

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Uptravi 100 mikrogrammaa kalvopäällysteinen tabletti
Uptravi 200 mikrogrammaa kalvopäällysteinen tabletti
Uptravi 400 mikrogrammaa kalvopäällysteinen tabletti
Uptravi 600 mikrogrammaa kalvopäällysteinen tabletti
Uptravi 800 mikrogrammaa kalvopäällysteinen tabletti
Uptravi 1 000 mikrogrammaa kalvopäällysteinen tabletti
Uptravi 1 200 mikrogrammaa kalvopäällysteinen tabletti
Uptravi 1 400 mikrogrammaa kalvopäällysteinen tabletti
Uptravi 1 600 mikrogrammaa kalvopäällysteinen tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Uptravi 100 mikrogrammaa kalvopäällysteinen tabletti

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 100 mikrogrammaa seleksipagia.

Uptravi 200 mikrogrammaa kalvopäällysteinen tabletti

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 200 mikrogrammaa seleksipagia.

Uptravi 400 mikrogrammaa kalvopäällysteinen tabletti

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 400 mikrogrammaa seleksipagia.

Uptravi 600 mikrogrammaa kalvopäällysteinen tabletti

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 600 mikrogrammaa seleksipagia.

Uptravi 800 mikrogrammaa kalvopäällysteinen tabletti

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 800 mikrogrammaa seleksipagia.

Uptravi 1 000 mikrogrammaa kalvopäällysteinen tabletti

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 1 000 mikrogrammaa seleksipagia.

Uptravi 1 200 mikrogrammaa kalvopäällysteinen tabletti

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 1 200 mikrogrammaa seleksipagia.

Uptravi 1 400 mikrogrammaa kalvopäällysteinen tabletti

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 1 400 mikrogrammaa seleksipagia.

Uptravi 1 600 mikrogrammaa kalvopäällysteinen tabletti

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 1 600 mikrogrammaa seleksipagia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti

Uptravi 100 mikrogrammaa kalvopäällysteinen tabletti

Pyöreä, 3,0 mm:n läpimittainen, vaaleankeltainen, kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on kaiverrus ”1”.

Uptravi 200 mikrogrammaa kalvopäällysteinen tabletti

Pyöreä, 7,3 mm:n läpimittainen, vaaleankeltainen, kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on kaiverrus ”2”.

Uptravi 400 mikrogrammaa kalvopäällysteinen tabletti

Pyöreä, 7,3 mm:n läpimittainen, punainen, kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on kaiverrus ”4”.

Uptravi 600 mikrogrammaa kalvopäällysteinen tabletti

Pyöreä, 7,3 mm:n läpimittainen, vaaleanvioletti, kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on kaiverrus ”6”.

Uptravi 800 mikrogrammaa kalvopäällysteinen tabletti

Pyöreä, 7,3 mm:n läpimittainen, vihreä, kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on kaiverrus ”8”.

Uptravi 1 000 mikrogrammaa kalvopäällysteinen tabletti

Pyöreä, 7,3 mm:n läpimittainen, oranssi, kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on kaiverrus ”10”.

Uptravi 1 200 mikrogrammaa kalvopäällysteinen tabletti

Pyöreä, 7,3 mm:n läpimittainen, tummanvioletti, kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on kaiverrus ”12”.

Uptravi 1 400 mikrogrammaa kalvopäällysteinen tabletti

Pyöreä, 7,3 mm:n läpimittainen, tummankeltainen, kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on kaiverrus ”14”.

Uptravi 1 600 mikrogrammaa kalvopäällysteinen tabletti

Pyöreä, 7,3 mm:n läpimittainen, ruskea, kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on kaiverrus ”16”.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Uptravi on tarkoitettu WHO:n toimintakykyluokkiin II–III kuuluvien aikuispotilaiden keuhkovaltimoiden verenpainetaudin (pulmonaaliarteriahypertensio, PAH) pitkäaikaishoitoon joko yhdistelmähoitossa potilaille, joiden tauti ei ole riittävän hyvin hallinnassa endoteeliinireseptori-

antagonisti- ja/tai fosfodiesteri-5:n (PDE-5:n) estäjä -hoidolla, tai monoterapiana potilaille, joille nämä hoidot eivät sovellu.

Teho on osoitettu PAH-populaatiossa, jonka potilailla oli idiopaattinen tai perinnöllinen PAH, sidekudossairauksiin liittyvä PAH tai korjattuun yksinkertaiseen synnynnäiseen sydänvikaan liittyvä PAH (ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Hoito on aloitettava keuhkovaltimoiden verenpainetaudin hoitoon perehtyneen lääkärin määräyksestä ja valvonnassa.

Annostus

Yksilöllinen annostitus

Kunkin potilaan annos titrataan suurimpaan yksilöllisesti siedettyyn annokseen, joka vaihtelee 200 mikrogrammasta kahdesti vuorokaudessa 1 600 mikrogrammaan kahdesti vuorokaudessa (yksilöllinen ylläpitoannos).

Suosittelava aloitusannos on 200 mikrogrammaa (mikrog.) kahdesti vuorokaudessa (x 2) noin 12 tunnin välein. Annosta suurennetaan 200 mikrog. x 2 kerrallaan, yleensä viikon välein. Hoidon alussa ja kunkin annoksen suurentamisvaiheen alussa on suositeltavaa ottaa ensimmäinen annos illalla. Annostitruuksen aikana voi esiintyä tiettyjä haittavaikutuksia, jotka liittyvät seleksipagin vaikutustapaan (esim. päänsärkyä, ripulia, pahoinvointia ja oksentelua, leukakipua, lihaskipua, ääreisosien kipua, nivelkipua ja kuumia aaltoja). Ne ovat yleensä ohimeneviä tai hoidettavissa oireenmukaisesti (ks. kohta 4.8). Jos potilas ei siedä saavutettua annostasoa, annosta on pienennettävä edelliselle annostasolle.

Jos annoksen suurentamista rajoitti jokin muu tekijä kuin seleksipagin vaikutustapaan liittyvä haittavaikutus, voidaan harkita uutta yritystä jatkaa annoksen suurentamista suurimpaan yksilöllisesti siedettyyn annoksen (enimmäisannos on 1 600 mikrog. x 2).

Yksilöllinen ylläpitoannos

Hoitoa ylläpidetään suurimmalla siedetyllä annoksella, joka on saavutettu annostitruuksen aikana. Jos tietyllä annoksella toteutetun hoidon siedettävyyden huononee ajan mittaan, on harkittava oireenmukaista hoitoa ja/tai annoksen pienentämistä yhden annostason verran.

Hoidon keskeytyminen ja lopettaminen

Jos annos jää väliin, se on otettava mahdollisimman pian. Väliin jäänyttä annosta ei saa ottaa, jos seuraavan annoksen ottoajankohta on noin 6 tunnin kuluessa.

Jos hoito keskeytyy vähintään 3 päivän ajaksi, Uptravi-valmisteen käyttö on aloitettava uudelleen pienemmällä annoksella, minkä jälkeen annos titrataan suuremmaksi.

Seleksipagin äkillisestä lopettamisesta keuhkovaltimoiden verenpainetautia sairastavilla potilailla on niukasti kokemusta. Näyttää akuutista rebound-ilmiöstä ei ole havaittu.

Jos Uptravi-hoito kuitenkin päätetään lopettaa, hoidon lopetuksen on tapahduttava vähitellen samalla kun toinen hoitovaihtoehto otetaan käyttöön.

Annoksen muuttaminen annettaessa samanaikaisesti keskivahvojen CYP2C8:n estäjien kanssa

Annettaessa Uptravi-valmistetta samanaikaisesti keskivahvojen CYP2C8:n estäjien kanssa (esim. klopidoogreeli, deferasiroksi ja teriflunomidi) Uptravi-valmisteen kokonaisvuorokausiannos pitää pienentää puoleen antamalla puolikas kerta-annos kaksi kertaa vuorokaudessa. Vaihtoehtoisesti, puolikkaan vuorokausiannoksen saavuttamiseksi, Uptravi-hoitoa voidaan jatkaa antotiheydellä kerran vuorokaudessa, jos potilas on sillä jo hyvässä hoitotasapainossa, tai potilaille, joille ei ole saatavissa sopivaa annosvahvuutta, joka tukisi puolikkaan annoksen annostelua kaksi kertaa vuorokaudessa. Jos

hoitoa ei siedetä tietyllä annoksella, on harkittava oireenmukaista hoitoa ja/tai annoksen pienentämistä seuraavaksi pienempään annokseen. Kun keskivahvan CYP2C8:n estäjän samanaikainen käyttö loppuu, Uptravi-valmisteen kokonaisvuorokausiannosta pitää suurentaa tarpeen mukaan. Maksimiannosta 1 600 mikrogrammaa kahdesti vuorokaudessa ei saa ylittää (ks. kohta 4.5).

Erityiset potilasryhmät

Iäkkäät potilaat (≥ 65 v)

Annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäille (ks. kohta 5.2). Yli 75-vuotiaiden potilaiden hoidosta on niukasti kliinistä kokemusta, joten tässä potilasryhmässä Uptravi-valmisteen käytössä on noudatettava varovaisuutta (ks. kohta 4.4).

Maksan vajaatoiminta

Uptravi-valmistetta ei saa antaa potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokka C; ks. kohta 4.4). Jos potilaalla on keskivaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokka B), hoidon aloitusannoksen on oltava 100 mikrog. x 2 vuorokaudessa, ja annosta on suurennettava viikon välein 100 mikrog. x 2 vuorokaudessa, kunnes ilmenee seleksipagin vaikutustapaan liittyviä haittavaikutuksia, jotka ovat sietämättömiä tai joita ei pystytä hoitamaan lääketieteellisesti. Näille potilaille maksimiannos on 800 mikrog. x 2 vuorokaudessa. Vaihtoehtoisesti, puolikkaan vuorokausiannoksen saavuttamiseksi, Uptravi-hoitoa voidaan jatkaa antotiheydellä kerran vuorokaudessa, jos potilas on sillä jo hyvässä hoitotasapainossa, tai potilaille, joille ei ole saatavissa sopivaa annosvahvuutta, joka tukisi puolikkaan annoksen annostelua kaksi kertaa vuorokaudessa. Annosta ei tarvitse muuttaa, jos potilaalla on lievä maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokka A).

Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa, jos potilaalla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta. Aloitusannosta ei tarvitse muuttaa, jos potilaalla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (arvioitu glomerulusten suodatusnopeus [eGFR] < 30 ml/min/1,73 m²); näiden potilaiden kohdalla annostitruuksessa on noudatettava varovaisuutta (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Seleksipagin turvallisuutta ja tehoa 2 – < 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Saatavissa olevan väliaikatieiden perusteella, joka on kuvattu kohdissa 5.1 ja 5.2, ei voida antaa suosituksia annostuksesta. Seleksipagin antoa pediatriksille potilaille ei suositella.

Seleksipagin turvallisuutta ja tehoa alle 2 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole tutkittu, sillä eläintutkimukset viittaavat lisääntyneeseen suolentuppeuman riskiin. Näiden löydösten kliinistä merkitystä ei tunneta (ks. kohta 5.3).

Antotapa

Suun kautta.

Kalvopäällysteiset tabletit otetaan suun kautta aamuisin ja iltaisin. Siedettävyyden parantamiseksi on suositeltavaa, että Uptravi otetaan ruoan kanssa ja että annosta suurennettaessa ensimmäinen suurennettu annos otetaan aina illalla.

Kalvopäällysteiset tabletit on tarkoitettu nieltäväksi veden kera. Tabletteja ei saa jakaa eikä murskata, koska tabletin kalvopäällyste suojaa vaikuttavaa ainetta valolta.

Heikkonäköisiä ja sokeita potilaita on kehotettava pyytämään toisen henkilön apua Uptravi-valmisteen annostitruuksen aikana.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Vaikea sepelvaltimotauti tai epästabiili angina pectoris.

- Sydäninfarkti edeltävien 6 kuukauden aikana.
- Kompensoitumaton sydämen vajaatoiminta, ellei potilas ole lääkärin tiiviissä seurannassa.
- Vaikeat rytmihäiriöt.
- Aivoverisuonitapahtumat (esim. ohimenevä aivoverenkiertohäiriö, aivohalvaus) edeltävien 3 kuukauden aikana.
- Synnynnäiset tai hankinnaiset läppäviat, joihin liittyy kliinisesti merkittävä sydänlihaksen toimintahäiriö, jolla ei ole yhteyttä keuhkovaltimoiden verenpainetautiin.
- Vahvojen CYP2C8:n estäjien samanaikainen käyttö (esim. gemfibrotsiili; ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Hypotensio

Seleksipagi laajentaa verisuonia, mikä voi johtaa verenpaineen laskuun. Ennen Uptravi-valmisteen määräämistä lääkärin on pohdittava tarkoin, voiko verisuonia laajentavasta vaikutuksesta olla haittaa potilaille, joilla on tiettyjä perussairauksia (esim. potilaat, joilla on verenpainelääkitys, hypotensiota levossa, hypovolemiaa, vaikea vasemman kammion ulosvirtauseste tai autonomisen hermoston toimintahäiriö) (ks. kohta 4.8).

Hypertyreoosi

Uptravi-valmisteen käytön yhteydessä on havaittu hypertyreoosia. On suositeltavaa tehdä kilpirauhasen toimintakokeita kliinisen tarpeen mukaan, mikäli potilaalla on hypertyreoosin oireita tai löydöksiä (ks. kohta 4.8).

Veno-okklusiivinen keuhkosairaus

Vasodilataattorien (lähinnä prostasykliinien) käytön yhteydessä on raportoitu keuhkopöhöä potilailla, joilla on veno-okklusiivinen keuhkosairaus. Tästä syystä veno-okklusiivisen keuhkosairauden mahdollisuus on otettava huomioon, jos PAH-potilaalla on keuhkopöhön merkkejä Uptravi-hoidon aikana. Jos sairaus varmistuu, hoito on lopetettava.

Läkkäävät potilaat (≥ 65 v)

Seleksipagin käytöstä yli 75-vuotiaiden potilaiden hoidossa on niukasti kliinistä kokemusta, joten Uptravi-valmisteen käytössä on noudatettava varovaisuutta tässä potilasryhmässä (ks. kohta 4.2).

Maksan vajaatoiminta

Seleksipagin käytöstä vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla (Child-Pugh-luokka C) ei ole kliinistä kokemusta, joten hoitoa ei saa antaa näille potilaille. Keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla (Child-Pugh-luokka B) altistus seleksipagille ja sen aktiiviselle metaboliitille suurenee (ks. Kohta 5.2). Keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla Uptravi-valmisteen kokonaisvuorokausiannosta on pienennettävä (ks. kohta 4.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) annostitruuksessa on noudatettava varovaisuutta. Uptravi-valmisteen käytöstä dialyysihoitoa saavilla potilailla ei ole kokemusta (ks. kohta 5.2), joten valmistetta ei pidä käyttää tässä potilasryhmässä.

Käyttö naisille, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä seleksipagihoidon aikana (ks. kohta 4.6).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muiden lääkevalmisteiden vaikutukset seleksipagiin

Seleksipagi hydrolysoituu aktiiviseksi metaboliitiksi karboksyyliesteriasein vaikutuksesta (ks. kohta 5.2). Seleksipagi ja sen aktiivinen metaboliitti läpikäyvät lähinnä CYP2C8-välitteisen ja vähäisemmässä määrin CYP3A4-välitteisen oksidatiivisen metabolian. Aktiivisen metaboliitin glukuronidaatiota katalysoivat UGT1A3 ja UGT2B7. Seleksipagi ja sen aktiivinen metaboliitti ovat OATP1B1:n ja OATP1B3:n substraatteja. Seleksipagi on P-gp-ulosvirtauspumpun heikko substraatti. Aktiivinen metaboliitti on rintasyöpäresistenssiproteiini BCRP:n (breast cancer resistance protein) heikko substraatti.

Varfariini ei vaikuta seleksipagin eikä sen aktiivisen metaboliitin farmakokinetiikkaan.

CYP2C8:n estäjät

Kun gemfibrosiilia (vahva CYP2C8:n estäjä) annettiin 600 mg x 2, seleksipagialtistus suureni noin 2-kertaiseksi ja altistus aktiiviselle metaboliitille, jolla on merkittävä vaikutus hoidon tehoon, suureni noin 11-kertaiseksi. Uptravi-valmisteen anto samanaikaisesti vahvojen CYP2C8:n estäjien (esim. gemfibrosiilin) kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Uptravi-valmisteen annolla samanaikaisesti klopidoogreelin kanssa (300 mg:n latausannos tai ylläpitoannos 75 mg kerran vuorokaudessa), joka on CYP2C8:n keskivahva estäjä, ei ollut oleellista vaikutusta seleksipagialtistukseen, mutta se lisäsi altistusta aktiiviselle metaboliitille noin 2,2-kertaisesti latausannoksen jälkeen ja 2,7-kertaisesti ylläpitoannoksen jälkeen. Uptravi-valmisteen kokonaisvuorokausiannosta on vähennettävä pienentämällä jokainen annos puoleen annettaessa Uptravi-valmistetta samanaikaisesti keskivahvojen CYP2C8:n estäjien kanssa (esim. klopidoogreeli, deferasiroksi, teriflunomidi). Vaihtoehtoisesti, puolikkaan vuorokausiannoksen saavuttamiseksi, Uptravi-hoitoa voidaan jatkaa antotiheydellä kerran vuorokaudessa, jos potilas on sillä jo hyvässä hoitotasapainossa, tai potilaille, joille ei ole saatavissa sopivaa annosvahvuutta, joka tukisi puolikkaan annoksen annostelua kaksi kertaa vuorokaudessa. Kun keskivahvan CYP2C8:n estäjän samanaikainen käyttö loppuu, Uptravi-valmisteen kokonaisvuorokausiannosta suurennetaan tarpeen mukaan. Maksimiannosta 1 600 mikrog. x 2 vuorokaudessa ei saa ylittää (ks. kohta 4.2).

CYP2C8:n induktorit

Kun rifampisiiniä, joka on CYP2C8:n (ja UGT-entsyymien) induktori, annettiin 600 mg x 1, seleksipagialtistus ei muuttunut mutta altistus aktiiviselle metaboliitille pieneni puoleen. Seleksipagiannosta on mahdollisesti muutettava, jos samanaikaisesti annetaan CYP2C8:n induktoreja (esim. rifampisiini, karbamatsiini, fenytoiini).

UGT1A3:n ja UGT2B7:n estäjät

Vahvojen UGT1A3:n ja UGT2B7:n estäjien (valproiinihappo, probenesidi ja flukonatsoli) vaikutusta altistukseen seleksipagille ja sen aktiiviselle metaboliitille ei ole tutkittu. Varovaisuus on tarpeen, jos näitä lääkevalmisteita annetaan samanaikaisesti Uptravi-valmisteen kanssa. Mahdollista farmakokineettistä yhteisvaikutusta UGT1A3:n ja UGT2B7:n vahvojen estäjien kanssa ei voida sulkea pois.

