafiil (N = 123) toimet võrreldes esialgse kaksikraviga (platseebo, matsitentaan ja tadalafiil) (N = 124).
Esmases tulemusnäitajas – muutus pulmonaalses vaskulaarses resistentsuses (*pulmonary vascular resistance*, PVR) 26. nädalal algtasemega võrreldes – ei leitud ravirühmade vahel statistiliselt olulist erinevust, samas näidati mõlemas ravirühmas paranemist algtasemega võrreldes (suhteline vähenemine 54% võrra esmase kolmikravi rühmas võrreldes 52%-ga esmase kaksikravi rühmas).
2-aastase mediaanse jälgimisaja jooksul suri 4 (3,4%) patsienti kolmikravi rühmast ja 12 (9,4%) patsienti kaksikravi rühmast.

<u>Lapsed</u>

*Efektiivsuse ja ohutuse vaheandmed PAH-iga lastel (SALTO)*
Efektiivsust ja ohutust ≥ 2…< 18-aastastel PAH-iga lastel hinnati kirjeldaval viisil mitmekeskuselises randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga paralleelrühmadega III faasi uuringus (SALTO). Kokku 138 patsienti randomiseeriti suhtega 1 : 1 saama kas seleksipaagi (N = 69) või platseebot (N = 69) kaks korda ööpäevas. Seleksipaagi annuseid 100, 150 või 200 mikrogrammi suurendati kuni annusteni 800, 1200 või 1 600 mikrogrammi kaks korda ööpäevas vastavalt kehakaalu kategooriale ja taluvusele (vt lõik 5.2). Vaheanalüüs viidi läbi, kui 92 patsiendi ravi oli kestnud 24 nädalat.

Uuringu esmane tulemusnäitaja oli aeg kliiniliste juhtude komitee (*Clinical Events Committee*, CEC) poolt kinnitatud esimese haiguse progressioonini kuni 7 päeva pärast uuringuravi viimast annust. Teiseste ja uurimuslike tulemusnäitajate hulka kuulusid ohutus ja taluvus, muutus 6 minuti kõnnitestis (6MWD), WHO funktsionaalse klassi ja B-tüüpi natriureetilise propeptiidi N-fragmendi (*N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide*, NT-proBNP) andmed, ehhokardiograafia, füüsiline aktiivsus ja elukvaliteedi näitajad.

Ravi kestuse mediaan oli üldiselt 50 nädalat ning ligikaudu 50% patsientidest said ravi 12 kuud. Enamikul patsientidest oli idiopaatiline PAH (55,8%), nad said kombineeritud foonravi (74,6%) ja neil oli WHO II funktsionaalne klass (76,8%). Keskmine vanus oli 11,8 aastat (vahemik 3…18 aastat).

CEC poolt kinnitatud haiguse progressiooni juhtudest teatati seleksipaagi rühmas 16 patsiendil (23,2%) ja platseeborühmas 11 patsiendil (15,9%).

Teatatud kõrvaltoimed olid oma olemuselt kooskõlas seleksipaagi teadaoleva ohutusprofiiliga (valdavalt prostatsükliinisarnaste ainetega seostatavad kõrvaltoimed; vt lõik 4.8) ja PAH-iga patsientide puhul ootuspärased, sh PAH-i haiguse progressiooniga seotud kõrvaltoimed. Annuse suurendamise perioodil teatati kõrvaltoimena oksendamisest suurema esinemissagedusega (19 [27,5%] seleksipaagi rühmas ja 5 [7,2%] platseeborühmas) kui täiskasvanutel (vt lõik 4.8). PAH-i haiguse progressioon oli kõige sagedamini teatatud tõsine kõrvaltoime: 8 patsiendil (11,6%) seleksipaagi rühmas ja võrdluseks 4 patsiendil (5,8%) platseeborühmas. Üldsuremuse juhtude koguarv oli seleksipaagi rühmas 7 (10,1%) ja platseeborühmas 5 (7,2%), neist ravi ajal esines seleksipaagi rühmas 5 juhtu (7,2%) ja platseeborühmas 3 juhtu (4,3%). Kõik surmad peale ühe olid seostatavad PAH-iga.

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

Seleksipaagi ja selle aktiivse metaboliidi farmakokineetikat on uuritud peamiselt tervetel uuringus osalejatel. Seleksipaagi ja selle aktiivse metaboliidi farmakokineetika oli annusest sõltuv nii üksikannuse kui ka korduval manustamisel nii kuni 800-mikrogrammise üksikannuse puhul kui ka korduval manustamisel annustes kuni 1800 mikrogrammi kaks korda ööpäevas. Seleksipaagi ja selle aktiivsete metaboliitide stabiilsed kontsentratsioonid saavutati 3 päeva jooksul pärast korduvat annustamist. Korduval manustamisel ei esinenud lähteühendi ega aktiivse metaboliidi kuhjumist plasmas.

Tasakaalukontsentratsiooni tingimustes oli tervetel isikutel isikutevahelise ekspositsiooni (kõvera alune pindala annustamisintervalli jooksul) varieeruvus seleksipaagi ja aktiivse metaboliidi puhul vastavalt 43% ja 39%. Intraindividuaalne ekspositsiooni varieeruvus oli seleksipaagi ja aktiivse metaboliidi puhul vastavalt 24% ja 19%.

Seleksipaagi ja aktiivse metaboliidi ekspositsioon tasakaalukontsentratsiooni tingimustes oli PAH-iga patsientidel ja tervetel isikutel sarnane. Seleksipaagi ja aktiivse metaboliidi farmakokineetikat PAH-iga patsientidel ei mõjutanud haiguse raskus, samuti ei muutunud see aja möödudes.

<u>Imendumine</u>

Seleksipaag imendub kiiresti ja see hüdrolüüsitakse karboksüülesteraaside poolt aktiivseks metaboliidiks.

Maksimaalsed plasmakontsentratsioonid saabuvad pärast suukaudset manustamist seleksipaagi ja selle aktiivse metaboliidi puhul vastavalt 1…3 h ja 3…4 h järel.

Seleksipaagi absoluutne biosaadavus inimestel on ligikaudu 49%. See on ilmselt tingitud seleksipaagi esmase metabolismi mõjust, sest aktiivse metaboliidi plasmasisaldus on sarnane pärast sama suukaudse ja intravenoosse annuse manustamist.

Toiduga koos manustades kasvas seleksipaagi ekspositsioon 400-mikrogrammise üksikannuse manustamisel kaukaasia rassi esindajatel 10% ja vähenes jaapanlastel 15%, samal ajal aktiivse metaboliidi ekspositsioon vähenes 27% kaukaasia rassi esindajatel ja 12% jaapanlastel. Tühja kõhuga manustamisel teatas kõrvaltoimetest suurem arv isikuid kui täis kõhuga manustamisel.

Jaotumine

Seleksipaag ja selle aktiivne metaboliit seonduvad tugevalt plasmavalkudega (ligikaudu 99% kokku ja samas ulatuses albumiini ja alfa 1-happe glükoproteiiniga). Seleksipaagi jaotusruumala on tasakaalukontsentratsiooni tingimustes 11,7 l.

Biotransformatsioon

Seleksipaag hüdrolüüsitakse karboksüülesteraaside poolt maksas ja sooles selle aktiivseks metaboliidiks. Põhiliselt CYP2C8 ja vähemal määral CYP3A4 poolt katalüüsitud oksüdatiivne metabolism viib hüdroksüülitud ja dealküülitud produktide moodustumiseni. UGT1A3 ja UGT2B7 osalevad aktiivse metaboliidi glükuroonimises. Peale aktiivse metaboliidi ei ole ühegi ringleva metaboliidi kontsentratsioon inimese vereplasmas suurem kui 3% kogu ravimiga seotud materjalist. Nii tervetel kui ka PAH-iga patsientidel oli pärast suukaudset manustamist tasakaalukontsentratsiooni tingimustes aktiivse metaboliidi ekspositsioon ligikaudu 3…4 korda suurem kui lähteainel.

Eritumine

Seleksipaag eritub peamiselt metabolismi teel keskmise lõpliku poolväärtusajaga 0,8…2,5 tundi. Aktiivse metaboliidi poolväärtusaeg on 6,2…13,5 tundi. Seleksipaagi kogu keha kliirens on 17,9 l/h. Tervetel uuritavatel oli eritumine täielik 5 päeva pärast manustamist ja toimus peamiselt roojaga (moodustades 93% manustatud annusest), võrreldes 12%, mis eritus uriiniga.

Patsientide erirühmad

Sugu, rass, vanus ja kehakaal ei mõjutanud kliiniliselt olulisel määral seleksipaagi ja selle aktiivse metaboliidi farmakokineetikat tervetel isikutel ega PAH-iga patsientidel.

*Lapsed*
Seleksipaagi farmakokineetikat ≥ 2…< 18-aastastel PAH-iga lastel uuriti avatud üheharulises II faasi uuringus (AC-065A203 [N = 62]) ja uuringus SALTO [N = 36] [vt lõik 5.1]).

Lastele manustati seleksipaagi algannuses 100 mikrogrammi kaks korda ööpäevas (kehakaal ≥ 9 kg kuni < 25 kg), 150 mikrogrammi kaks korda ööpäevas (kehakaal ≥ 25 kg kuni < 50 kg) ja 200 mikrogrammi kaks korda ööpäevas (kehakaal ≥ 50 kg). Annust suurendati suurima individuaalselt talutava annuseni: maksimaalselt annuseni 800 mikrogrammi kaks korda ööpäevas (kehakaal ≥ 9 kg kuni < 25 kg), 1200 mikrogrammi kaks korda ööpäevas (kehakaal ≥ 25 kg kuni < 50 kg) ja 1600 mikrogrammi kaks korda ööpäevas (kehakaal ≥ 50 kg). Kehakaalu järgi kohandatud annustamisskeemi rakendades saavutati seleksipaagi ja selle aktiivse metaboliidi kombineeritud ekspositsioonid, mis olid võrreldavad täiskasvanud patsientidel täheldatuga.

*Neerukahjustus*
Seleksipaagi ja selle aktiivse metaboliidi 1,4- kuni 1,7-kordset ekspositsiooni (maksimaalne plasmakontsentratsioon ja plasmakontsentratsiooni-aja kõvera alune pindala) suurenemist täheldati raske neerukahjustusega patsientidel (eGFR < 30 ml/min/1,73 $m^2$).

*Maksakahjustus*
Kerge (Childi-Pugh' klass A) või mõõduka (Childi-Pugh' klass B) maksakahjustusega patsientidel oli seleksipaagi ekspositsioon vastavalt 2 ja 4 korda suurem võrreldes tervete isikutega. Aktiivse metaboliidi ekspositsioon jäi peaaegu muutumatuks kerge maksakahjustuse korral ja kahekordistus mõõduka maksakahjustuse korral. Vaid kahele raske maksakahjustusega (Childi-Pugh' klass C) patsiendile manustati seleksipaagi. Seleksipaagi ja selle aktiivse metaboliidi ekspositsioon neil kahel uuritaval oli sarnane mõõduka (Childi-Pugh' klass B) maksakahjustusega patsientidel täheldatuga.

Tuginedes maksakahjustusega patsientidelt saadud modelleerimise ja simuleerimise andmetele, oli seleksipaagi ekspositsioon tasakaalukontsentratsiooni tingimustes mõõduka maksakahjustusega (Childi-Pugh' klass B) uuritavatel pärast üks kord ööpäevas manustamist prognoositavalt ligikaudu

2 korda suurem kui tervetel uuritavatel, kellele manustati ravimit kaks korda ööpäevas. Aktiivse metaboliidi ekspositsioon oli tasakaalukontsentratsiooni tingimustes nendel patsientidel üks kord ööpäevas manustamise ajal prognoositavalt sarnane tervetel uuritavatel täheldatuga, kellele manustati ravimit kaks korda ööpäevas. Raske maksakahjustusega (Childi-Pugh' klass C) uuritavatel oli sarnane prognoositav ekspositsioon tasakaalukontsentratsiooni tingimustes nagu mõõduka maksakahjustusega uuritavatel, kellele manustati ravimit üks kord ööpäevas.

### 5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Ülemäärasest ravimikasutusest tingitud tugev vererõhu langus kutsus esile mööduvad kliinilised nähud ja vähenenud toidutarbimise ning vähenenud kehakaalu tõusu närilistel korduvtoksilisuse uuringutes. Täiskasvanud ja noortel koertel tuvastati pärast ravi seleksipaagiga peamiste sihtmärkelunditena soolestik ja luud/luuüdi. Noortel koertel täheldati reieluu ja/või sääreluu epifüüsi kasvuplaatide kinnikasvamise viivitust. Täheldatava kahjuliku toimeta annust kindlaks ei tehtud. Kohati täheldati noortel koertel sooletuppumust, mis oli tingitud prostatsükliiniga seotud toimest soole motoorikale. Ohutuspiirid, mis kohandati IP-retseptori aktiivse metaboliidi potentsiaalile, olid kahekordsed (põhines kogu ekspositsioonil) võrreldes inimestel kasutatava terapeutilise ekspositsiooniga. Toksilisuse uuringutes ei esinenud leidu hiirtel ega rottidel. Seoses koerte liigispetsiifilise omadusega sooletuppumuse arenemiseks ei peetud seda leidu täiskasvanud inimestele asjakohaseks.