CYP3A4:n estäjät ja induktorit

Kun lopinaviiria/ritonaviiria (vahva CYP3A4:n estäjä) annettiin 400 mg/100 mg x 2, seleksipagialtistus suureni noin kaksinkertaiseksi, kun taas altistus seleksipagin aktiiviselle metaboliitille ei muuttunut. Vaikutuksella ei ole kliinistä merkitystä, kun otetaan huomioon, että aktiivisen metaboliitin teho on noin 37-kertainen. Vahva CYP3A4:n estäjä ei vaikuttanut aktiivisen metaboliitin farmakokinetiikkaan, mikä viittaa siihen, että CYP3A4-reitti ei osallistu merkittävästi aktiivisen metaboliitin eliminaatioon. Voidaan siis olettaa, että CYP3A4:n induktorit eivät vaikuta aktiivisen metaboliitin farmakokinetiikkaan.

Keuhkovaltimoiden verenpainetaudin spesifiset hoidot

PAH-potilailla toteutetussa vaiheen 3 lumekontrolloidussa tutkimuksessa seleksipagin käyttö yhdessä sekä endoteeliinireseptoriantagonistin että PDE-5:n estäjän kanssa pienensi altistusta aktiiviselle metaboliitille 30 %.

Kuljettajaproteiinien estäjät (lopinaviiri/ritonaviiri)

Kun lopinaviiria/ritonaviiria (vahva OATP:n [OATP1B1 ja OATP1B3] ja P-gp:n estäjä) annettiin 400 mg/100 mg x 2, seleksipagialtistus suureni noin kaksinkertaiseksi, kun taas altistus seleksipagin aktiiviselle metaboliitille ei muuttunut. Tällä vaikutuksella ei ole kliinistä merkitystä, sillä farmakologinen vaikutus johtuu pääasiallisesti aktiivisesta metaboliitista.

Seleksipagin vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

Seleksipagi ja sen aktiivinen metaboliitti eivät estä eivätkä indusoi sytokromi P450 -entsyymien eivätkä kuljettajaproteiinien toimintaa kliinisesti relevantteina pitoisuuksina.

Antikoagulantit ja trombosyyttiaggregaation estäjät

Seleksipagi estää trombosyyttiaggregaatiota *in vitro*. PAH-potilailla toteutetussa vaiheen 3 lumekontrolloidussa tutkimuksessa seleksipagihoidon ei todettu liittyvän suurentunutta vuotoriskiä verrattuna lumehoidon, ei myöskään tilanteissa, joissa seleksipagia annettiin yhdessä antikoagulanttien (esim. hepariini, kumariinityypiset antikoagulantit) tai trombosyyttiaggregaation estäjien kanssa. Terveillä henkilöillä tehdyssä tutkimuksessa seleksipagi (400 mikrog. x 2) ei vaikuttanut altistukseen S-varfariinille (CYP2C9:n substraatti) eikä altistukseen R-varfariinille (CYP3A4:n substraatti) 20 mg:n varfariinikerta-annoksen jälkeen. Seleksipagi ei muuttanut varfariinin farmakodynaamista vaikutusta INR-arvoon.

Midatsolaami

Kun seleksipagiannos oli titrattu tasolle 1 600 mikrogrammaa x 2, vakaassa tilassa ei todettu kliinisesti merkittäviä muutoksia altistuksessa midatsolaamille (joka on herkkä CYP3A4:n substraatti suolistossa ja maksassa) eikä altistuksessa midatsolaamin metaboliitille 1-hydroksimidatsolaamille. Seleksipagin anto samanaikaisesti CYP3A4:n substraattien kanssa ei edellytä annosmuutoksia.

Hormonaalinen ehkäisy

Hormonaalisia ehkäisyvalmisteita koskevia spesifisiä lääkeaineinteraktiotutkimuksia ei ole tehty. Seleksipagi ei vaikuttanut altistukseen midatsolaamille eikä R-varfariinille (CYP3A4:n substraatteja) eikä altistukseen S-varfariinille (CYP2C9:n substraatti), joten sen ei odoteta vähentävän hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden tehoa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä seleksipagihoidon aikana (ks. kohta 4.4).

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja seleksipagin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia. Seleksipagin ja sen päämetaboliitin teho prostasykliinireseptoriin (IP) *in vitro* oli lisääntymistoksisuuskokeissa käytetyillä eläinlajeilla 20–80 kertaa pienempi kuin ihmisellä. Mahdollisten IP-reseptorin kautta välittyvien, lisääntymiseen kohdistuvien vaikutusten turvallisuusmarginaalit ovat tämän mukaisesti pienemmät kuin IP-reseptoriin liittymättömien vaikutusten turvallisuusmarginaalit (ks. kohta 5.3).

Uptravi-valmisteen käyttöä ei suositella raskauden aikana, eikä hedelmällisessä iässä oleville naisille, jotka eivät käytä ehkäisyä.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö seleksipagi tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Rotalla seleksipagi tai sen metaboliitit erittyvät maitoon (ks. kohta 5.3). Imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Uptravi-valmistetta ei pidä käyttää rintaruokinnan aikana.

Hedelmällisyys

Kliinisiä tietoja ei ole saatavilla. Rottatutkimuksissa suuret seleksipagiannokset aiheuttivat ohimeneviä kiimakierroksen häiriöitä, jotka eivät vaikuttaneet hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3). Ilmiön merkitystä ihmisille ei tunneta.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Uptravi-valmisteella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Potilaan kliininen tila ja seleksipagin haittavaikutusprofiili (kuten päänsärky, hypotensio, ks. kohta 4.8) on otettava huomioon potilaan ajokyvyn ja koneidenkäytön arvioinnissa.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia ovat päänsärky, ripuli, pahoinvointi ja oksentelu, leukakipu, lihaskipu, raajakipu, nivelkipu ja punastuminen. Näitä reaktioita esiintyy yleisemmin annoksen suurentamisvaiheessa. Valtaosa niistä on lieviä tai keskivaikeita.

Seleksipagin turvallisuutta arvioitiin lumekontrolloidussa vaiheen 3 pitkäaikaistutkimuksessa 1 156 aikuisella potilaalla, joilla oli oireinen keuhkovaltimoiden verenpainetauti (GRIPHON-tutkimus). Hoidon keston keskiarvo oli seleksipagiryhmän potilailla 76,4 viikkoa (mediaani 70,7 viikkoa) ja lumeryhmän potilailla 71,2 viikkoa (mediaani 63,7 viikkoa). Seleksipagialtistus kesti enimmillään 4,2 vuotta.

Haittavaikutustaulukko

Kliinisessä avaintutkimuksessa (GRIPHON) ja valmisteiden markkinoille tulon jälkeisessä valvonnassa todetut haittavaikutukset esitetään seuraavassa taulukossa. Haittavaikutukset on luokiteltu elinjärjestelmäluokittain esiintyvyyden mukaisesti ja esitetään vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä. Esiintyvyydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$).

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen
Veri ja imukudos		Anemia* Hemoglobiinipitoisuuden pieneneminen*	
Umpieritys		Hypertyreoosi* Tyreotropiinipitoisuuden pieneneminen	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Ruokahalun heikentyminen Painon lasku	
Hermosto	Päänsärky*		
Sydän			Sinustakykardia*
Verisuonisto	Punastuminen*	Hypotensio*	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Nenänielutulehdus (muu kuin infektioperäinen)	Nenän tukkoisuus	
Ruoansulatuselimistö	Ripuli*	Vatsakipu	

	Oksentelu* Pahoinvointi*	Dyspepsia*	
Iho ja ihonalainen kudosis		Ihottuma Nokkosihottuma Eryteema Angioedeema [†]	
Luusto, lihakset ja sidekudos	Leukakipu* Lihaskipu* Nivelkipu* Raajakipu*		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Kipu	

* Ks. kohta Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus.

[†] Valmisteen markkinoille tulon jälkeen on raportoitu angioedeemataapauksia, joiden latenssiaika voi olla yli 30 hoitopäivää.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Titraukseen ja ylläpitohoitoon liittyvät farmakologiset vaikutukset

Seleksipagin vaikutustapaan liittyviä haittavaikutuksia on todettu usein, etenkin yksilöllisen annostitusvaiheen aikana. Ne esitetään taulukossa alla:

Prostasykliinisyypiset liittyvät haittavaikutukset	Titraus		Ylläpito	
	Seleksipagi	Lume	Seleksipagi	Lume
Päänsärky	64 %	28 %	40 %	20 %
Ripuli	36 %	12 %	30 %	13 %
Pahoinvointi	29 %	13 %	20 %	10 %
Leukakipu	26 %	4 %	21 %	4 %
Lihaskipu	15 %	5 %	9 %	3 %
Raajakipu	14 %	5 %	13 %	6 %
Oksentelu	14 %	4 %	8 %	6 %
Punastuminen	11 %	4 %	10 %	3 %
Nivelkipu	7 %	5 %	9 %	5 %

Nämä vaikutukset ovat yleensä ohimeneviä tai hoidettavissa oireenmukaisesti. 7,5 % seleksipagia saaneista potilaista lopetti hoidon näiden haittavaikutusten vuoksi. Vakavia haittavaikutuksia esiintyi seleksipagiryhmässä noin 2,3 %:lla ja lumeryhmässä noin 0,5 %:lla. Kliinisessä työssä ruoansulatuskanavan tapahtumien on todettu reagoivan ripuli-, oksentelu- ja pahoinvointilääkkeisiin ja/tai toiminnallisten vatsavaivojen lääkkeisiin.

Kipuun liittyviä tapahtumia on usein hoidettu kipulääkkeillä (esim. parasetamolilla).

Hemoglobiinipitoisuuden pieneneminen

PAH-potilailla toteutetussa vaiheen 3 lumekontrolloidussa tutkimuksessa hemoglobiinipitoisuuksien absoluuttisten muutoksien keskiarvot vaihtelivat seurantakäyntien mittauksissa verrattuna lähtötilanteeseen seleksipagiryhmässä -0,34:stä -0,02 g/dl:aan verrattuna lumeryhmän -0,05:stä 0,25 g/dl:aan. Hemoglobiinipitoisuus laski lähtötilanteesta alle arvon 10 g/dl 8,6 %:lla seleksipagiryhmän potilaista ja 5,0 %:lla lumeryhmän potilaista.