Koerte uuringutes, milles täheldati suurenenud muutusi luu luustumises ja luuüdis, peetakse nende toimete põhjuseks $EP_4$ retseptorite aktiveerumist koertel. Kuna inimese $EP_4$ retseptorid ei aktiveeru seleksipaagi ega selle aktiivse metaboliidi toimel, siis see toime on liigiomane ega oma tähtsust inimestel.

Läbi viidud genotoksiliste uuringute alusel ei ole seleksipaag ja selle aktiivne metaboliit genotoksilised.

2-aastastes kartsinogeensuse uuringutes põhjustas seleksipaag hiirtel kilpnäärme adenoomide ja rottidel Leydigi rakkude adenoomide esinemissageduse suurenemist. Mehhanismid on närilistele spetsiifilised. Võrkkesta arterioolide kõverust täheldati pärast 2 aastat kestnud ravi ainult rottidel. Eluaegset vasodilatatsiooni ja hilisemaid muutusi silma hemodünaamikas loetakse indutseerivaks toimemehhanismiks. Täiendavaid histopatoloogilisi seleksipaagi leide täheldati ainult ekspositsioonidel, mis ületasid maksimaalset inimekspositsiooni, mis tähendab vähest tähtsust inimestele.

Fertiilsuse uuringus rottidel täheldati 173-kordse terapeutilise annuse (põhineb koguekspositsioonil) manustamisel pikendatud innatsükleid, mille tulemusena pikenes päevade arv kopulatsioonini. Täheldatava kahjuliku toimeta tase oli 30 korda suurem kui terapeutiline kontsentratsioon. Muus osas puudus mõju fertiilsusnäitajatele.

Seleksipaag ei olnud rottidel ja küülikutel teratogeenne (ekspositsiooni piirid 13 korda üle seleksipaagi ja 43 korda üle aktiivse metaboliidi terapeutilise kontsentratsiooni, mis põhineb koguekspositsioonil). IP-retseptoriga seotud võimalike reproduktsioonitoimete ohutuspiirid olid 20 (viljakus) ning 5 ja 1 (põhineb vabal ekspositsioonil) (embrüofetaalne areng) vastavalt rottidel ning küülikutel kohandatuna erinevustele retseptori toime tugevuses. Rottide pre- ja postnataalse arengu uuringus ei mõjutanud seleksipaag emaslooma ega poegade reproduktiivset funktsiooni.

## 6. FARMATSEUTILISED ANDMED

### 6.1 Abiainete loetelu

<u>Tableti tuum</u>
Mannitool (E421)
Maisitärklis
Väheasendatud hüdroksüpropüültselluloos

Hüdroksüpropüültselluloos
Magneesiumstearaat

Tableti kate
*Uptravi 100 mikrogrammi õhukese polümeerikattega tabletid*
Hüpromelloos (E464)
Propüleenglükool (E1520)
Titaandioksiid (E171)
Kollane raudoksiid (E172)
Must raudoksiid (E172)
Karnaubavaha
Talk

*Uptravi 200 mikrogrammi õhukese polümeerikattega tabletid*
Hüpromelloos (E464)
Propüleenglükool (E1520)
Titaandioksiid (E171)
Kollane raudoksiid (E172)
Karnaubavaha

*Uptravi 400 mikrogrammi õhukese polümeerikattega tabletid*
Hüpromelloos (E464)
Propüleenglükool (E1520)
Titaandioksiid (E171)
Punane raudoksiid (E172)
Karnaubavaha

*Uptravi 600 mikrogrammi õhukese polümeerikattega tabletid*
Hüpromelloos (E464)
Propüleenglükool (E1520)
Titaandioksiid (E171)
Punane raudoksiid (E172)
Must raudoksiid (E172)
Karnaubavaha

*Uptravi 800 mikrogrammi õhukese polümeerikattega tabletid*
Hüpromelloos (E464)
Propüleenglükool (E1520)
Titaandioksiid (E171)
Kollane raudoksiid (E172)
Must raudoksiid (E172)
Karnaubavaha

*Uptravi 1000 mikrogrammi õhukese polümeerikattega tabletid*
Hüpromelloos (E464)
Propüleenglükool (E1520)
Titaandioksiid (E171)
Punane raudoksiid (E172)
Kollane raudoksiid (E172)
Karnaubavaha

*Uptravi 1200 mikrogrammi õhukese polümeerikattega tabletid*
Hüpromelloos (E464)
Propüleenglükool (E1520)
Titaandioksiid (E171)
Must raudoksiid (E172)
Punane raudoksiid (E172)

Karnaubavaha

*Uptravi 1400 mikrogrammi õhukese polümeerikattega tabletid*
Hüpromelloos (E464)
Propüleenglükool (E1520)
Titaandioksiid (E171)
Kollane raudoksiid (E172)
Karnaubavaha

*Uptravi 1600 mikrogrammi õhukese polümeerikattega tabletid*
Hüpromelloos (E464)
Propüleenglükool (E1520)
Titaandioksiid (E171)
Must raudoksiid (E172)
Punane raudoksiid (E172)
Kollane raudoksiid (E172)
Karnaubavaha

## 6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

## 6.3 Kõlblikkusaeg

Blister: 4 aastat.
Avamata pudel: 18 kuud. Pärast pudeli esmast avamist: 3 kuud või kuni kõlblikkusajani (kumb saabub esimesena).

## 6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

## 6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Uptravi 100 mikrogrammi õhukese polümeerikattega tabletid

Suure tihedusega polüetüleenist (HDPE) pudel mahakeeratava lapsekindla korgiga. Korgi sees on 1 g ränigeelist desikandikapsel ja pudel on suletud kuumkeevitustihendiga.

Karbid 60 õhukese polümeerikattega tabletiga (pudelid).
Karbid 140 õhukese polümeerikattega tabletiga (tiitrimispakend, pudelid).

Uptravi 200 mikrogrammi õhukese polümeerikattega tabletid

Polüamiid/alumiinium/HDPE/PE koos integreeritud desikandiga/HDPE blister, suletud alumiiniumfooliumiga.
Iga blisterriba sisaldab 10 õhukese polümeerikattega tabletti.

Karbid 10 või 60 õhukese polümeerikattega tabletiga (1 või 6 blisterriba).
Karbid 60 või 140 õhukese polümeerikattega tabletiga (tiitrimispakendid, 6 või 14 blisterriba).

Uptravi 400 mikrogrammi, 600 mikrogrammi, 800 mikrogrammi, 1000 mikrogrammi, 1200 mikrogrammi, 1400 mikrogrammi ja 1600 mikrogrammi õhukese polümeerikattega tabletid

Polüamiid/alumiinium/HDPE/PE koos integreeritud desikandiga/HDPE blister, suletud alumiiniumfooliumiga.
Iga blisterriba sisaldab 10 õhukese polümeerikattega tabletti

Karbid 60 õhukese polümeerikattega tabletiga (6 blisterriba).

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### 6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## 7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

## 8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 12. mai 2016
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 14. detsember 2020

## 10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
https://www.ema.europa.eu.

## II LISA

**A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**

**B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**

**C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**

**D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

## A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

## B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

## C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

## D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:
- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

- **Riski minimeerimise lisameetmed**

Enne Uptravi turuletoomist igas liikmesriigis peab müügiloa hoidja pädeva riikliku asutusega kokku leppima kontrollitud ligipääsu süsteemi sisu ja vormi.

Kontrollitud ligipääsu süsteemi eesmärk on hõlbustada ravimi väljakirjutajate tuvastamist, anda neile asjakohast teavet Uptravi ohutu ja efektiivse kasutamise kohta ning varustada neid riski (eelkõige võimalike ravivigade riski) minimeerimise vahenditega. Kontrollitud ligipääsu süsteem peab toetuma kolmele põhiprintsiibile. Need peavad olema süsteemi aluseks kõigis liikmesriikides. Need on:
- kõigi Uptravi väljakirjutajate tuvastamine ja nende nimekirja säilitamine;
- kõigile tuvastatud väljakirjutajatele komplektide jaotamine, mis on mõeldud eelkõige ravivigade riskide minimeerimiseks;
- nimetatud komplektide väljakirjutajateni jõudmise jälgimine.

Müügiloa hoidjal tuleb tagada, et igas liikmesriigis, kus Uptravit turustatakse, saavad kõik eeldatavasti Uptravit välja kirjutavad ja/või välja andvad tervishoiutöötajad väljakirjutaja komplekti, milles sisaldub kõik alljärgnev:
- Uptravi ravimi omaduste kokkuvõte;

- kaaskiri tervishoiutöötajale;
- tervishoiutöötaja A4 formaadis lamineeritud tiitrimisjuhend(id);
- patsiendi tiitrimisjuhend(id);
- pakendi infoleht.

Kaaskiri tervishoiutöötajale peab selgitama, et koolitusmaterjalid on mõeldud turul olevatest erinevatest tablettidest ja annusetugevustest tingitud ravivigade riski vähendamiseks ning selles peab olema ka väljakirjutaja komplekti sisu loetelu.

A4 formaadis lamineeritud tiitrimisjuhendid tervishoiutöötajale kasutamiseks seleksipaagi 100 mikrogrammi ja 200 mikrogrammi algannuste puhul on ette nähtud tiitrimisfaasist tulenevate ravivigade tekkeriski vähendamiseks Uptraviga ravi alustamisel ja need peavad sisaldama järgmisi põhielemente:

- annustamise ja tiitrimise mõiste;
- üleminek säilitusannusele (tiitrimisfaas);
- eeldatavad kõrvaltoimed tiitrimisfaasis ja nende ravi;
- tervishoiutöötajatele mõeldud tugi ja juhised selgeks suhtlemiseks patsiendiga esimesel visiidil, samuti võtmaks kohustuse patsiendiga tiitrimisfaasi ajal kontakteeruda, et soodustada tervishoiutöötaja ja patsiendi vahelist suhtlemist (vajadus ühendust võtta ja planeerida telefonikõnesid).

Saadaval on patsiendi tiitrimisjuhendid kasutamiseks seleksipaagi 100 mikrogrammi ja 200 mikrogrammi algannuste puhul. Patsiendi tiitrimisjuhend, mida tervishoiutöötajad kasutavad vestluses patsiendiga, peab sisaldama järgmisi põhielemente:

- lihtsas keeles versioon tervishoiutöötaja A4 formaadis lamineeritud tiitrimisjuhendist;
- Uptravi kasutamist soodustav, meelespeana (nt millal arstiga ühendust võtta) ja tablettide võtmise ülesmärkimiseks kasutatav päevik;
- lihtsas keeles teave Uptravi ohutu ja efektiivse kasutamise kohta.

Patsiendi tiitrimisjuhend vastavalt patsiendi seleksipaagi algannusele 100 mikrogrammi või 200 mikrogrammi koos pakendi infolehega tuleb pärast demonstratsiooni anda patsiendile. Patsiendid saavad oma Uptravi tiitrimispakendiga kaasa tiitrimisjuhendi ja pakendi infolehe.

## III LISA

## PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

# A. PAKENDI MÄRGISTUS

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**VÄLISKARP – TIITRIMISPAKEND**

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Uptravi 100 mikrogrammi õhukese polümeerikattega tabletid
*selexipagum*

## 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 100 mikrogrammi seleksipaagi.

## 3. ABIAINED

## 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

Tiitrimispakend
140 õhukese polümeerikattega tabletti

## 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Mitte poolitada ega purustada.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte ja tiitrimisjuhendit.
Suukaudne

## 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

## 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

## 8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP
Kasutada 3 kuu jooksul pärast esmast avamist.

Avamise kuupäev:

## 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

## 10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

## 11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

## 12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/1083/013

## 13. PARTII NUMBER

Lot

## 14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

## 15. KASUTUSJUHEND

## 16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Uptravi 100 mikrogrammi

## 17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

## 18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**VÄLISKARP**

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Uptravi 100 mikrogrammi õhukese polümeerikattega tabletid
*selexipagum*

## 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 100 mikrogrammi seleksipaagi.

## 3. ABIAINED

## 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

60 õhukese polümeerikattega tabletti

## 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Mitte poolitada ega purustada.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

## 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

## 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

## 8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP
Kasutada 3 kuu jooksul pärast esmast avamist.

Avamise kuupäev:

## 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

## 10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

## 11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

## 12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/1083/012

## 13. PARTII NUMBER

Lot

## 14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

## 15. KASUTUSJUHEND

## 16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Uptravi 100 mikrogrammi

## 17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

## 18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**PUDELI SILT**

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Uptravi 100 mikrogrammi õhukese polümeerikattega tabletid
*selexipagum*

## 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 100 mikrogrammi seleksipaagi.

## 3. ABIAINED

## 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

60 õhukese polümeerikattega tabletti
140 õhukese polümeerikattega tabletti

## 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Mitte poolitada ega purustada.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

## 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

## 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

## 8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP
Kasutada 3 kuu jooksul pärast esmast avamist.

## 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

## 10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

## 11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

## 12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

## 13. PARTII NUMBER

Lot

## 14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

## 15. KASUTUSJUHEND

## 16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

## 17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

## 18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**VÄLISKARP – TIITRIMISPAKEND**

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Uptravi 200 mikrogrammi õhukese polümeerikattega tabletid
*selexipagum*

## 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 200 mikrogrammi seleksipaagi.

## 3. ABIAINED

## 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

Tiitrimispakend
60 õhukese polümeerikattega tabletti
140 õhukese polümeerikattega tabletti

## 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Mitte poolitada ega purustada.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte ja tiitrimisjuhendit.
Suukaudne

## 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

## 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

## 8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

## 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

## 10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

## 11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

## 12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

## 13. PARTII NUMBER

Lot

## 14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

## 15. KASUTUSJUHEND

## 16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Uptravi 200 mikrogrammi

## 17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

## 18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**VÄLISKARP**

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Uptravi 200 mikrogrammi õhukese polümeerikattega tabletid
Uptravi 400 mikrogrammi õhukese polümeerikattega tabletid
Uptravi 600 mikrogrammi õhukese polümeerikattega tabletid
Uptravi 800 mikrogrammi õhukese polümeerikattega tabletid
Uptravi 1000 mikrogrammi õhukese polümeerikattega tabletid
Uptravi 1200 mikrogrammi õhukese polümeerikattega tabletid
Uptravi 1400 mikrogrammi õhukese polümeerikattega tabletid
Uptravi 1600 mikrogrammi õhukese polümeerikattega tabletid
*selexipagum*

## 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 200 mikrogrammi seleksipaagi.
Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 400 mikrogrammi seleksipaagi.
Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 600 mikrogrammi seleksipaagi.
Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 800 mikrogrammi seleksipaagi.
Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 1000 mikrogrammi seleksipaagi.
Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 1200 mikrogrammi seleksipaagi.
Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 1400 mikrogrammi seleksipaagi.
Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 1600 mikrogrammi seleksipaagi.

## 3. ABIAINED

## 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

10 õhukese polümeerikattega tabletti
60 õhukese polümeerikattega tabletti

## 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Mitte poolitada ega purustada.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

## 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

## 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

## 8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

## 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

## 10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

## 11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

## 12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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. PARTII NUMBER

Lot

## 14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

## 15. KASUTUSJUHEND

## 16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Uptravi 200 mikrogrammi
Uptravi 400 mikrogrammi
Uptravi 600 mikrogrammi
Uptravi 800 mikrogrammi
Uptravi 1000 mikrogrammi
Uptravi 1200 mikrogrammi

Uptravi 1400 mikrogrammi
Uptravi 1600 mikrogrammi

## 17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

## 18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL**

**BLISTRID**

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Uptravi 200 mikrogrammi tabletid
Uptravi 400 mikrogrammi tabletid
Uptravi 600 mikrogrammi tabletid
Uptravi 800 mikrogrammi tabletid
Uptravi 1000 mikrogrammi tabletid
Uptravi 1200 mikrogrammi tabletid
Uptravi 1400 mikrogrammi tabletid
Uptravi 1600 mikrogrammi tabletid
*selexipagum*

## 2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Janssen-Cilag Int

## 3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

## 4. PARTII NUMBER

Lot

## 5. MUU

## B. PAKENDI INFOLEHT

**Pakendi infoleht: teave patsiendile**

**Uptravi 100 mikrogrammi õhukese polümeerikattega tabletid**
**Uptravi 200 mikrogrammi õhukese polümeerikattega tabletid**
**Uptravi 400 mikrogrammi õhukese polümeerikattega tabletid**
**Uptravi 600 mikrogrammi õhukese polümeerikattega tabletid**
**Uptravi 800 mikrogrammi õhukese polümeerikattega tabletid**
**Uptravi 1000 mikrogrammi õhukese polümeerikattega tabletid**
**Uptravi 1200 mikrogrammi õhukese polümeerikattega tabletid**
**Uptravi 1400 mikrogrammi õhukese polümeerikattega tabletid**
**Uptravi 1600 mikrogrammi õhukese polümeerikattega tabletid**
seleksipaag (*selexipagum*)

**Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.**
- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

**Infolehe sisukord**

1. Mis ravim on Uptravi ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Uptravi võtmist
3. Kuidas Uptravit võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Uptravit säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave


## 1. Mis ravim on Uptravi ja milleks seda kasutatakse

Uptravi on ravim, mis sisaldab toimeainet seleksipaag. See toimib veresoontesse sarnasel viisil nagu kehaomane aine prostatsükliin, neid lõõgastades ja laiendades.

Uptravit kasutatakse pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni (PAH) pikaajaliseks raviks täiskasvanud patsientidel, kelle haigus ei allu piisavalt ravile teist tüüpi PAH-i ravimitega, mida tuntakse endoteliiniretseptori antagonistide ja 5. tüüpi fosfodiesteraasi inhibiitoritena. Uptravit võib kasutada ainsa ravimina, kui patsiendile ei sobi need ravimid.

PAH on kõrge vererõhk veresoontes, mis viivad verd südamest kopsudesse (kopsuarterid). PAH-i korral need arterid kitsenevad ja süda peab vere neist läbipumpamiseks tugevamini töötama. See võib inimestel põhjustada väsimustunnet, pearinglust, hingeldust või teisi sümptomeid.

Toimides sarnaselt looduslikult esinevale ainele prostatsükliinile, laiendab see ravim kopsuartereid ja vähendab nende jäigastumist. See teeb südamele vere pumpamise läbi kopsuarterite kergemaks. Uptravi langetab rõhku kopsuarterites, see leevendab PAH-i sümptomeid ja aeglustab PAH haiguse progresseerumist.

## 2. Mida on vaja teada enne Uptravi võtmist

**Uptravit ei tohi võtta**
- kui olete seleksipaagi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui teil on südamehaigus, nagu:

- halb südamelihaste verevarustus (raske südame isheemiatõbi või ebastabiilne stenokardia); sümptomiks võib olla valu rinnus;
- südamelihase infarkt viimase 6 kuu jooksul;
- nõrk süda (dekompenseeritud südamepuudulikkus), mis ei ole arsti hoolika järelevalve all;
- rasked südame rütmihäired;
- südame klapirike (kaasasündinud või omandatud), mis põhjustab südame halba tööd (ei ole seotud pulmonaalse hüpertensiooniga);
- kui teil on viimase 3 kuu jooksul olnud ajuinfarkt või muu seisund, mis vähendas aju verevarustust (nt transitoorne isheemiline atakk);
- kui võtate gemfibrosiili (vererasvade [lipiidide] sisalduse vähendamiseks kasutatav ravim).

**Hoiatused ja ettevaatusabinõud**
Enne Uptravi võtmist pidage nõu oma PAH arsti või meditsiiniõega:
- kui te võtate kõrgvererõhutõve ravimeid;
- kui teil on madal vererõhk, millega kaasnevad sümptomid, nagu pearinglus;
- kui teil on olnud hiljuti suur verekaotus või vedelikukaotus, näiteks raske kõhulahtisus või oksendamine;
- kui teil on probleemid kilpnäärmega;
- kui teil on tõsised probleemid neerudega või te käite dialüüsil;
- kui teil on või on olnud tõsised probleemid maksa tööga.

Ükskõik millise nimetatud nähu tekkimisel või kui teie seisund muutub, **öelge seda kohe oma arstile**.

**Lapsed ja noorukid**
Ärge andke seda ravimit alla 18-aastastele lastele.

**Eakad patsiendid**
Uptravi kasutamise kogemused vanematel kui 75-aastastel patsientidel on piiratud. Uptravit tuleb selles vanuserühmas kasutada ettevaatusega.

**Muud ravimid ja Uptravi**
Teatage oma arstile, kui te võtate, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. Teiste ravimite võtmine võib mõjutada Uptravi toimet.

Palun öelge oma PAH arstile või meditsiiniõele, kui te võtate ükskõik millist järgmistest ravimitest:
- gemfibrosiil (ravim, mida kasutatakse vererasvade [lipiidide] sisalduse vähendamiseks);
- klopidogreel (südame pärgarterite haiguse korral trombide tekkimise vähendamiseks kasutatav ravim);
- deferasiroks (vereringest raua eemaldamiseks kasutatav ravim);
- teriflunomiid (ravim ägenemiste ja remissioonidega kulgeva hulgiskleroosi raviks);
- karbamasepiin (ravim epilepsia teatud vormide või närvivalu raviks või abiks tõsiste meeleoluhäirete leevendamisel, kui teatud teised ravimid ei toimi);
- fenütoiin (epilepsia ravim);
- valproehape (epilepsia ravim);
- probenetsiid (podagra ravim);
- flukonasool, rifampitsiin või rifapentiin (infektsioonide ravimiseks kasutatavad antibiootikumid).

**Rasedus ja imetamine**
Uptravit ei ole soovitatav kasutada raseduse ja rinnaga toitmise ajal. Kui olete viljastumisvõimeline naine, peate Uptravi võtmise ajal kasutama tõhusat rasestumisvastast vahendit. Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

**Autojuhtimine ja masinatega töötamine**
Uptravi võib põhjustada kõrvaltoimeid, nagu peavalu ja madal vererõhk (vt lõik 4), mis võivad mõjutada teie võimet juhtida autot; teie seisundi sümptomid võivad samuti vähendada teie autojuhtimise võimet.

## 3. Kuidas Uptravit võtta

Uptravit võib määrata ainult PAH ravis kogenud arst. Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel või teil on küsimusi, pidage nõu oma arstiga.

Rääkige oma arstile, kui teil esineb kõrvaltoimeid, sest arst võib teil soovitada muuta Uptravi annust.

Rääkige oma arstile, kui teil on probleeme maksaga, mis ei tööta hästi, või kui te võtate teisi ravimeid, sest arst võib teil soovitada võtta Uptravi väiksemat annust kaks korda ööpäevas või võtta seda ainult üks kord ööpäevas.

Kui teil on halb nägemine või mis tahes tüüpi nägemiskaotus, paluge tiitrimisperioodil (protsess, mille käigus teie annust suurendatakse järk-järgult) Uptravi võtmiseks abi teiselt inimeselt.

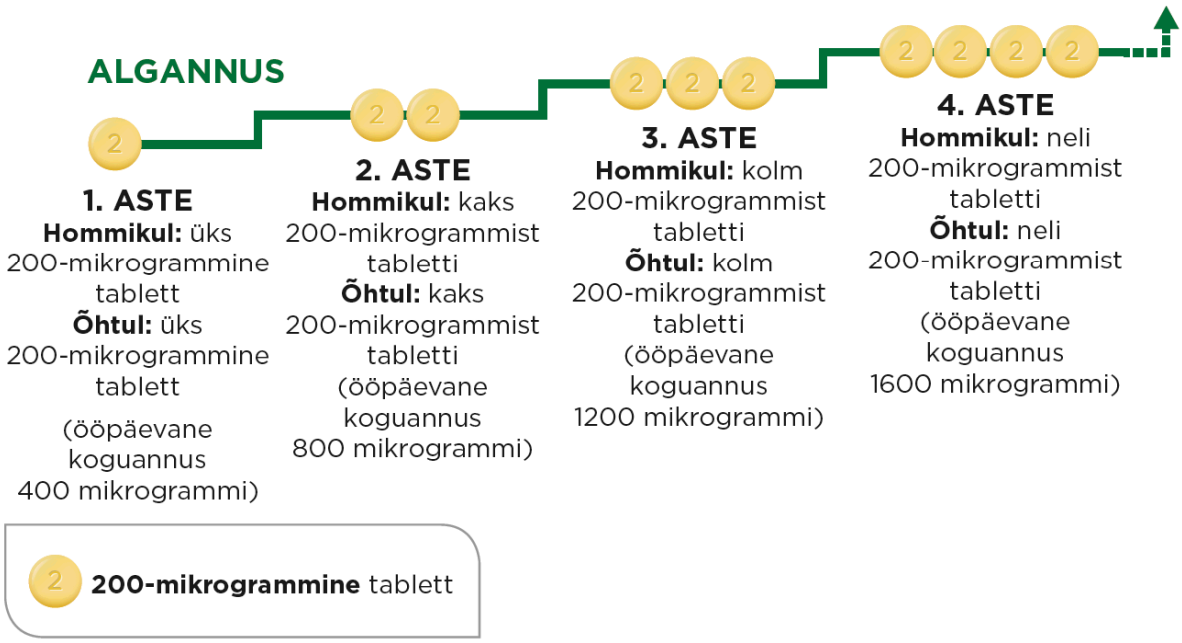
**Teie jaoks õige annuse leidmine**

**Kui arst määrab teile 200-mikrogrammised tabletid**
Ravi alguses võtab enamik patsiente **ühe 200-mikrogrammise tableti hommikul ja teise 200-mikrogrammise tableti õhtul, ligikaudu 12-tunnise vahega**. Ravi on soovitatav alustada õhtul. Teie arst juhendab, kuidas järk-järgult annust suurendada. Seda nimetatakse tiitrimiseks. See aitab teie kehal uue ravimiga harjuda. Tiitrimise eesmärk on leida kõige sobivam annus. See on suurim annus, mida te suudate taluda ja võib olla maksimaalselt 1600 mikrogrammi hommikul ja õhtul.

Esimene pakk tablette, mille te saate, sisaldab helekollaseid 200-mikrogrammiseid tablette.
Teie arst juhendab teid annust astmeliselt suurendama, tavaliselt igal nädalal, kuid annuste suurendamiste vaheline intervall võib olla ka pikem.

Igal astmel lisate te ühe 200-mikrogrammise tableti hommikusele annusele ja teise 200-mikrogrammise tableti õhtusele annusele. **Esimene suurendatud annus on soovitatav sisse võtta õhtul.** Allolev joonis näitab, mitu tabletti tuleb võtta **igal hommikul** ja mitu **igal õhtul** esimesel 4 astmel.