PAH-diagnoosin äskettäin saaneilla potilailla toteutetussa vaiheen 3 lumekontrolloidussa tutkimuksessa hemoglobiinipitoisuuksien absoluuttisten muutoksien keskiarvot vaihtelivat seurantakäyntien mittauksissa verrattuna lähtötilanteeseen kolmoishoitoryhmässä (seleksipagi, masitentaani, tadalafiili) -1,77:stä -1,26 g/dl:aan verrattuna kaksoishoitoryhmän (lumelääke, masitentaani ja tadalafiili) -1,61:stä -1,28 g/dl:aan. Hemoglobiinipitoisuuden lasku lähtötilanteesta alle arvon 10 g/dl raportoitiin 19,0 %:lla kolmoishoitoryhmän potilaista ja 14,5 %:lla kaksoishoitoryhmän potilaista. Anemiaa raportoitiin kolmoishoitoryhmässä hyvin yleisesti (13,4 %) ja kaksoishoitoryhmässä yleisesti (8,3 %).

Kilpirauhasen toimintakokeet

PAH-potilailla toteutetussa vaiheen 3 lumekontrolloidussa tutkimuksessa hypertyreoosia ilmoitettiin 1,6 %:lla seleksipagiryhmän potilaista, kun taas lumeryhmässä ei ilmoitettu yhtään tapausta (ks. kohta 4.4). Seleksipagiryhmässä todettiin tyreotropiinin (TSH) mediaanipitoisuuden pientymistä (enintään -0,3 mU/l, lähtötilanteen mediaaniarvo 2,5 mU/l) useimmilla seurantakäynneillä. Lumeryhmässä mediaanipitoisuuksissa ei havaittu juurikaan muutosta. Trijodityroniini- ja tyroksiinipitoisuuksien keskiarvot eivät muuttuneet kummassakaan ryhmässä.

Sykkeen nopeutuminen

PAH-potilailla toteutetussa vaiheen 3 lumekontrolloidussa tutkimuksessa todettiin syketiheyden keskiarvon suurentuvan ohimenevästi 3–4 lyöntiä/min 2–4 tunnin kuluttua annoksesta. EKG-tutkimuksissa todettiin sinustakykardiaa 11,3 %:lla seleksipagiryhmän potilaista ja 8,8 %:lla lumeryhmän potilaista (ks. kohta 5.1).

Hypotensio

PAH-potilailla toteutetussa vaiheen 3 lumekontrolloidussa tutkimuksessa hypotensiota ilmoitettiin 5,8 %:lla seleksipagiryhmän potilaista ja 3,8 %:lla lumeryhmän potilaista. Systolisen verenpaineen keskimääräinen absoluuttinen muutos lähtötilanteesta oli säännöllisillä käynneillä seleksipagiryhmässä -2,0 – -1,5 mmHg ja lumeryhmässä -1,3 – 0,0 mmHg, ja diastolisen verenpaineen osalta vastaava muutos oli seleksipagiryhmässä -1,6 – -0,1 mmHg ja lumeryhmässä -1,1 – 0,3 mmHg. Systolisen verenpaineen todettiin laskeneen alle 90 mmHg 9,7 %:lla seleksipagiryhmän potilaista ja 6,7 %:lla lumeryhmän potilaista.

Dyspepsia

PAH-diagnoosin äskettäin saaneilla potilailla tehdyssä vaiheen 3 lumekontrolloidussa tutkimuksessa dyspepsiaa raportoitiin kolmoishoitoa (seleksipagi, masitentaani, tadalafiili) saaneilla potilailla hyvin yleisesti (16,8 %) ja kaksoishoitoa (lumelääke, masitentaani ja tadalafiili) saaneilla potilailla yleisesti (8,3 %).

Pitkäaikaisturvallisuus

Avaintutkimukseen osallistuneista 1 156 potilaasta 709 potilasta tuli mukaan pitkäkestoiseen avoimeen jatkotutkimukseen (330 seleksipagin käyttöä jatkanutta potilasta GRIPHON-tutkimuksesta ja 379 lumehoitoa GRIPHON-tutkimuksessa saanutta potilasta, jotka siirtyivät seleksipagihoidon). Pitkäaikaisseurannassa seleksipagihoidon keston mediaani oli 30,5 kuukautta ja enintään 103 kuukautta, ja turvallisuusprofiilin osoitettiin olevan samankaltainen kuin edellä kuvatussa kliinisessä avaintutkimuksessa havaittu turvallisuusprofiili.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V **luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.**

4.9 Yliannostus

Yksittäisiä yliannostustapauksia (enintään 3 200 mikrog.) on ilmoitettu aikuisilla. Ainoa ilmoitettu seuraus oli lievä, ohimenevä pahoinvointi. Yliannostustapauksessa on ryhdyttävä tarpeellisiin tukitoimiin. Dialyysi ei todennäköisesti tehoa, sillä seleksipagi ja sen aktiivinen metaboliitti sitoutuvat suuressa määrin proteiineihin.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Antitromboottiset lääkeaineet, aggregaation estäjät lukuun ottamatta hepariinia, ATC-koodi: B01AC27

Vaikutusmekanismi

Seleksipagi on selektiivinen IP-reseptorin agonisti, joka eroaa prostasykliinistä ja sen analogeista. Seleksipagi hydrolysoituu karboksyyliesteri- ja esteraasien välityksellä aktiiviseksi metaboliitiksi, joka on noin 37 kertaa tehokkaampi kuin seleksipagi. Seleksipagi ja sen aktiivinen metaboliitti ovat vahva-affiniteettisia IP-reseptorin agonisteja, jotka sitoutuvat hyvin selektiivisesti IP-reseptoriin ja heikommin muihin prostanoidireseptoreihin (EP₁–EP₄, DP, FP ja TP). Selektiivisyys EP₁-, EP₃-, FP- ja TP-reseptoreja vastaan on tärkeää, sillä näitä tarkoin kuvattuja supistavia reseptoreja esiintyy ruoansulatuskanavassa ja verisuonissa. Selektiivisyys EP₂-, EP₄- ja DP₁-reseptoreja vastaan on tärkeää, sillä nämä reseptorit välittävät immuunijärjestelmän toimintaa lamaavia vaikutuksia.

Seleksipagin ja sen aktiivisen metaboliitin aiheuttama IP-reseptoristimulaatio johtaa vasodilatoiviin, proliferaatiota estäviin ja antifibroottisiin vaikutuksiin. Seleksipagi estää sydämen ja keuhkojen uudelleenmuotoutumista rotan PAH-mallissa ja pienentää keuhko- ja ääreisverisuonten painetta suhteessa annokseen. Tämä viittaa siihen, että ääreisverisuonten vasodilataatio kuvaa valmisteen farmakodynaamista tehoa keuhkoissa. Seleksipagi ei aiheuta IP-reseptorien desensitisaatiota *in vitro* eikä johda takyfylaksiin rottamallissa.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Sydämen elektrofysiologia

Terveillä aikuisilla henkilöillä tehdyssä perusteellisessa QT- tutkimuksessa toistuvat 800 mikrog. ja 1 600 mikrog. x 2 seleksipagiannokset eivät vaikuttaneet sydämen repolarisaatioon (QT_c-aika) eivätkä johtumiseen (PR- ja QRS-ajat) ja nopeuttivat lievästi syketiheyttä (lumekorjattu, lähtötasoarvon suhteen korjattu sykkeen nopeutuminen 6–7 lyöntiä/min 1,5–3 h kuluttua 800 mikrog. seleksipagi-annoksesta ja 9–10 lyöntiä/min vastaavan ajan kuluttua 1 600 mikrog. seleksipagiannoksesta).

Hyttymistekijät

Vaiheiden 1 ja 2 tutkimuksissa todettiin, että von Willebrand -tekijän (vWF) pitoisuudet plasmassa pienenevät hieman seleksipagia saaneilla; vWF-pitoisuudet pysyivät normaalialueen alarajan yläpuolella.

Keuhkojen hemodynamiikka

Vaiheen 2 kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa arvioitiin hemodynamiikan muuttujia 17 hoitoviikon jälkeen aikuisilla PAH-potilailla, joiden WHO:n toimintakykyluokka oli II–III ja jotka saivat samanaikaisesti endoteliinireseptoriantagonistihoitoa ja/tai PDE-5:n estäjiä. Kun seleksipagiannos titrattiin yksilöllisesti siedettyyn annokseen (annosta suurennettiin 200 mikrog. x 2 kerrallaan enimmäisannokseen 800 mikrog. x 2; N = 33), keuhkojen verisuonivastuksen keskiarvo pieneni tilastollisesti merkitsevästi 30,3 % (95 %:n luottamusväli [lv] -44,7 %, -12,2 %; p = 0,0045) ja sydämindeksi (cardiac index) suureni (hoitovaikutuksen keskiarvo) 0,48 l/min/m² (95 %:n lv 0,13, 0,83) verrattuna lumehoitoon (N = 10).

Kliininen teho ja turvallisuus

Teho aikuisilla PAH-potilailla (GRIPHON)

Seleksipagin vaikutus keuhkovaltimoiden verenpainetaudin etenemiseen todettiin pitkäkestoisessa (altistuksen enimmäiskesto noin 4,2 v), kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa, rinnakkaisryhmissä toteutetussa, tapahtumien määrään perustuvassa vaiheen 3 monikeskustutkimuksessa (GRIPHON), johon osallistuneilla 1 156 potilaalla oli oireinen (WHO:n toimintakykyluokat I–IV) keuhkovaltimoiden verenpainetauti.