**Iga annustamisaste kestab ligikaudu ühe nädala.**

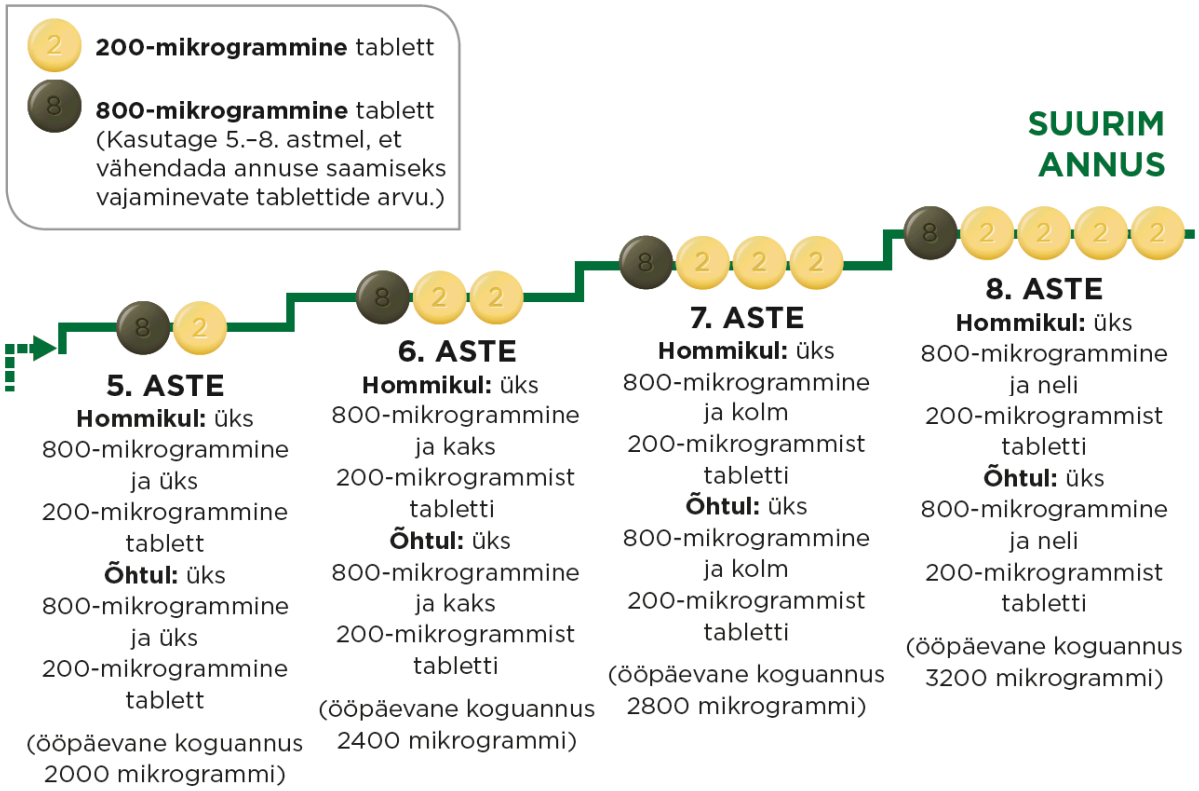



Kui teie arst juhendab teid annust veelgi suurendama, lisate te igal uuel astmel ühe 200-mikrogrammise tableti hommikusele annusele ja ühe 200-mikrogrammise tableti õhtusele annusele. Esimene suurendatud annus on soovitatav sisse võtta õhtul.

Kui teie arst juhendab teid annust veelgi suurendama ja liikuma edasi 5. astmele, võib seda teha, võttes ühe rohelise 800-mikrogrammise tableti ja ühe helekollase 200-mikrogrammise tableti hommikul ning ühe 800-mikrogrammise tableti ja ühe 200-mikrogrammise tableti õhtul.

Uptravi maksimaalne annus on 1600 mikrogrammi hommikul ja 1600 mikrogrammi õhtul. Kõik patsiendid ei jõua siiski sellise annuseni, sest erinevad patsiendid vajavad erinevaid annuseid.

Allolev joonis näitab tablettide arvu, mis tuleb võtta igal astmel hommikul ja õhtul, alustades 5. astmest.




**Kui arst määrab teile 100-mikrogrammised tabletid**
Kui teie maks ei tööta hästi või kui te võtate teatud teisi ravimeid, võib arst teile algannusena määrata 100-mikrogrammised tabletid.

Ravi alguses võtate te **ühe 100-mikrogrammise tableti hommikul ja teise 100-mikrogrammise tableti õhtul, ligikaudu 12-tunnise vahega**. Ravi on soovitatav alustada õhtul. Teie arst juhendab, kuidas järk-järgult annust suurendada. Seda nimetatakse tiitrimiseks. See aitab teie kehal uue ravimiga harjuda. Tiitrimise eesmärk on leida kõige sobivam annus. See on suurim annus, mida te suudate taluda ja võib olla maksimaalselt 800 mikrogrammi hommikul ja õhtul.

Teie arst juhendab teid annust astmeliselt suurendama, tavaliselt igal nädalal, kuid annuste suurendamiste vaheline intervall võib olla ka pikem.

Igal astmel lisate te ühe 100-mikrogrammise tableti hommikusele annusele ja teise 100-mikrogrammise tableti õhtusele annusele. **Esimene suurendatud annus on soovitatav sisse võtta õhtul.** Palun vaadake juhiseid annuse astmeliseks suurendamiseks patsiendi tiitrimisjuhendist, mis on lisatud tiitrimispakendisse.

**Teatage oma arstile, kui te lõpetate või võite lõpetada** mis tahes muude ravimite võtmise, sest on võimalik, et teie seleksipaagi annust tuleb kohandada.

Kui teie arst juhendab teid annust veelgi suurendama, lisate te igal uuel astmel ühe 100-mikrogrammise tableti hommikusele annusele ja ühe 100-mikrogrammise tableti õhtusele annusele. Esimene suurendatud annus on soovitatav sisse võtta õhtul.

Kui teie arst juhendab teid annust veelgi suurendama üle 400 mikrogrammi, võib seda teha, võttes ühe punase 400-mikrogrammise tableti ja ühe helekollase 100-mikrogrammise tableti hommikul ning ühe 400-mikrogrammise tableti ja ühe 100-mikrogrammise tableti õhtul. Palun vaadake juhiseid annuse astmeliseks suurendamiseks patsiendi tiitrimisjuhendist, mis on lisatud tiitrimispakendisse.

100-mikrogrammiste tablettidega annuse tiitrimisel on Uptravi maksimaalne annus 800 mikrogrammi hommikul ja 800 mikrogrammi õhtul, kuid kaugeltki mitte kõik patsiendid ei jõua selle annuseni, sest erinevad patsiendid vajavad erinevaid annuseid.

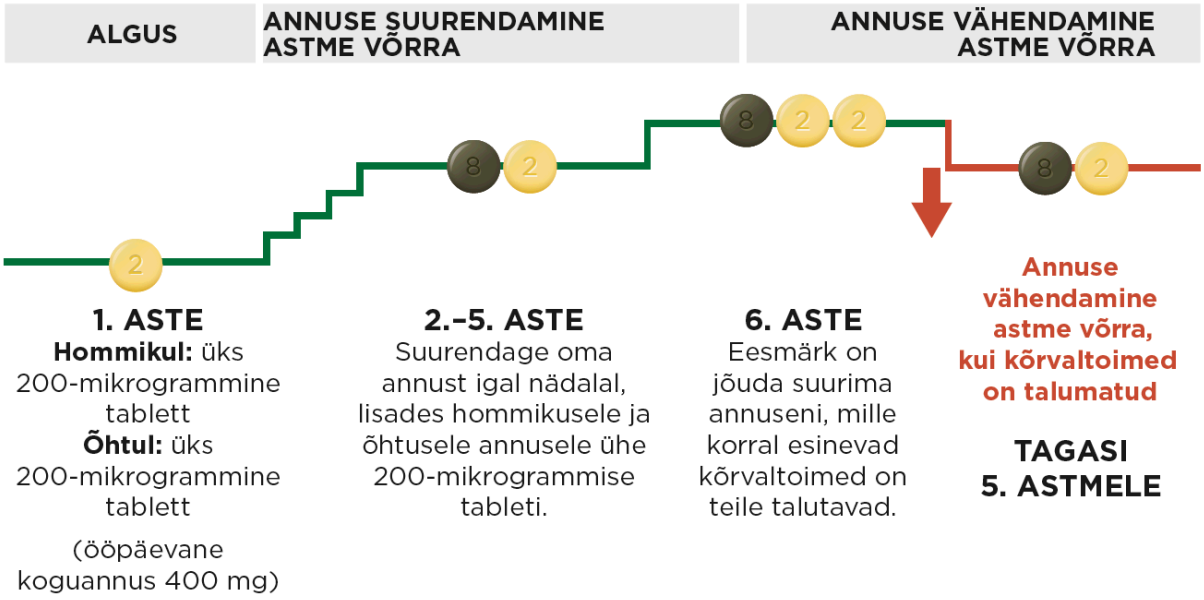
**Tiitrimisjuhendi kasutamine tiitrimise ajal**
Te saate tiitrimispakendi, mis sisaldab tiitrimisjuhendit ja pakendi infolehte. Tiitrimisjuhend annab teavet tiitrimise käigu kohta ja te saate sellesse üles märkida tablettide arvu, mida te iga päev võtate.

Pidage meeles, et kirjutate igapäevaste tablettide arvu oma tiitrimispäevikusse üles. Tiitrimisastmed kestavad tavaliselt ligikaudu 1 nädala. Kui teie arst juhendab teid iga tiitrimisastet pikendama kauemaks kui 1 nädalaks, on tiitrimispäevikus selleks olemas lisalehed. **Ärge unustage tiitrimisperioodil rääkida regulaarselt oma PAH arsti või meditsiiniõega.**

**Annuse vähendamine kõrvaltoimete tõttu**
Tiitrimise ajal võivad teil tekkida kõrvaltoimed, nagu peavalu, kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine, lõualuuvalu, lihasevalu, jalavalu, liigesevalu või näo punetus (vt lõik 4). Kui teil on raske neid kõrvaltoimeid taluda, pidage nõu oma arstiga, kuidas nendega toime tulla või neid ravida. Kõrvaltoimeid leevendav ravi on olemas. Näiteks valuvaigistid, nagu paratsetamool võivad aidata valu ja peavalu korral.

Kui kõrvaltoimeid ei saa ravida või need ei leevendu järk-järgult selle annusega, mida te võtate, võib arst kohandada teie annust, vähendades helekollaste tablettide arvu, mida te võtate, ühe võrra hommikul ja ühe võrra õhtul. Allolev joonis näitab annuse astmelist vähendamist. Tehke seda ainult siis, kui arst seda soovitab.

**Tiitrimine 200-mikrogrammiste tablettidega**




Kui te tiitrite annust 100-mikrogrammiste tablettidega, vaadake palun juhiseid annuse astmeliseks vähendamiseks patsiendi tiitrimisjuhendist, mis on lisatud tiitrimispakendisse.

Kui teie kõrvaltoimed on pärast annuse vähendamist talutavad, võib teie arst otsustada, et te peate jääma selle annuse juurde. Täpsema teabe saamiseks vt allpool lõik „Säilitusannus“.

**Säilitusannus**
Suurimast annusest, mida te suudate tiitrimise ajal taluda, saab teie säilitusannus. Teie säilitusannus on annus, mille võtmist te peate regulaarselt jätkama.

Teie arst määrab teile säilitusannusega sobiva(d) tabletitugevuse(d). **See võib võimaldada teil mitme tableti ühekorraga võtmise asemel võtta ühe tableti hommikul ja ühe tableti õhtul.**

Täieliku Uptravi tablettide kirjeldusega tutvumiseks, sealhulgas värvid ja märgistus, vt käesoleva infolehe lõik 6.

Aja möödudes võib arst teie säilitusannust vajaduse korral kohandada.

Kui mis tahes ajal, olles enne sama annust pikema aja jooksul võtnud, tekivad sellised kõrvaltoimed, mida te ei talu, või kõrvaltoimed, mis mõjutavad teie igapäevategevust, võtke ühendust oma arstiga, sest teie annus võib vajada vähendamist. Arst võib teile siis määrata väiksema annuse. Palun hävitage kindlasti kasutamata jäänud tabletid (vt lõik 5).

**Võtke Uptravit üks kord hommikul ja üks kord õhtul ligikaudu 12-tunnise vahega.**
Võtke tablette koos toiduga, sest see aitab paremini ravimit taluda. Tableti kate tagab kaitse. Neelake tabletid alla tervelt koos klaasitäie veega. Ärge tablette poolitage ega purustage.

**Kui te võtate Uptravit rohkem, kui ette nähtud**
Kui olete võtnud rohkem tablette, kui teile on määratud, pidage nõu oma arstiga.

**Kui te unustate Uptravit võtta**
Kui te unustate Uptravit võtta, võtke vajalik annus kohe, kui see teile meelde tuleb, ning jätkake seejärel tablettide võtmist tavalistel aegadel. Kui on juba peaaegu käes aeg järgmise annuse jaoks (tavapärase tabletivõtmiseni on jäänud kuni 6 tundi), siis jätke unustatud annus vahele ja jätkake ravimi võtmist tavalisel ajal. **Ärge võtke kahekordset annust, kui tablett jäi eelmisel korral võtmata.**

**Kui te lõpetate Uptravi võtmise**
Järsk ravi lõpetamine Uptraviga võib teie sümptomeid halvendada. Ärge lõpetage Uptravi võtmist, kui arst ei ole teile seda öelnud. Teie arst võib enne ravimi võtmise täielikku lõpetamist paluda teil ravimiannust järk-järgult vähendada.

Kui te ei võta Uptravit mingil põhjusel rohkem kui 3 päeva järjest (kui teil jäi vahele 3 hommikust ja 3 õhtust annust või 6 annust järjest või rohkem), **võtke kohe ühendust arstiga, sest võimalik, et kõrvaltoimete vältimiseks on vaja teie annust kohandada**. Arst võib otsustada, et teie ravi taasalustatakse väikseima annusega, suurendades seda järk-järgult eelmise säilitusannuseni.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.

## 4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Teil võib tekkida kõrvaltoimeid mitte ainult tiitrimisperioodil, kui teie annust suurendatakse, vaid ka hiljem pärast seda, kui olete sama annust võtnud pikema aja jooksul.

**Kui teil tekib näo, huulte, suu, keele või kurgu turse, mis võib viia neelamis- või hingamisraskuse tekkeni (angioödeem), peate viivitamatult pöörduma arsti poole.**

**Kui teil tekib mõni neist kõrvaltoimetest – peavalu, kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine, lõualuuvalu, lihasevalu, jalavalu, liigesevalu või näo punetus, mida te ei talu või mis ei allu ravile, võtke ühendust oma arstiga, sest annus, mida te võtate, võib olla teie jaoks liiga suur ja võimalik, et seda on nüüd vaja vähendada.**

**Väga sagedad kõrvaltoimed** (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st)
- Peavalu
- Õhetus (näo punetus)

- Iiveldus ja oksendamine
- Kõhulahtisus
- Lõualuuvalu, lihasevalu, liigesevalu, jalavalu
- Ninaneelupõletik (kinnine nina).

**Sagedad kõrvaltoimed** (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st)
- Aneemia (vere punaliblede madal tase)
- Hüpertüreoos (kilpnäärme liigtalitlus)
- Söögiisu vähenemine
- Kaalulangus
- Hüpotensioon (madal vererõhk)
- Kõhuvalu, sh seedehäire
- Valu
- Muutused mõnedes vereanalüüsi tulemustes, sealhulgas nendes, mis näitavad vererakkude arvu või teie kilpnäärme talitlust
- Nahalööbed, sealhulgas nahalööve, võib tekitada kipitust või torkimistunnet ja naha punetust
- Angioödeem ja selle sümptomid, mida on kirjeldatud käesoleva lõigu alguses.

**Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed** (võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st)
- Südame löögisageduse suurenemine.

**Kõrvaltoimetest teatamine**
Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

## 5. Kuidas Uptravit säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage Uptravit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blistril või pudeli sildil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.
Uptravi 100 mg õhukese polümeerikattega tablette tohib kasutada 3 kuu jooksul pärast pakendi esmast avamist või kuni kõlblikkusajani (kumb saabub esimesena).

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

## 6. Pakendi sisu ja muu teave

**Mida Uptravi sisaldab**
Toimeaine on seleksipaag.
Uptravi 100 mikrogrammi õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 100 mikrogrammi seleksipaagi.
Uptravi 200 mikrogrammi õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 200 mikrogrammi seleksipaagi.
Uptravi 400 mikrogrammi õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 400 mikrogrammi seleksipaagi.
Uptravi 600 mikrogrammi õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 600 mikrogrammi seleksipaagi.
Uptravi 800 mikrogrammi õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 800 mikrogrammi seleksipaagi.
Uptravi 1000 mikrogrammi õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 1000 mikrogrammi seleksipaagi.
Uptravi 1200 mikrogrammi õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 1200 mikrogrammi seleksipaagi.
Uptravi 1400 mikrogrammi õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 1400 mikrogrammi seleksipaagi.

Uptravi 1600 mikrogrammi õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 1600 mikrogrammi seleksipaagi.

Teised koostisosad on

Tableti tuum
Mannitool (E421)
Maisitärklis
Väheasendatud hüdroksüpropüültselluloos
Hüdroksüpropüültselluloos
Magneesiumstearaat

Tableti kate
Hüpromelloos (E464)
Propüleenglükool (E1520)
Titaandioksiid (E171)
Raudoksiidid (E172)
Karnaubavaha

Uptravi 100 mikrogrammi õhukese polümeerikattega tabletid sisaldavad kollast raudoksiidi, musta raudoksiidi (E172) ja talki.
Uptravi 200 mikrogrammi õhukese polümeerikattega tabletid sisaldavad kollast raudoksiidi (E172).
Uptravi 400 mikrogrammi õhukese polümeerikattega tabletid sisaldavad punast raudoksiidi (E172).
Uptravi 600 mikrogrammi õhukese polümeerikattega tabletid sisaldavad punast raudoksiidi ja musta raudoksiidi (E172).
Uptravi 800 mikrogrammi õhukese polümeerikattega tabletid sisaldavad kollast raudoksiidi ja musta raudoksiidi (E172).
Uptravi 1000 mikrogrammi õhukese polümeerikattega tabletid sisaldavad punast raudoksiidi ja kollast raudoksiidi (E172).
Uptravi 1200 mikrogrammi õhukese polümeerikattega tabletid sisaldavad musta raudoksiidi ja punast raudoksiidi (E172).
Uptravi 1400 mikrogrammi õhukese polümeerikattega tabletid sisaldavad kollast raudoksiidi (E172).
Uptravi 1600 mikrogrammi õhukese polümeerikattega tabletid sisaldavad musta raudoksiidi, punast raudoksiidi ja kollast raudoksiidi (E172).

**Kuidas Uptravi välja näeb ja pakendi sisu**
Uptravi 100 mikrogrammi õhukese polümeerikattega tabletid: ümmargused helekollased õhukese polümeerikattega tabletid läbimõõduga 3,0 mm, mille ühel küljel on märgis “1”.

Uptravi 200 mikrogrammi õhukese polümeerikattega tabletid: ümmargused helekollased õhukese polümeerikattega tabletid läbimõõduga 7,3 mm, mille ühel küljel on märgis “2”.

Uptravi 400 mikrogrammi õhukese polümeerikattega tabletid: ümmargused punased õhukese polümeerikattega tabletid läbimõõduga 7,3 mm, mille ühel küljel on märgis “4”.

Uptravi 600 mikrogrammi õhukese polümeerikattega tabletid: ümmargused helelillad õhukese polümeerikattega tabletid läbimõõduga 7,3 mm, mille ühel küljel on märgis “6”.

Uptravi 800 mikrogrammi õhukese polümeerikattega tabletid: ümmargused rohelised õhukese polümeerikattega tabletid läbimõõduga 7,3 mm, mille ühel küljel on märgis “8”.

Uptravi 1000 mikrogrammi õhukese polümeerikattega tabletid: ümmargused oranžid õhukese polümeerikattega tabletid läbimõõduga 7,3 mm, mille ühel küljel on märgis “10”.

Uptravi 1200 mikrogrammi õhukese polümeerikattega tabletid: ümmargused tumelillad õhukese polümeerikattega tabletid läbimõõduga 7,3 mm, mille ühel küljel on märgis “12”.

Uptravi 1400 mikrogrammi õhukese polümeerikattega tabletid: ümmargused tumekollased õhukese polümeerikattega tabletid läbimõõduga 7,3 mm, mille ühel küljel on märgis “14”.

Uptravi 1600 mikrogrammi õhukese polümeerikattega tabletid: ümmargused pruunid õhukese polümeerikattega tabletid läbimõõduga 7,3 mm, mille ühel küljel on märgis “16”.

Uptravi 100 mikrogrammi õhukese polümeerikattega tablette tarnitakse pudelites 60 ja 140 tableti kaupa (tiitrimispakend).

Uptravi 200 mikrogrammi õhukese polümeerikattega tablette tarnitakse blisterpakendites 10 või 60 tableti kaupa ja 60 või 140 tableti kaupa (tiitrimispakendid).

Uptravi 400 mikrogrammi, 600 mikrogrammi, 800 mikrogrammi, 1000 mikrogrammi, 1200 mikrogrammi, 1400 mikrogrammi ja 1600 mikrogrammi õhukese polümeerikattega tablette tarnitakse blisterpakendites 60 tableti kaupa.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

**Müügiloa hoidja**
Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

**Tootja**
Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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

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

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

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

**Deutschland**
Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

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

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

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

**Malta**
AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

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

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

**Ελλάδα**
Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη A.E.B.E.
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

**Κύπρος**
Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

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

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**
Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +44 1 494 567 444
medinfo@its.jnj.com

**Infoleht on viimati uuendatud**

**Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:** https://www.ema.europa.eu.

**TIITRIMISJUHEND - TIITRIMISPAKEND**

**Lk 1**

Uptravi 200 mikrogrammi õhukese polümeerikattega tabletid
seleksipaag

Tiitrimisjuhend

Ravi alustamine Uptraviga

Palun lugege enne ravi alustamist lisatud pakendi infolehte. Rääkige oma arstile, kui teil esineb kõrvaltoimeid, sest arst võib teil soovitada muuta Uptravi annust. Rääkige oma arstile, kui te võtate teisi ravimeid, sest arst võib teil soovitada võtta Uptravit ainult üks kord ööpäevas.

**Lk 2**

**Sisukord**

Kuidas Uptravit võtta? .....4
Kuidas annust astmeliselt suurendada? .....6
Mis on astmed? .....8
Millal tuleb annust vähendada? .....10
Annuse astmeline vähendamine .....12

**Lk 3**

Kui te lähete üle säilitusannusele.....14
Kui te unustate Uptravit võtta.....16
Kui te lõpetate Uptravi võtmise.....17
Tiitrimispäevik .....18

**Lk 4**

**Kuidas Uptravit võtta?**
Uptravi on pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni (PAH) ravim, mida võetakse igal hommikul ja õhtul.

Uptravi algannus on 200 mikrogrammi **üks kord hommikul ja üks kord õhtul.**
Esimene Uptravi annus tuleb sisse võtta õhtul.
Te peate võtma iga annuse koos klaasi veega, eelistatult koos söögiga.

**Lk 5**

**Ravil Uptraviga on kaks faasi**

**Tiitrimine**
Esimesel paaril nädalal teete oma raviarstiga koostööd, et leida, missugune Uptravi annus on teile sobiv. Teie arst võib teile määrata algannusest astme võrra suurema Uptravi annuse. Teie arst võib teie annust taas astme võrra vähendada. Seda nimetatakse tiitrimiseks. See aitab teie kehal uue ravimiga järk-järgult harjuda.

**Säilitusravi**
Kui arst on leidnud teile sobiva annuse, hakkate te seda annust regulaarselt võtma. Seda nimetatakse säilitusannuseks.

**Lk 6**

**Kuidas annust astmeliselt suurendada?**

Te alustate 200-mikrogrammise annusega hommikul ja õhtul ning pärast arsti või meditsiiniõega arutamist suurendate annust ühe astme võrra.
Esimene suurendatud annus tuleb sisse võtta õhtul. Iga annustamisaste kestab ligikaudu ühe nädala. Teie jaoks õige annuse leidmiseks võib kuluda mitu nädalat.

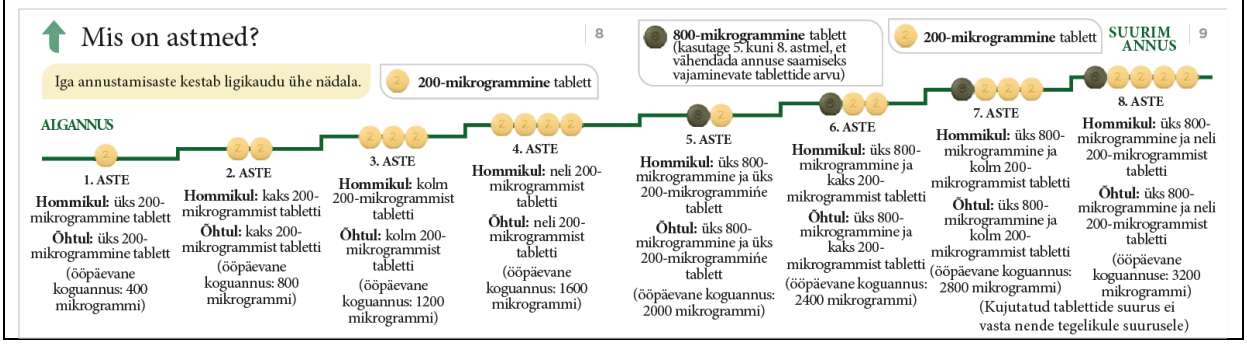
**Eesmärk on jõuda annuseni, mis on kõige sobivam teie ravimiseks.**
Sellest annusest saab teie säilitusannus.

**Lk 7**

Iga PAH-iga patsient on erinev. **Kõik patsiendid ei jõua sama säilitusannuseni.**
Mõned patsiendid peavad võtma 200 mikrogrammi hommikul ja õhtul säilitusannusena, samal ajal mõned teised patsiendid jõuavad suurima 1600-mikrogrammise annuseni hommikul ja õhtul.
Teised võivad jõuda säilitusannuseni, mis on nende vahel. Eesmärk on jõuda annuseni, mis on kõige sobivam teie ravimiseks.