Potilaat satunnaistettiin saamaan joko lumetta (N = 582) tai seleksipagia (N = 574) kahdesti vuorokaudessa. Annosta suurennettiin viikon välein 200 mikrog. x 2 kerrallaan yksilöllisen ylläpitoannoksen määrittämiseksi (200–1 600 mikrog. x 2).

Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli aika ensimmäiseen sairastavuus- tai kuolleisuustapahtumaan hoidon loppuun mennessä; tämä määriteltiin seuraavien yhdistelmäksi: kuolema (kaikki syyt), tai PAH:sta johtuva sairaalahoito, tai PAH:n etenemisestä johtuva keuhkonsiirron tai pallokatetrilla tehtävän eteisseptostomian tarve, tai parenteraalisen prostanoidihoidon tai pitkäkestoisen happihoidon aloitus, tai muu taudin etenemistapahtuma, jonka vahvistettiin (potilailla, joiden WHO:n toimintakykyluokka lähtötilanteessa II tai III) 6 minuutin kävelytestin (6MWD) tuloksen huononemisella lähtötilanteesta (≥ 15 %) sekä WHO:n toimintakykyluokan huononemisella tai (potilailla, joiden WHO:n toimintakykyluokka lähtötilanteessa III tai IV) 6MWD-kokeen tuloksen huononemisella lähtötilanteesta (≥ 15 %) sekä tarpeella ottaa käyttöön lisää PAH:n spesifisiä hoitoja.

Riippumaton arviointitoimikunta vahvisti kaikki tapahtumat, hoitoryhmän suhteen sokkoutetusti.

Potilaat olivat keskimäärin 48,1 vuotiaita (vaihteluväli 18–80 vuotta). Valtaosa tutkittavista oli valkoihoisia (65,0 %) ja naisia (79,8 %). 17,9 % potilaista oli ≥ 65 -vuotiaita ja 1,1 % ≥ 75 -vuotiaita. Lähtötilanteessa noin 1 % kuului WHO:n toimintakykyluokkaan I, 46 % luokkaan II, 53 % luokkaan III ja 1 % luokkaan IV.

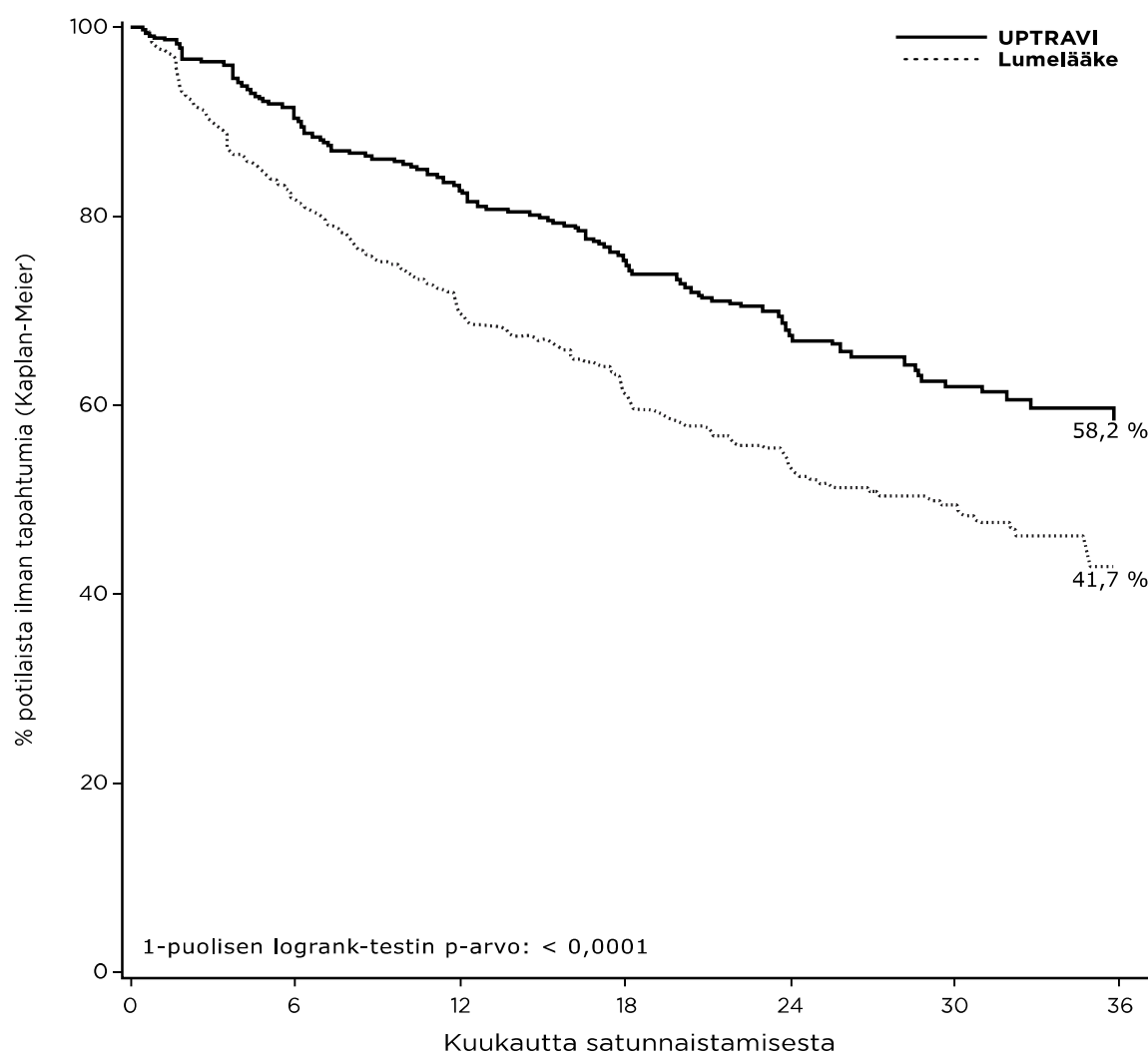
Yleisin etiologia tutkimuspopulaatiossa oli idiopaattinen tai perinnöllinen PAH (58 %). Seuraavaksi yleisimpiä olivat sidekudostaudista johtuva PAH (29 %), yksinkertaiseen korjattuun synnynnäiseen sydänvikaan liittyvä PAH (10 %) ja muihin syihin liittyvä PAH (lääkkeet, huumeet ja toksiinit [2 %] ja HIV [1 %]).

Valtaosa mukaan otetuista potilaista (80 %) sai lähtötilanteessa vakaa-annoksista PAH-spesifistä hoitoa: joko endoteliinireseptoriantagonistia (15 %) tai PDE-5:n estäjää (32 %) tai sekä endoteliinireseptoriantagonistia että PDE-5:n estäjää (33 %).

Kaksoissokkoutetun hoidon kokonaiskeston mediaani oli lumeryhmässä 63,7 viikkoa ja seleksipagiryhmässä 70,7 viikkoa. 23 % seleksipagia saaneista potilaista saavutti 200–400 mikrog. ylläpitoannokset, 31 % saavutti 600–1 000 mikrog. ylläpitoannokset, ja 43 % saavutti 1 200–1 600 mikrog. ylläpitoannokset.

Seleksipagihoidon annoksilla 200–1 600 mikrog. x 2 pienensi sairastavuus- ja kuolleisuustapahtumien riskiä 40 % (riskisuhde [HR] 0,60; 99 %:n lv 0,46, 0,78; 1-suuntainen log-rank p-arvo < 0,0001) 7 päivään asti viimeisen annoksen jälkeen verrattuna lumeeseen (kuva 1). Seleksipagin hyöty johtui lähinnä keuhkovaltimoiden verenpainetaudista johtuvien sairaalahoitojen vähenemisestä ja muiden taudin etenemistapahtumien vähenemisestä (taulukko 1).

Kuva 1 Kaplan–Meier-estimaatit ensimmäisestä sairastavuus-kuolleisuustapahtumasta



Uptravia saaneet potilaat:

potilaat riskissä	574	455	361	246	171	101	40
-------------------	-----	-----	-----	-----	-----	-----	----

Lumelääkettä saaneet potilaat:

potilaat riskissä	582	433	347	220	149	88	28
-------------------	-----	-----	-----	-----	-----	----	----

Taulukko 1 Päätetapahtumien yhteenveto

Päätetapahtumat ja tilastot	Potilaita, joilla tapahtuma		Hoitojen vertailu: seleksipagi vs. lume			
	Lume (N=582)	Seleksi-pagi (N=574)	Absoluut-tisen riskin pienentyminen	Suhteellisen riskin pienentyminen (99 %:n lv)	riskisuhde (99 %:n lv)	p-arvo
Sairastavuus-kuolleisuus-tapahtuma ^a	58,3 %	41,8 %	16,5 %	40 % (22 %; 54 %)	0,60 (0,46; 0,78)	< 0,0001
PAH:sta johtuva sairaalahoito ^b n (%)	109 (18,7 %)	78 (13,6 %)	5,1 %	33 % (2 %; 54 %)	0,67 (0,46; 0,98)	0,04
Taudin eteneminen ^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. prostanoidi-hoidon aloitus tai happihoito^{b,c} n (%)	15 (2,6 %)	11 (1,9 %)	0,7 %	32 % (-90 %; 76 %)	0,68 (0,24; 1,90)	0,53
Kuolema viimeistään 7 päivän kuluttua hoidon päättymisestä^d n (%)	37 (6,4 %)	46 (8,0 %)	-1,7 %	-17 % (-107 %; 34 %)	1,17 (0,66; 2,07)	0,77
Kuolema tutkimuksen loppuun mennessä^d n (%)	105 (18,0 %)	100 (17,4 %)	0,6 %	3 % (-39 %; 32 %)	0,97 (0,68; 1,39)	0,42

lv = luottamusväli; HR = riskisuhde; i.v. = laskimoon; PAH = keuhkovaltimoiden verenpainetauti, pulmonaaliarteria-hypertensio; s.c. = ihon alle.

^a Potilaita, joilla tapahtuma 36 kuukauteen mennessä (%) = $100 \times (1 - \text{Kaplan-Meier-estimaatti})$; riskisuhde estimoitu Coxin suhteellisen riskin mallilla; stratifioimaton, yksisuuntainen log-rank p-arvo

^b Potilaita, joilla ensisijaiseen päätetapahtumaan kuuluva tapahtuma viimeistään 7 päivän kuluttua hoidon päättymisestä (%); riskisuhde estimoitu Aalen-Johansenin menetelmällä; 2-suuntainen p-arvo Grayn testillä

^c Mukana "Keuhkonsiirron tai eteisseptostomian tarve" (1 potilas seleksipagiryhmässä ja 2 lumeryhmässä)

^d Potilaita, joilla tapahtuma viimeistään 7 päivän kuluttua hoidon päättymisestä tai tutkimuksen loppuun mennessä (%); riskisuhde estimoitu Coxin suhteellisen riskin mallilla; stratifioimaton, yksisuuntainen log-rank p-arvo

Matemaattisen mallinnuksen avulla selvitettiin tarkemmin, miksi kuolemien määrä oli numeerisesti lisääntynyt hoidon päättyessä ja 7 päivää sen jälkeen, kun taas tutkimuksen loppuessa kuolemien määrä ei ollut lisääntynyt. Kyseisen mallinnuksen mukaan kuolemantapausten määrän epäjohtonmukaisuus vastaa oletusta hoidon neutraalista vaikutuksesta PAH-kuolleisuuteen ja ei-fataaleja tapahtumia vähentävästä vaikutuksesta.

Seleksipagin havaittu vaikutus ensisijaiseen päätetapahtumaan verrattuna lumeeseen oli johdonmukainen erilaisilla yksilöllisillä ylläpitoannoksilla, osoitettuna riskisuhdeilla kolmessa ennalta määritellyssä ryhmässä (0,60 annosryhmässä 200–400 mikrog. x 2; 0,53 annosryhmässä 600–1 000 mikrog. x 2; ja 0,64 annosryhmässä 1 200–1 600 mikrog. x 2), joka oli linjassa hoidon kokonaisvaikutuksen kanssa (0,60).

Seleksipagin teho ensisijaiseen päätetapahtumaan oli johdonmukainen eri alaryhmissä (ikä, sukupuoli, etninen tausta, etiologia, maantieteellinen alue, WHO:n toimintakykyluokka) ja sekä monoterapiana käytettäessä että yhdessä joko endoteliinireseptoriantagonistin tai PDE-5:n estäjän käytettäessä että kolmoishoitona endoteliinireseptoriantagonistin ja PDE-5:n estäjän kanssa käytettäessä.

Toissijaisena päätetapahtumana oli aika PAH:iin liittyvään kuolemaan tai sairaalahoitoon. Tähän päätetapahtumaan kuuluvan tapahtuman riski pieneni seleksipagia saaneilla 30 % verrattuna lumeryhmään (HR 0,70, 99 %:n lv 0,50, 0,98; yksisuuntainen log-rank p-arvo = 0,0031). Seleksipagiryhmässä 28,9 %:lla potilaista oli tapahtuma 36 kuukauteen mennessä; lumeryhmässä vastaava osuus oli 41,3 %, ja absoluuttinen riski pieneni 12,4 %.

Niiden potilaiden määrä, joiden ensimmäinen tapahtuma oli PAH:ista johtuva kuolema tai sairaalahoito hoidon päättymiseen mennessä, oli seleksipagiryhmässä 102 (17,8 %) ja lumeryhmässä 137 (23,5 %). Seleksipagiryhmässä 16 potilasta (2,8 %) kuoli PAH:n vuoksi (pätetapahtuman komponenttina); lumeryhmässä vastaava määrä oli 14 (2,4 %). PAH:ista johtuvia sairaalahoitoja todettiin seleksipagiryhmässä 86 potilaalla (15,0 %) ja lumeryhmässä 123 potilaalla (21,1 %). Seleksipagi pienensi PAH-sta johtuvan sairaalahoidon riskiä ensimmäisenä päätetapahtumana verrattuna lumeeseen (HR 0,67, 99 %:n lv 0,46: 0,98; yksisuuntainen log-rank p-arvo = 0,04).

Kuolemantapausten kokonaismäärä (kaikki syyt) tutkimuksen loppuun mennessä oli seleksipagiryhmässä 100 (17,4 %) ja lumeryhmässä 105 (18,0 %) (HR 0,97, 99 %:n lv 0,68, 1,39). PAH:ista johtuvien kuolemantapausten määrä tutkimuksen loppuun mennessä oli seleksipagiryhmässä 70 (12,2 %) ja lumeryhmässä 83 (14,3 %).

Oireenmukaiset päätetapahtumat

Suorituskyky oli toissijainen päätetapahtuma. 6MWD:n mediaani oli lähtötilanteessa seleksipagiryhmässä 376 m (vaihteluväli: 90–482 m) ja lumeryhmässä 369 m (vaihteluväli: 50–515 m). Seleksipagihoidon lumekorjatun vaikutuksen mediaani 6MWD:ssä oli 12 m (99 %:n lv 1, 24 m; yksisuuntainen p-arvo = 0,0027) jäännöspitoisuuksien ("at trough"; eli noin 12 tunnin kuluttua annoksesta) kohdalla, viikolla 26 mitattuina. Potilailla, joilla ei ollut muuta samanaikaista PAH-spesifistä hoitoa, jäännöspitoisuuksien kohdalla mitattu, lumekorjattu hoitovaikutus oli 34 m (99 %:n lv 10, 63 m).

Elämänlaatua arvioitiin GRIPHON-tutkimuksen potilaspopulaation osajoukossa CAMPHOR-kyselyllä (Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review). Viikkoon 26 mennessä ei todettu merkitsevää hoitovaikutusta verrattuna lähtötilanteeseen.

PAH:n pitkäaikaistiedot

Avaintutkimukseen (GRIPHON) mukaan otetut potilaat soveltuivat osallistumaan pitkäkestoiseen avoimeen jatkotutkimukseen. GRIPHON-tutkimuksessa yhteensä 574 potilasta sai seleksipagihoidoa, ja näistä 330 potilasta jatkoi seleksipagihoidoa avoimessa jatkotutkimuksessa. Seurannan keston mediaani oli 4,5 vuotta ja seleksipagialistuksen keston mediaani oli 3 vuotta. Seurannan aikana 28,4 %:lle potilaista lisättiin seleksipagihoidon vähintään yksi muu PAH:n hoitoon käytettävä lääkevalmiste. Kaikilla 574 potilaalla suurin osa hoidolle altistumisesta (86,3 %) kumuloitui ilman uuden lääkevalmisteen lisäämistä PAH:n hoitoon. Näiden 574 potilaan Kaplan–Meierin estimaatit elossaolosta GRIPHON-tutkimuksessa ja jatkotutkimuksessa olivat 1 vuoden kohdalla 92 %, 2 vuoden kohdalla 85 %, 5 vuoden kohdalla 71 % ja 7 vuoden kohdalla 63 %. Avaintutkimuksen lähtötilanteessa 273 potilaan WHO:n toimintakykyluokka oli II, ja näiden potilaiden elossaolo oli 1 vuoden kohdalla 97 %, 2 vuoden kohdalla 91 %, 5 vuoden kohdalla 80 % ja 7 vuoden kohdalla 70 %; lähtötilanteessa 294 potilaan WHO:n toimintakykyluokka oli III, ja näiden potilaiden elossaolo oli 1 vuoden kohdalla 88 %, 2 vuoden kohdalla 80 %, 5 vuoden kohdalla 62 % ja 7 vuoden kohdalla 56 %. Koska lisälääkitys PAH:n hoitoon aloitettiin pienelle osalle potilaista eikä jatkotutkimuksessa ollut vertailuryhmää, seleksipagin hyötyä elossaolon suhteen ei voida varmistaa näiden tietojen perusteella.

Alkuvaiheen kolmoisyhdistelmähoito seleksipagilla, masitentaanilla ja tadalafiililla

PAH-diagnoosin äskettäin saaneilla potilailla

Kaksoissokkoutetussa lumekontrolloidussa tutkimuksessa yhteensä 247 PAH-diagnoosin äskettäin saanutta potilasta satunnaistettiin, jotta alkuvaiheen kolmoishoidon (seleksipagi, masitentaani ja tadalafiili) (N = 123) ja alkuvaiheen kaksoishoidon (lumelääke, masitentaani ja tadalafiili) (N = 124) hoitovaikutusta voitiin verrata keskenään.

Ensisijaisessa päätetapahtumassa, joka oli keuhkovastuksen muutos lähtötilanteesta viikon 26 aikapisteessä, ei todettu tilastollisesti merkitsevää eroa ryhmien välillä, mutta kummassakin hoitoryhmässä todettiin paranemista lähtötilanteesta (suhteellinen vähenemä 54 % alkuvaiheen kolmoishoidon ryhmässä vs 52 % alkuvaiheen kaksoishoidon ryhmässä).

Kahden vuoden (mediaani) seurannassa kolmoishoidon ryhmässä kuoli 4 potilasta (3,4 %) ja kaksoishoidon ryhmässä kuoli 12 potilasta (9,4 %).

Pediatriset potilaat

Väliaik tiedot tehosta ja turvallisuudesta pediatriisilla PAH-potilailla (SALTO)

Tehoa ja turvallisuutta iältään ≥ 2 – < 18 -vuotiailla pediatriisilla PAH-potilailla arvioitiin deskriptiivisesti satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa, rinnakkaisryhmillä tehdyssä vaiheen 3 monikeskustutkimuksessa (SALTO). Yhteensä 138 potilasta satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan joko seleksipagia (N = 69) tai lumehoitoa (N = 69) kahdesti vuorokaudessa.