**Lk 8**

**Lk 9**




**Lk 10**

**↓Millal tuleb annust vähendada?**

Nagu kõigi ravimitega, võivad teil tekkida Uptraviga kõrvaltoimeid, kui te hakkate võtma suuremaid annuseid.
**Rääkige oma arsti või meditsiiniõega, kui teil avalduvad kõrvaltoimed. Kõrvaltoimeid leevendav ravi on olemas.**

Kõige sagedamad kõrvaltoimed (võivad tekkida rohkem kui 1 inimesel 10-st), mis teil võivad tekkida Uptravit võttes:
• peavalu • kõhulahtisus • iiveldus • oksendamine • lõualuuvalu • lihasevalu • jalavalu • liigesevalu • näo punetus

Täiendava teabe saamiseks kõigi võimalike kõrvaltoimete kohta vaadake pakendi infolehte.

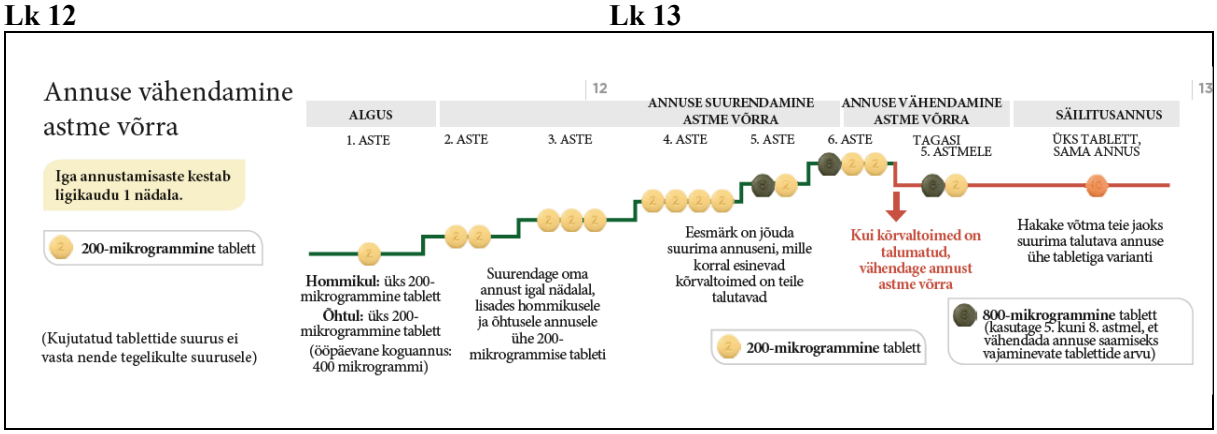
**Lk 11**

Kui te ei suuda taluda kõrvaltoimeid isegi pärast seda, kui teie arst või meditsiiniõde on proovinud neid ravida, võib ta teile soovitada annust astme võrra vähendada.

**Kui teie arst või meditsiiniõde soovitab teil annust astme võrra vähendada, peate võtma ühe 200-mikrogrammise tableti võrra väiksema annuse nii hommikul kui ka õhtul.**

Te peate annust vähendama vaid pärast oma PAH arsti või meditsiiniõega rääkimist. Annuse astmelise vähendamise protsess aitab teil leida teie jaoks õige annuse ehk säilitusannuse.

**Lk 12** **Lk 13**



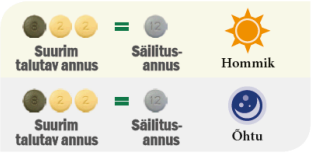

**Lk 14**

**Kui te lähete üle säilitusannusele**

Suurimast annusest, mida te suudate taluda tiitrimise ajal, saab teie **säilitusannus**. Säilitusannus on annus, mille võtmist te peate regulaarselt jätkama. Teie arst või meditsiiniõde saab teile määrata säilitusannuseks sama tugevusega **ühetabletilise** annuse.
**See võimaldab teil võtta lihtsalt mitme tableti asemel ühe tableti hommikul ja ühe tableti õhtul.**

**Lk 15**

Näiteks, kui teie suurim talutav annus tiitrimise ajal oli 1200 mikrogrammi üks kord hommikul ja üks kord õhtul:




**Mõne aja pärast võib arst või meditsiiniõde teie säilitusannust vajadusel kohandada.**

**Lk 16**

**Kui te unustate Uptravit võtta**

Kui teil jääb annus vahele, võtke vajalik annus kohe, kui see teile meelde tuleb, seejärel jätkake tablettide võtmist tavalistel aegadel. Kui aeg järgmise annuse võtmiseks on lähemal kui 6 tundi, peate unustatud annuse vahele jätma ja jätkama ravimi võtmist tavalisel ajal.
**Ärge võtke kahekordset annust, kui tablett jäi eelmisel korral võtmata.**

**Lk 17**

**Kui te lõpetate Uptravi võtmise**

Ärge lõpetage Uptravi võtmist, välja arvatud juhul kui arst või meditsiiniõde on teile seda öelnud. Kui te mingil põhjusel ei võta Uptravit rohkem kui 3 päeva järjest (kui teil jäi vahele 6 annust järjest), **võtke kohe ühendust oma PAH arsti või meditsiiniõega, sest on võimalik, et kõrvaltoimete vältimiseks on vaja teie annust kohandada.**

Teie arst või meditsiiniõde võib otsustada, et teie ravi taasalustatakse väiksema annusega, suurendades seda järk-järgult varasema säilitusannuseni.

**Lk 18**

**Tiitrimispäevik**

**Palun lugege hoolikalt pakendi infolehel olevat juhendit.**

Järgmised päeviku leheküljed aitavad teil jälgida tablettide arvu, mida te peate võtma tiitrimise ajal hommikul ja õhtul.

Kasutage neid lehekülgi, et kirjutada üles tablettide arv, mida te võtate hommikul ja õhtul.

Iga aste kestab tavaliselt ligikaudu 1 nädala, välja arvatud juhul kui teie arst või meditsiiniõde juhendab teid teisiti. Kui teie tiitrimisastmed kestavad kauem kui 1 nädala, on selle jälgimiseks päevikus lisalehed.

Kasutage lehekülgi 20 kuni 27, et jälgida ravi esimestel nädalatel, kui te kasutate ainult 200-mikrogrammiseid tablette (1. kuni 4. aste).

Kui teile on määratud nii 200- kui 800-mikrogrammised tabletid, kasutage lehekülgi 30 kuni 37 (5. kuni 8. aste).

**Lk 19**

**Ärge unustage tiitrimisperioodil regulaarselt rääkida oma PAH arsti või meditsiiniõega.**

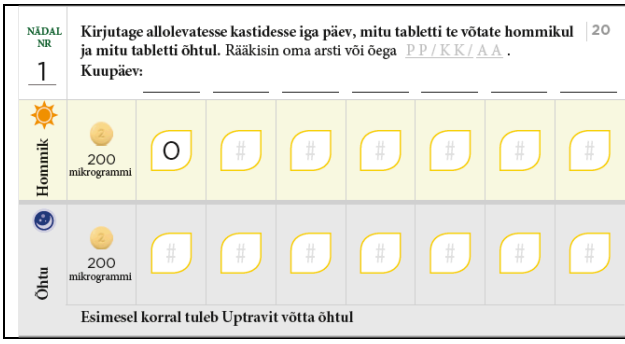
Kirjutage üles oma arsti või meditsiiniõe juhised:

Arsti kabineti telefon ja e-post:

Apteekri telefon:

Märkused:

**Lk 20**

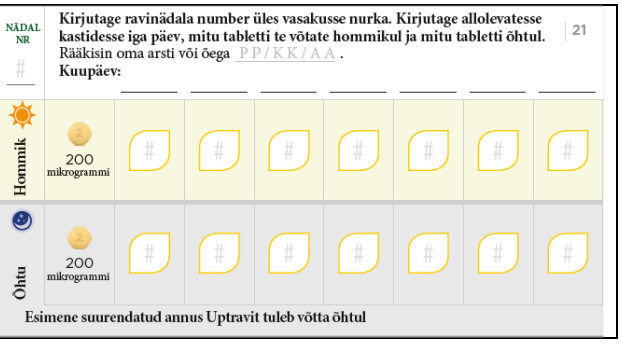


NÄDAL NR 1 — Kirjutage allolevatesse kastidesse iga päev, mitu tabletti te võtate hommikul ja mitu tabletti õhtul. Rääkisin oma arsti või õega PP/KK/AA. Kuupäev: — 20

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Hommik | 200 mikrogrammi | 0 | # | # | # | # | # | # |
| Õhtu | 200 mikrogrammi | # | # | # | # | # | # | # |

Esimesel korral tuleb Uptravit võtta õhtul

**Lk 21**

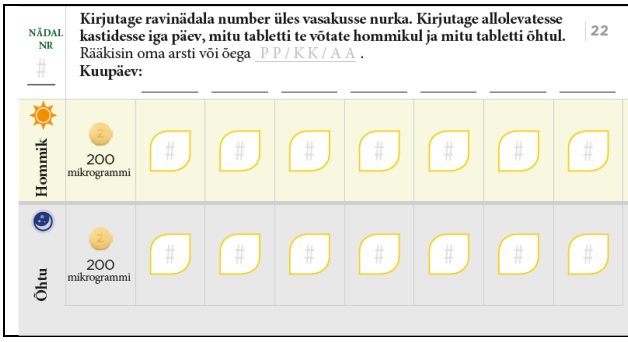


NÄDAL NR # — Kirjutage ravinädala number üles vasakusse nurka. Kirjutage allolevatesse kastidesse iga päev, mitu tabletti te võtate hommikul ja mitu tabletti õhtul. Rääkisin oma arsti või õega PP/KK/AA. Kuupäev: — 21

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Hommik | 200 mikrogrammi | # | # | # | # | # | # | # |
| Õhtu | 200 mikrogrammi | # | # | # | # | # | # | # |

Esimene suurendatud annus Uptravit tuleb võtta õhtul

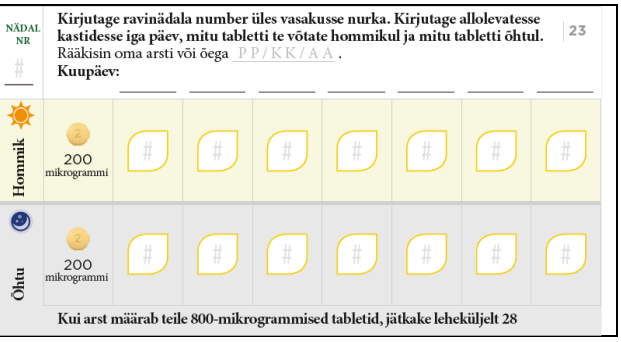
**Lk 22**



NÄDAL NR # — Kirjutage ravinädala number üles vasakusse nurka. Kirjutage allolevatesse kastidesse iga päev, mitu tabletti te võtate hommikul ja mitu tabletti õhtul. Rääkisin oma arsti või õega PP/KK/AA. Kuupäev: — 22

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Hommik | 200 mikrogrammi | # | # | # | # | # | # | # |
| Õhtu | 200 mikrogrammi | # | # | # | # | # | # | # |

**Lk 23**



NÄDAL NR # — Kirjutage ravinädala number üles vasakusse nurka. Kirjutage allolevatesse kastidesse iga päev, mitu tabletti te võtate hommikul ja mitu tabletti õhtul. Rääkisin oma arsti või õega PP/KK/AA. Kuupäev: — 23

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Hommik | 200 mikrogrammi | # | # | # | # | # | # | # |
| Õhtu | 200 mikrogrammi | # | # | # | # | # | # | # |

Kui arst määrab teile 800-mikrogrammised tabletid, jätkake leheküljelt 28

**Lk 24**

NÄDAL NR #

**Kirjutage ravinädala number üles vasakusse nurka. Kirjutage allolevatesse kastidesse iga päev, mitu tabletti te võtate hommikul ja mitu tabletti õhtul.** 24

Rääkisin oma arsti või õega P P / K K / A A .

**Kuupäev:**

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Hommik | 200 mikrogrammi | # | # | # | # | # | # | # |
| Õhtu | 200 mikrogrammi | # | # | # | # | # | # | # |

**Kui arst määrab teile 800-mikrogrammised tabletid, jätkake leheküljelt 28**

**Lk 25**

NÄDAL NR #

**Kirjutage ravinädala number üles vasakusse nurka. Kirjutage allolevatesse kastidesse iga päev, mitu tabletti te võtate hommikul ja mitu tabletti õhtul.** 25

Rääkisin oma arsti või õega P P / K K / A A .

**Kuupäev:**

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Hommik | 200 mikrogrammi | # | # | # | # | # | # | # |
| Õhtu | 200 mikrogrammi | # | # | # | # | # | # | # |

**Kui arst määrab teile 800-mikrogrammised tabletid, jätkake leheküljelt 28**

**Lk 26**

NÄDAL NR #

**Kirjutage ravinädala number üles vasakusse nurka. Kirjutage allolevatesse kastidesse iga päev, mitu tabletti te võtate hommikul ja mitu tabletti õhtul.** 26

Rääkisin oma arsti või õega P P / K K / A A .