Seleksipagiannokset 100, 150 tai 200 mikrogrammaa suurennettiin titraamalla 800, 1 200 tai 1 600 mikrogrammaan kahdesti vuorokaudessa painoluokan ja siedettävyyden perusteella (ks. kohta 5.2). Välianalyysi tehtiin, kun 92 potilasta oli saanut hoitoa 24 viikkoa.

Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli ensimmäiseen CEC-toimikunnan (Clinical Events Committee) enintään 7 päivää viimeisen tutkimuslääkeannoksen jälkeen vahvistamaan sairauden etenemiseen kulunut aika. Toissijaisia ja eksploraatiivisia päätetapahtumia olivat turvallisuus ja siedettävyyden muutos 6MWD-kokeessa, WHO:n toimintakykyluokassa ja B-tyypin natriureettista N-terminaalista propeptidiä (NT-proBNP) koskevissa tiedoissa, kaikukardiografiassa, fyysisessä aktiivisuudessa ja elämänlaatua koskevissa mittareissa.

Hoidon keston mediaani oli 50 viikkoa, ja noin 50 % potilaista sai hoitoa 12 kuukauden ajan. Valtaosalla potilaista oli idiopaattinen PAH (55,8 %), runkohoitona yhdistelmähoito (74,6 %) ja WHO:n toimintakykyluokka II (76,8 %). Keskimääräinen ikä oli 11,8 vuotta (vaihteluväli 3–18 vuotta).

CEC-toimikunnan vahvistamia sairauden etenemistä koskevia tapahtumia raportoitiin 16 (23,2 %) potilaalla seleksipagiryhmässä ja 11 (15,9 %) potilaalla lumeryhmässä.

Raportoitujen haittatapahtumien luonne oli yhdenmukainen seleksipagin tunnetun turvallisuusprofiilin kanssa (tyypillisiä pääasiassa prostasykliinityypiset liittyvät haittavaikutukset, ks. kohta 4.8) ja PAH-potilaspopulaatiolla oletettujen tapahtumien, mukaan lukien PAH:n etenemiseen liittyvien haittatapahtumien, kanssa. Titrausjakson aikana oksentelua raportoitiin haittavaikutuksena yleisemmin (19:llä [27,5 %] seleksipagiryhmässä ja 5:llä [7,2 %] lumeryhmässä) kuin aikuisilla (ks. kohta 4.8). PAH:n eteneminen oli yleisimmin raportoitu vakava haittatapahtuma (8 [11,6 %] potilaalla seleksipagiryhmässä verrattuna 4:ään [5,8 %] lumeryhmässä). Mistä tahansa syystä aiheutuneiden kuolemien kokonaislukumäärä oli 7 (10,1 %) seleksipagiryhmässä ja 5 (7,2 %) lumeryhmässä. Näistä 5 (7,2 %) tapahtui seleksipagihoidon aikana ja 3 (4,3 %) lumehoidon aikana. Yhtä lukuun ottamatta kaikki kuolemat liittyivät PAH:iin.

5.2 Farmakokinetiikka

Seleksipagin ja sen aktiivisen metaboliitin farmakokinetiikkaa on arvioitu pääasiassa terveillä henkilöillä. Seleksipagin ja sen aktiivisen metaboliitin farmakokinetiikka oli sekä kerta-annoksen että toistuvien annosten jälkeen suhteessa annokseen, kun arvioinnissa käytettiin enintään 800 mikrog. kerta-annoksia ja enintään 1 800 mikrog. x 2 toistuvia annoksia. Toistuvan annostelun jälkeen seleksipagin ja sen aktiivisen metaboliitin vakaa tila saavutettiin 3 päivässä. Toistuvan annostelun jälkeen kanta-aine ja aktiivinen metaboliitti eivät kumuloituneet plasmassa.

Terveillä henkilöillä tutkittavien välinen vaihtelu altistuksessa (area under the curve (AUC)-ala annosvälin aikana) seleksipagilla vaihteli vakaassa tilassa 43 % ja vastaava altistus aktiiviselle metaboliitille 39 %. Saman tutkittavan altistusarvojen vaihtelu oli seleksipagin kohdalla 24 % ja aktiivisen metaboliitin kohdalla 19 %.

Vakaan tilan altistus seleksipagille ja aktiiviselle metaboliitille oli samaa luokkaa sekä PAH-potilailla että terveillä henkilöillä. Seleksipagin ja aktiivisen metaboliitin farmakokinetiikka PAH-potilailla ei riippunut taudin vaikeusasteesta eikä muuttunut ajan mittaan.

Imeytyminen

Seleksipagi imeytyy nopeasti ja hydrolysoituu karboksyyliesteri- ja esteraasien välityksellä aktiiviseksi metaboliitiksi.

Peroraalisen annon jälkeen suurimmat havaitut plasman seleksipagipitoisuudet saavutetaan 1–3 tunnissa ja suurimmat havaitut aktiivisen metaboliitin pitoisuudet plasmassa 3–4 tunnissa.

Seleksipagin absoluuttinen biologinen hyötyosuus on ihmisellä noin 49 %. Tämä johtuu todennäköisimmin seleksipagin ensikierron metaboliasta, sillä valmisteen anto suun kautta tuottaa samankaltaiset aktiivisen metaboliitin pitoisuudet plasmassa kuin saman annoksen anto laskimoon.

Ruoan yhteydessä 400 mikrog. seleksipagin kerta-annoksen tuottama altistus suureni 10 % valkoihoisilla ja pieneni 15 % japanilaisilla, kun taas altistus aktiiviselle metaboliitille pieneni 27 % (valkoihoiset) ja 12 % (japanilaiset). Lääkkeen ottaminen tyhjään mahaan suurensi haittatapahtumista ilmoittaneiden tutkittavien määrää verrattuna tilanteeseen, jossa lääke otettiin ruoan kanssa.

Jakautuminen

Seleksipagi ja sen aktiivinen metaboliitti sitoutuvat voimakkaasti plasman proteiineihin (noin 99 % kokonaismäärästä; yhtä runsaasti albumiiniin ja happamaan alfa-1-glykoproteiiniin). Seleksipagin vakaan tilan jakautumistilavuus on 11,7 l.

Biotransformaatio

Seleksipagi hydrolysoituu aktiiviseksi metaboliitiksi maksassa ja suolessa karboksyyliesteriaseen välityksellä. Lähinnä CYP2C8:n ja vähäisemmässä määrin myös CYP3A4:n katalysoima oksidatiivinen metabolia johtaa hydroksylaatio- ja dealkylaatiotuotteiden muodostukseen. UGT1A3 ja UGT2B7 osallistuvat aktiivisen metaboliitin glukuronidaatioon. Aktiivista metaboliittia lukuun ottamatta minkään ihmisplasmassa kiertävän metaboliitin osuus kaikesta lääkemateriaalista ei ylitä 3 prosenttia. Suun kautta annettaessa altistus aktiiviselle metaboliitille on vakaassa tilassa noin 3–4 kertaa suurempaa kuin altistus kanta-aineelle sekä terveillä henkilöillä että PAH-potilailla.

Eliminaatio

Seleksipagi eliminoituu pääasiassa metaboloitumalla, ja sen terminaalisen puoliintumisajan keskiarvo on 0,8–2,5 h. Aktiivisen metaboliitin puoliintumisaika on 6,2–13,5 h. Seleksipagin kokonaispuhdistuma elimistöstä on 17,9 l/h. Terveillä henkilöillä lääke eliminoitui täysin 5 päivän kuluessa annosta, lähinnä ulosteeseen (93 % annetusta annoksesta); virtsaan erittyi 12 %.

Erityisryhmät

Sukupuolen, etnisen taustan, iän ja painon ei ole todettu vaikuttavan kliinisesti merkittävällä tavalla seleksipagin eikä sen aktiivisen metaboliitin farmakokinetiikkaan terveillä henkilöillä eikä PAH-potilailla.

Pediatriset potilaat

Seleksipagin farmakokinetiikkaa iältään ≥ 2 – < 18 -vuotiailla pediatriassa PAH-potilailla tutkittiin yhden hoitohaaran avoimessa vaiheen 2 tutkimuksessa (AC-065A203 [N = 62]) ja SALTO-tutkimuksessa (N = 36) (ks. kohta 5.1).

Pediatrisille potilaille annettiin seleksipagia aloitusannoksena 100 mikrogrammaa kahdesti vuorokaudessa (paino ≥ 9 kg – < 25 kg), 150 mikrogrammaa kahdesti vuorokaudessa (paino ≥ 25 kg – < 50 kg) ja 200 mikrogrammaa kahdesti vuorokaudessa (paino ≥ 50 kg). Annos suurennettiin titraamalla suurimpaan yksilöllisesti siedettyyn annokseen enintään 800 mikrogrammaan kahdesti vuorokaudessa (paino ≥ 9 kg – < 25 kg), 1 200 mikrogrammaan kahdesti vuorokaudessa (paino ≥ 25 kg – < 50 kg) ja 1 600 mikrogrammaan kahdesti vuorokaudessa (paino ≥ 50 kg). Käytetyistä painonmukaisista hoito-ohjelmista saatu yhdistetty altistus seleksipagille ja sen aktiiviselle metaboliitille oli verrannollinen aikuisilla havaitun yhdistetyn altistuksen kanssa.

Munuaisten vajaatoiminta

Altistuksen seleksipagille ja sen aktiiviselle metaboliitille (maksimipitoisuus plasmassa ja pitoisuus-aikakäyrän alle jäävä AUC-pinta-ala) todettiin suurentuneen 1,4–1,7-kertaiseksi vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²).