**Kuupäev:**

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Hommik | 200 mikrogrammi | # | # | # | # | # | # | # |
| Õhtu | 200 mikrogrammi | # | # | # | # | # | # | # |

**Kui arst määrab teile 800-mikrogrammised tabletid, jätkake leheküljelt 28**

**Lk 27**

NÄDAL NR #

**Kirjutage ravinädala number üles vasakusse nurka. Kirjutage allolevatesse kastidesse iga päev, mitu tabletti te võtate hommikul ja mitu tabletti õhtul.** 27

Rääkisin oma arsti või õega P P / K K / A A .

**Kuupäev:**

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Hommik | 200 mikrogrammi | # | # | # | # | # | # | # |
| Õhtu | 200 mikrogrammi | # | # | # | # | # | # | # |

**Kui arst määrab teile 800-mikrogrammised tabletid, jätkake leheküljelt 28**

**Lk 28**

Kasutage järgmisi päeviku lehekülgi, kui arst või meditsiiniõde määrab teile 800-mikrogrammised tabletid lisaks 200-mikrogrammistele tablettidele.

Päeviku lehekülgedel märkige ära, et olete võtnud **ühe** 800-mikrogrammise tableti iga päeva hommikul ja õhtul koos määratud arvu 200-mikrogrammiste tablettidega.

**200-mikrogrammine** tablett

**800-mikrogrammine** tablett
(kasutage 5. kuni 8. astmel, et vähendada annuse saamiseks vajaminevate tablettide arvu)

**Lk 29**

**Ärge unustage regulaarselt rääkida oma PAH arsti või meditsiiniõega.**

Kirjutage üles oma arsti või meditsiiniõe juhised:

Arsti kabineti telefon ja e-post:

Apteekri telefon:

Märkused:

**Lk 30**

NÄDAL #

**Kirjutage ravinädala number üles vasakusse nurka. Kirjutage allolevatesse kastidesse iga päev, mitu tabletti te võtate hommikul ja mitu õhtul.** 30

Rääkisin oma arsti või õega P P / K K / A A .

**Kuupäev:**

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Hommik | 200 mikrogrammi | # | # | # | # | # | # | # |
| | 800 mikrogrammi | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Õhtu | 200 mikrogrammi | # | # | # | # | # | # | # |
| | 800 mikrogrammi | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |

**Lk 31**

NÄDAL #

**Kirjutage ravinädala number üles vasakusse nurka. Kirjutage allolevatesse kastidesse iga päev, mitu tabletti te võtate hommikul ja mitu õhtul.** 31

Rääkisin oma arsti või õega P P / K K / A A .

**Kuupäev:**

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Hommik | 200 mikrogrammi | # | # | # | # | # | # | # |
| | 800 mikrogrammi | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Õhtu | 200 mikrogrammi | # | # | # | # | # | # | # |
| | 800 mikrogrammi | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |

**Lk 32**

NÄDAL #

Kirjutage ravinädala number üles vasakusse nurka. Kirjutage allolevatesse kastidesse iga päev, mitu tabletti te võtate hommikul ja mitu õhtul.
Rääkisin oma arsti või õega P P / K K / A A .

32

Kuupäev:

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Hommik | 2 200 mikrogrammi | # | # | # | # | # | # | # |
| | 800 mikrogrammi | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Õhtu | 2 200 mikrogrammi | # | # | # | # | # | # | # |
| | 800 mikrogrammi | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |

**Lk 33**

NÄDAL #

Kirjutage ravinädala number üles vasakusse nurka. Kirjutage allolevatesse kastidesse iga päev, mitu tabletti te võtate hommikul ja mitu õhtul.
Rääkisin oma arsti või õega P P / K K / A A .

33

Kuupäev:

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Hommik | 2 200 mikrogrammi | # | # | # | # | # | # | # |
| | 800 mikrogrammi | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Õhtu | 2 200 mikrogrammi | # | # | # | # | # | # | # |
| | 800 mikrogrammi | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |

**Lk 34**

NÄDAL #

Kirjutage ravinädala number üles vasakusse nurka. Kirjutage allolevatesse kastidesse iga päev, mitu tabletti te võtate hommikul ja mitu õhtul.
Rääkisin oma arsti või õega P P / K K / A A .

34

Kuupäev:

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Hommik | 2 200 mikrogrammi | # | # | # | # | # | # | # |
| | 800 mikrogrammi | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Õhtu | 2 200 mikrogrammi | # | # | # | # | # | # | # |
| | 800 mikrogrammi | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |

**Lk 35**

NÄDAL #

Kirjutage ravinädala number üles vasakusse nurka. Kirjutage allolevatesse kastidesse iga päev, mitu tabletti te võtate hommikul ja mitu õhtul.
Rääkisin oma arsti või õega P P / K K / A A .

35

Kuupäev:

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Hommik | 2 200 mikrogrammi | # | # | # | # | # | # | # |
| | 800 mikrogrammi | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Õhtu | 2 200 mikrogrammi | # | # | # | # | # | # | # |
| | 800 mikrogrammi | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |

**Lk 36**

NÄDAL #

Kirjutage ravinädala number üles vasakusse nurka. Kirjutage allolevatesse kastidesse iga päev, mitu tabletti te võtate hommikul ja mitu õhtul.
Rääkisin oma arsti või õega P P / K K / A A .

36

Kuupäev:

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Hommik | 2 200 mikrogrammi | # | # | # | # | # | # | # |
| | 800 mikrogrammi | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Õhtu | 2 200 mikrogrammi | # | # | # | # | # | # | # |
| | 800 mikrogrammi | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |

**Lk 37**

NÄDAL #

Kirjutage ravinädala number üles vasakusse nurka. Kirjutage allolevatesse kastidesse iga päev, mitu tabletti te võtate hommikul ja mitu õhtul.
Rääkisin oma arsti või õega P P / K K / A A .

37

Kuupäev:

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Hommik | 2 200 mikrogrammi | # | # | # | # | # | # | # |
| | 800 mikrogrammi | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Õhtu | 2 200 mikrogrammi | # | # | # | # | # | # | # |
| | 800 mikrogrammi | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |

**Lk 38**

Märkused

**Lk 39**

**Lk 40**

**TIITRIMISJUHEND - TIITRIMISPAKEND**

**Lk 1**

Uptravi 100 mikrogrammi õhukese polümeerikattega tabletid
seleksipaag

Tiitrimisjuhend

Ravi alustamine Uptraviga

Palun lugege enne ravi alustamist lisatud pakendi infolehte. Rääkige oma arstile, kui teil esineb kõrvaltoimeid, sest arst võib teil soovitada muuta Uptravi annust.

**Lk 2**

**Sisukord**

Kuidas Uptravit võtta? .....4
Kuidas annust astmeliselt suurendada? .....6
Mis on astmed? .....8
Millal tuleb annust vähendada? .....10
Annuse astmeline vähendamine .....12

**Lk 3**

Kui te lähete üle säilitusannusele.....14
Kui te unustate Uptravit võtta.....16
Kui te lõpetate Uptravi võtmise.....17
Tiitrimispäevik .....18

**Lk 4**

**Kuidas Uptravit võtta?**
Uptravi on pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni (PAH) ravim, mida võetakse igal hommikul ja õhtul.

Uptravi algannus on 100 mikrogrammi **üks kord hommikul ja üks kord õhtul.**
Esimene Uptravi annus tuleb sisse võtta õhtul.
Te peate võtma iga annuse koos klaasi veega, eelistatult koos söögiga.

**Lk 5**

**Ravil Uptraviga on kaks faasi**

**Tiitrimine**
Esimesel paaril nädalal teete oma raviarstiga koostööd, et leida, missugune Uptravi annus on teile sobiv. Teie arst võib teile määrata algannusest astme võrra suurema Uptravi annuse. Teie arst võib teie annust taas astme võrra vähendada. Seda nimetatakse tiitrimiseks. See aitab teie kehal uue ravimiga järk-järgult harjuda.

**Säilitusravi**
Kui arst on leidnud teile sobiva annuse, hakkate te seda annust regulaarselt võtma. Seda nimetatakse säilitusannuseks.

**Lk 6**

**Kuidas annust astmeliselt suurendada?**

Te alustate 100-mikrogrammise annusega hommikul ja õhtul ning pärast arsti või meditsiiniõega arutamist suurendate annust ühe astme võrra.
Esimene suurendatud annus tuleb sisse võtta õhtul. Iga annustamisaste kestab ligikaudu ühe nädala. Teie jaoks õige annuse leidmiseks võib kuluda mitu nädalat.

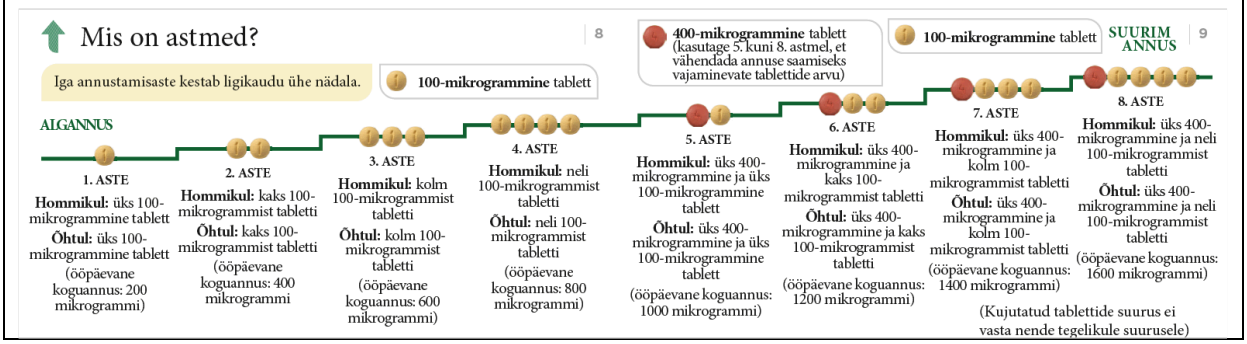
**Eesmärk on jõuda annuseni, mis on kõige sobivam teie ravimiseks.**
Sellest annusest saab teie säilitusannus.

**Lk 7**

Iga PAH-iga patsient on erinev. **Kõik patsiendid ei jõua sama säilitusannuseni.**
Mõned patsiendid peavad võtma 100 mikrogrammi hommikul ja õhtul säilitusannusena, samal ajal mõned teised patsiendid jõuavad suurima 800-mikrogrammise annuseni hommikul ja õhtul.
Teised võivad jõuda säilitusannuseni, mis on nende vahel. Eesmärk on jõuda annuseni, mis on kõige sobivam teie ravimiseks.

**Lk 8**

**Lk 9**




**Lk 10**

**↓Millal tuleb annust vähendada?**

Nagu kõigi ravimitega, võivad teil tekkida Uptraviga kõrvaltoimeid, kui te hakkate võtma suuremaid annuseid.
**Rääkige oma arsti või meditsiiniõega, kui teil avalduvad kõrvaltoimed. Kõrvaltoimeid leevendav ravi on olemas.**

Kõige sagedamad kõrvaltoimed (võivad tekkida rohkem kui 1 inimesel 10-st), mis teil võivad tekkida Uptravit võttes:
• peavalu • kõhulahtisus • iiveldus • oksendamine • lõualuuvalu • lihasevalu • jalavalu • liigesevalu • näo punetus

Täiendava teabe saamiseks kõigi võimalike kõrvaltoimete kohta vaadake pakendi infolehte.

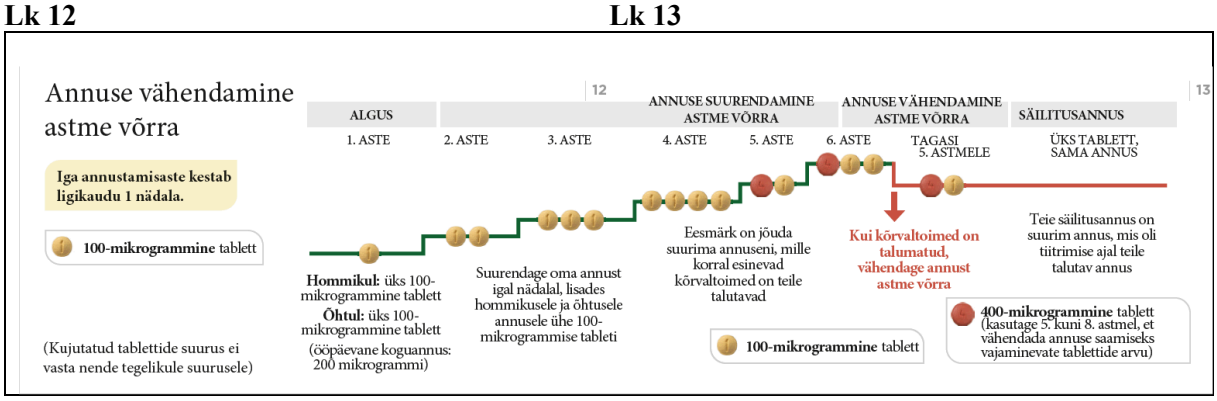
**Lk 11**

Kui te ei suuda taluda kõrvaltoimeid isegi pärast seda, kui teie arst või meditsiiniõde on proovinud neid ravida, võib ta teile soovitada annust astme võrra vähendada.

**Kui teie arst või meditsiiniõde soovitab teil annust astme võrra vähendada, peate võtma ühe 100-mikrogrammise tableti võrra väiksema annuse nii hommikul kui ka õhtul.**

Te peate annust vähendama vaid pärast oma PAH arsti või meditsiiniõega rääkimist. Annuse astmelise vähendamise protsess aitab teil leida teie jaoks õige annuse ehk säilitusannuse.

**Lk 12** **Lk 13**

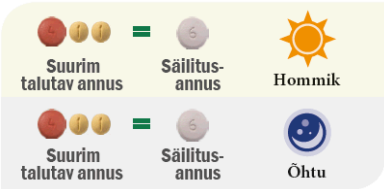



**Lk 14** **Lk 15**

**Kui te lähete üle säilitusannusele**

Suurimast annusest, mida te suudate taluda tiitrimise ajal, saab teie **säilitusannus**. Säilitusannus on annus, mille võtmist te peate regulaarselt jätkama. Teie arst või meditsiiniõde saab teile määrata säilitusannuseks sama tugevusega kas **ühe- või mitmetabletilise** annuse. **See võimaldab teil võtta ühe tableti hommikul ja ühe tableti õhtul.**

Näiteks, kui teie suurim talutav annus tiitrimise ajal oli 600 mikrogrammi üks kord hommikul ja üks kord õhtul:




**Mõne aja pärast võib arst või meditsiiniõde teie säilitusannust vajadusel kohandada.**

**Lk 16** **Lk 17**

**Kui te unustate Uptravit võtta**

Kui teil jääb annus vahele, võtke vajalik annus kohe, kui see teile meelde tuleb, seejärel jätkake tablettide võtmist tavalistel aegadel. Kui aeg järgmise annuse võtmiseks on lähemal kui 6 tundi, peate unustatud annuse vahele jätma ja jätkama ravimi võtmist tavalisel ajal.
**Ärge võtke kahekordset annust, kui tablett jäi eelmisel korral võtmata.**

**Kui te lõpetate Uptravi võtmise**

Ärge lõpetage Uptravi võtmist, välja arvatud juhul kui arst või meditsiiniõde on teile seda öelnud. Kui te mingil põhjusel ei võta Uptravit rohkem kui 3 päeva järjest (kui teil jäi vahele 6 annust järjest), **võtke kohe ühendust oma PAH arsti või meditsiiniõega, sest on võimalik, et kõrvaltoimete vältimiseks on vaja teie annust kohandada.**

Teie arst või meditsiiniõde võib otsustada, et teie ravi taasalustatakse väiksema annusega, suurendades seda järk-järgult varasema säilitusannuseni.

**Lk 18**

**Tiitrimispäevik**

**Palun lugege hoolikalt pakendi infolehel olevat juhendit.**

Järgmised päeviku leheküljed aitavad teil jälgida tablettide arvu, mida te peate võtma tiitrimise ajal hommikul ja õhtul.

Kasutage neid lehekülgi, et kirjutada üles tablettide arv, mida te võtate hommikul ja õhtul.

Iga aste kestab tavaliselt ligikaudu 1 nädala, välja arvatud juhul kui teie arst või meditsiiniõde juhendab teid teisiti. Kui teie tiitrimisastmed kestavad kauem kui 1 nädala, on selle jälgimiseks päevikus lisalehed.

Kasutage lehekülgi 20 kuni 27, et jälgida ravi esimestel nädalatel, kui te kasutate ainult 100-mikrogrammiseid tablette (1. kuni 4. aste).

Kui teile on määratud nii 100- kui 400-mikrogrammised tabletid, kasutage lehekülgi 30 kuni 37 (5. kuni 8. aste).

**Lk 19**

**Ärge unustage tiitrimisperioodil regulaarselt rääkida oma PAH arsti või meditsiiniõega.**

Kirjutage üles oma arsti või meditsiiniõe juhised:

Arsti kabineti telefon ja e-post:

Apteekri telefon:

Märkused:

**Lk 20**

NÄDAL NR 1

**Kirjutage allolevatesse kastidesse iga päev, mitu tabletti te võtate hommikul ja mitu tabletti õhtul.** Rääkisin oma arsti või õega PP/KK/AA. 20

**Kuupäev:**

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Hommik | 100 mikrogrammi | O | # | # | # | # | # | # |
| Õhtu | 100 mikrogrammi | # | # | # | # | # | # | # |

Esimesel korral tuleb Uptravit võtta õhtul

**Lk 21**

NÄDAL NR #

**Kirjutage ravinädala number üles vasakusse nurka. Kirjutage allolevatesse kastidesse iga päev, mitu tabletti te võtate hommikul ja mitu tabletti õhtul.** Rääkisin oma arsti või õega PP/KK/AA. 21

**Kuupäev:**

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Hommik | 100 mikrogrammi | # | # | # | # | # | # | # |
| Õhtu | 100 mikrogrammi | # | # | # | # | # | # | # |

Esimene suurendatud annus Uptravit tuleb võtta õhtul

**Lk 22**

NÄDAL NR #

**Kirjutage ravinädala number üles vasakusse nurka. Kirjutage allolevatesse kastidesse iga päev, mitu tabletti te võtate hommikul ja mitu tabletti õhtul.** Rääkisin oma arsti või õega PP/KK/AA. 22

**Kuupäev:**

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Hommik | 100 mikrogrammi | # | # | # | # | # | # | # |
| Õhtu | 100 mikrogrammi | # | # | # | # | # | # | # |

**Lk 23**

NÄDAL NR #

**Kirjutage ravinädala number üles vasakusse nurka. Kirjutage allolevatesse kastidesse iga päev, mitu tabletti te võtate hommikul ja mitu tabletti õhtul.** Rääkisin oma arsti või õega PP/KK/AA. 23

**Kuupäev:**

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Hommik | 100 mikrogrammi | # | # | # | # | # | # | # |
| Õhtu | 100 mikrogrammi | # | # | # | # | # | # | # |

Kui arst määrab teile 400-mikrogrammised tabletid, jätkake leheküljelt 28

**Lk 24**

NÄDAL NR #

Kirjutage ravinädala number üles vasakusse nurka. Kirjutage allolevatesse kastidesse iga päev, mitu tabletti te võtate hommikul ja mitu tabletti õhtul. 24

Rääkisin oma arsti või õega PP/KK/AA.

Kuupäev:

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Hommik | 100 mikrogrammi | # | # | # | # | # | # | # |
| Õhtu | 100 mikrogrammi | # | # | # | # | # | # | # |

Kui arst määrab teile 400-mikrogrammised tabletid, jätkake leheküljelt 28

**Lk 25**

NÄDAL NR #

Kirjutage ravinädala number üles vasakusse nurka. Kirjutage allolevatesse kastidesse iga päev, mitu tabletti te võtate hommikul ja mitu tabletti õhtul. 25

Rääkisin oma arsti või õega PP/KK/AA.

Kuupäev:

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Hommik | 100 mikrogrammi | # | # | # | # | # | # | # |
| Õhtu | 100 mikrogrammi | # | # | # | # | # | # | # |

Kui arst määrab teile 400-mikrogrammised tabletid, jätkake leheküljelt 28

**Lk 26**

NÄDAL NR #

Kirjutage ravinädala number üles vasakusse nurka. Kirjutage allolevatesse kastidesse iga päev, mitu tabletti te võtate hommikul ja mitu tabletti õhtul. 26

Rääkisin oma arsti või õega PP/KK/AA.

Kuupäev:

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Hommik | 100 mikrogrammi | # | # | # | # | # | # | # |
| Õhtu | 100 mikrogrammi | # | # | # | # | # | # | # |

Kui arst määrab teile 400-mikrogrammised tabletid, jätkake leheküljelt 28

**Lk 27**

NÄDAL NR #

Kirjutage ravinädala number üles vasakusse nurka. Kirjutage allolevatesse kastidesse iga päev, mitu tabletti te võtate hommikul ja mitu tabletti õhtul. 27

Rääkisin oma arsti või õega PP/KK/AA.

Kuupäev:

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Hommik | 100 mikrogrammi | # | # | # | # | # | # | # |
| Õhtu | 100 mikrogrammi | # | # | # | # | # | # | # |

Kui arst määrab teile 400-mikrogrammised tabletid, jätkake leheküljelt 28

**Lk 28**

Kasutage järgmisi päeviku lehekülgi, kui arst või meditsiiniõde määrab teile 400-mikrogrammised tabletid lisaks 100-mikrogrammistele tablettidele.

Päeviku lehekülgedel märkige ära, et olete võtnud **ühe** 400-mikrogrammise tableti iga päeva hommikul ja õhtul koos määratud arvu 100-mikrogrammiste tablettidega.

**100-mikrogrammine** tablett

**400-mikrogrammine** tablett
(kasutage 5. kuni 8. astmel, et vähendada annuse saamiseks vajaminevate tablettide arvu)

**Lk 29**

**Ärge unustage regulaarselt rääkida oma PAH arsti või meditsiiniõega.**

Kirjutage üles oma arsti või meditsiiniõe juhised:

Arsti kabineti telefon ja e-post:

Apteekri telefon:

Märkused:

**Lk 30**

NÄDAL #

Kirjutage ravinädala number üles vasakusse nurka. Kirjutage allolevatesse kastidesse iga päev, mitu tabletti te võtate hommikul ja mitu õhtul. 30

Rääkisin oma arsti või õega PP/KK/AA.

Kuupäev:

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Hommik | 100 mikrogrammi | # | # | # | # | # | # | # | # |
| | 400 mikrogrammi | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Õhtu | 100 mikrogrammi | # | # | # | # | # | # | # | # |
| | 400 micrograms | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |

**Lk 31**

NÄDAL #

Kirjutage ravinädala number üles vasakusse nurka. Kirjutage allolevatesse kastidesse iga päev, mitu tabletti te võtate hommikul ja mitu õhtul. 31

Rääkisin oma arsti või õega PP/KK/AA.

Kuupäev:

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Hommik | 100 mikrogrammi | # | # | # | # | # | # | # | # |
| | 400 mikrogrammi | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Õhtu | 100 mikrogrammi | # | # | # | # | # | # | # | # |
| | 400 mikrogrammi | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |

**Lk 32**

NÄDAL #

Kirjutage ravinädala number üles vasakusse nurka. Kirjutage allolevatesse kastidesse iga päev, mitu tabletti te võtate hommikul ja mitu õhtul. Rääkisin oma arsti või õega P P / K K / A A .

32

Kuupäev:

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Hommik | 100 mikrogrammi | # | # | # | # | # | # | # |
| | 400 mikrogrammi | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Õhtu | 100 mikrogrammi | # | # | # | # | # | # | # |
| | 400 mikrogrammi | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |

**Lk 33**

NÄDAL #

Kirjutage ravinädala number üles vasakusse nurka. Kirjutage allolevatesse kastidesse iga päev, mitu tabletti te võtate hommikul ja mitu õhtul. Rääkisin oma arsti või õega P P / K K / A A .

33

Kuupäev:

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Hommik | 100 mikrogrammi | # | # | # | # | # | # | # |
| | 400 mikrogrammi | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Õhtu | 100 mikrogrammi | # | # | # | # | # | # | # |
| | 400 mikrogrammi | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |

**Lk 34**

NÄDAL #

Kirjutage ravinädala number üles vasakusse nurka. Kirjutage allolevatesse kastidesse iga päev, mitu tabletti te võtate hommikul ja mitu õhtul. Rääkisin oma arsti või õega P P / K K / A A .

34

Kuupäev:

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Hommik | 100 mikrogrammi | # | # | # | # | # | # | # |
| | 400 mikrogrammi | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Õhtu | 100 mikrogrammi | # | # | # | # | # | # | # |
| | 400 mikrogrammi | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |

**Lk 35**

NÄDAL #

Kirjutage ravinädala number üles vasakusse nurka. Kirjutage allolevatesse kastidesse iga päev, mitu tabletti te võtate hommikul ja mitu õhtul. Rääkisin oma arsti või õega P P / K K / A A .

35

Kuupäev:

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Hommik | 100 mikrogrammi | # | # | # | # | # | # | # |
| | 400 mikrogrammi | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Õhtu | 100 mikrogrammi | # | # | # | # | # | # | # |
| | 400 mikrogrammi | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |

**Lk 36**

NÄDAL #

Kirjutage ravinädala number üles vasakusse nurka. Kirjutage allolevatesse kastidesse iga päev, mitu tabletti te võtate hommikul ja mitu õhtul. Rääkisin oma arsti või õega P P / K K / A A .

36

Kuupäev:

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Hommik | 100 mikrogrammi | # | # | # | # | # | # | # |
| | 400 mikrogrammi | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Õhtu | 100 mikrogrammi | # | # | # | # | # | # | # |
| | 400 mikrogrammi | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |

**Lk 37**

NÄDAL #

Kirjutage ravinädala number üles vasakusse nurka. Kirjutage allolevatesse kastidesse iga päev, mitu tabletti te võtate hommikul ja mitu õhtul. Rääkisin oma arsti või õega P P / K K / A A .

37

Kuupäev:

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Hommik | 100 mikrogrammi | # | # | # | # | # | # | # |
| | 400 mikrogrammi | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Õhtu | 100 mikrogrammi | # | # | # | # | # | # | # |
| | 400 mikrogrammi | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |

**Lk 38**

| Märkused | |
|---|---|

**Lk 39**

**Lk 40**

| | |
|---|---|