Maksan vajaatoiminta

Lievää (Child–Pugh-luokka A) tai keskivaikeaa (Child–Pugh-luokka B) maksan vajaatoimintaa sairastavilla seleksipagialtistus oli 2 kertaa suurempi (luokka A) ja 4 kertaa suurempi (luokka B) kuin terveillä henkilöillä. Altistus aktiiviselle metaboliitille ei muuttunut juurikaan lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla ja kaksinkertaistui keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla. Vain kahdelle vaikeaa (Child–Pugh-luokka C) maksan vajaatoimintaa sairastavalle henkilölle annettiin seleksipagia. Näillä kahdella henkilöllä altistus seleksipagille ja sen aktiiviselle metaboliitille oli samaa luokkaa kuin henkilöillä, joilla oli keskivaikea (Child–Pugh-luokka B) maksan vajaatoiminta.

Maksan vajaatoimintaa sairastavilla tehdyn tutkimuksen perusteella tehdyn mallinnuksen ja simulaatiotietojen perusteella arvioidaan, että vakaan tilan seleksipagialtistus on keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child–Pugh-luokka B) sairastavilla kerran vuorokaudessa tapahtuvan annostelun jälkeen noin 2 kertaa suurempi kuin terveillä henkilöillä kahdesti vuorokaudessa tapahtuvan annostelun jälkeen. Vakaan tilan altistus aktiiviselle metaboliitille arvioidaan olevan näillä potilailla lääkettä kerran vuorokaudessa annosteltaessa samaa luokkaa kuin terveillä henkilöillä kahdesti vuorokaudessa tapahtuvan annostelun jälkeen. Vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child–Pugh-luokka C) sairastavilla todettiin, että ennustettu vakaan tilan altistus oli samaa luokkaa kuin keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla, kun lääke annosteltiin kerran vuorokaudessa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Jyrsijöillä tehdyissä toistuvaisannosten toksisuustutkimuksissa korostuneen farmakologisen vaikutuksen aiheuttama voimakas verenpaineen lasku aiheutti ohimeneviä kliinisiä löydöksiä ja vähensi syömistä ja painon nousua. Aikuisilla ja nuorilla koirilla suoli ja luu/luuydin todettiin seleksipagihoidon jälkeen tärkeimmiksi toksisuuden kohde-elimiksi. Nuorilla koirilla todettiin reisiluun ja/tai tibian epifyseaalisen kasvulevyn sulkeutumisen hidastumista. NOAEL-annostasoa eli annostasoa, joka ei aiheuttanut havaittuja haittavaikutuksia, ei määritetty. Nuorilla koirilla havaittiin sporadisesti suolentuppeumaa, joka johtui prostasykliinin kaltaisista vaikutuksista suolen motiliteettiin. IP-reseptoriin kohdistuvan tehon suhteen korjatut aktiivisen metaboliitin turvallisuusmarginaalit olivat 2-kertaiset (kokonaisaltistuksen perusteella) verrattuna ihmisen altistukseen hoitoannoksilla. Kyseistä löydöstä ei todettu hiirellä eikä rotalla tehdyissä toksisuustutkimuksissa. Koska koirien taipumus suolentuppeumaan on lajispesifinen, löydöksellä ei katsota olevan merkitystä aikuisille ihmisille.

Koiratutkimuksissa todettiin luun luutumisen lisääntymistä ja tähän liittyviä luuydinmuutoksia, minkä katsotaan johtuvan EP₄-reseptorien aktivaatiosta koirilla. Seleksipagi ja sen aktiivinen metaboliitti eivät aktivoi ihmisen EP₄-reseptoreja, joten vaikutus on lajispesifinen eikä sillä siis ole merkitystä ihmiselle.

Seleksipagi ja sen aktiivinen metaboliitti eivät ole genotoksisia perustuen genotoksisuustutkimusten tuottamaan kokonaisnäyttöön.

Kaksivuotisissa karsinogeenisuustutkimuksissa seleksipagi suurensi kilpirauhasadenoomien ilmentymistä hiirellä ja leydiginsoladenoomien ilmentymistä rotalla. Mekanismit ovat jyrsijöille spesifisiä. Kahden hoitovuoden jälkeen todettiin verkkokalvon arterioliinien kiemuraisuutta vain rotalla. Mekanistisesti ajatellen vaikutuksen katsotaan johtuvan elinikäisestä vasodilataatiosta ja tämän aiheuttamista muutoksista silmän hemodynamiikassa. Muita seleksipagin aiheuttamia histopatologisia löydöksiä on todettu vain silloin, kun on käytetty altistusta, joka ylittää suurimman ihmisille käytettävän annostuksen niin huomattavasti, että asialla on ihmiselle vain vähäinen merkitys.

Rotalla tehdyssä hedelmällisyystutkimuksessa todettiin kiimakierron pitenemistä ja paritteluun kuluvan ajan (päiviä) pitenemistä, kun altistus oli 173-kertaisesti terapeuttista altistusta suurempi (kokonaisaltistusten perusteella); annostasoa, jolla ei todettu vaikutuksia, oli 30 kertaa terapeuttista altistusta suurempi. Hedelmällisyysparametreissa ei tapahtunut muita muutoksia.

Seleksipagi ei ollut teratogeeninen rotalla eikä kanilla (altistus seleksipagille 13-kertainen ja altistus aktiiviselle metaboliitille 43-kertainen verrattuna terapeuttiseen altistukseen; luvut perustuvat

kokonaisaltistukseen). Mahdollisten IP-reseptoriin liittyvien lisääntymiseen kohdistuvien vaikutusten turvallisuusmarginaali hedelmällisyyden suhteen oli 20 ja turvallisuusmarginaali alkion- ja sikiönkehityksen suhteen rotalla 5 ja kanilla 1 (vapaan altistuksen perusteella), kun tiedot korjattiin reseptoriin kohdistuvan tehon erojen suhteen. Rotalla tehdyssä pre- ja postnataalista kehitystä koskeneessa tutkimuksessa seleksipagi ei aiheuttanut emon eikä poikasten lisääntymistoimintoihin kohdistuneita muutoksia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Mannitoli (E421)

Maissitärkkelys

Matalasubstituutioasteinen hydroksipropyyliselluloosa

Hydroksipropyyliselluloosa

Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste

Uptravi 100 mikrogrammaa kalvopäällysteinen tabletti

Hypromelloosi (E464)

Propyleeniglykoli (E1520)

Titaanidioksidi (E171)

Keltainen rautaoksidi (E172)

Musta rautaoksidi (E172)

Karnaubavaha

Talkki

Uptravi 200 mikrogrammaa kalvopäällysteinen tabletti

Hypromelloosi (E464)

Propyleeniglykoli (E1520)

Titaanidioksidi (E171)

Keltainen rautaoksidi (E172)

Karnaubavaha

Uptravi 400 mikrogrammaa kalvopäällysteinen tabletti

Hypromelloosi (E464)

Propyleeniglykoli (E1520)

Titaanidioksidi (E171)

Punainen rautaoksidi (E172)

Karnaubavaha

Uptravi 600 mikrogrammaa kalvopäällysteinen tabletti

Hypromelloosi (E464)

Propyleeniglykoli (E1520)

Titaanidioksidi (E171)

Punainen rautaoksidi (E172)

Musta rautaoksidi (E172)

Karnaubavaha

Uptravi 800 mikrogrammaa kalvopäällysteinen tabletti

Hypromelloosi (E464)

Propyleeniglykoli (E1520)

Titaanidioksidi (E171)

Keltainen rautaoksidi (E172)

Musta rautaoksidi (E172)

Karnaubavaha

Uptravi 1 000 mikrogrammaa kalvopäällysteinen tabletti

Hypromelloosi (E464)

Propyleeniglykoli (E1520)

Titaanidioksidi (E171)

Punainen rautaoksidi (E172)

Keltainen rautaoksidi (E172)

Karnaubavaha

Uptravi 1 200 mikrogrammaa kalvopäällysteinen tabletti

Hypromelloosi (E464)

Propyleeniglykoli (E1520)

Titaanidioksidi (E171)

Musta rautaoksidi (E172)

Punainen rautaoksidi (E172)

Karnaubavaha

Uptravi 1 400 mikrogrammaa kalvopäällysteinen tabletti

Hypromelloosi (E464)

Propyleeniglykoli (E1520)

Titaanidioksidi (E171)

Keltainen rautaoksidi (E172)

Karnaubavaha

Uptravi 1 600 mikrogrammaa kalvopäällysteinen tabletti

Hypromelloosi (E464)

Propyleeniglykoli (E1520)

Titaanidioksidi (E171)

Musta rautaoksidi (E172)

Punainen rautaoksidi (E172)

Keltainen rautaoksidi (E172)

Karnaubavaha

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

Läpipainopakkaus: 4 vuotta.

Avaamaton purkki: 18 kuukautta. Avattu purkki: 3 kuukautta tai viimeiseen käyttöpäivämäärään saakka (sen mukaan, kumpi näistä määräajoista umpeutuu ensin).

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Uptravi 100 mikrogrammaa kalvopäällysteinen tabletti

Suurtiheyspolyeteenipurkki (HDPE); purkissa on kierreturvasuljin, jonka korkissa on kuivatusaineena 1 g:n silikakapseli, sekä kuumasaumattu sinetti.

Kotelo, jossa 60 kalvopäällysteistä tablettia (purkit).

Kotelo, jossa 140 kalvopäällysteistä tablettia (titrauspakkaus, purkit).

Uptravi 200 mikrogrammaa kalvopäällysteinen tabletti

Polyamidi / alumiini / HDPE / PE, johon upotettu kuivatusainetta / HDPE-läpipainopakkaus, sinetöity alumiinifoliolla.

Yksi läpipainoliuskas sisältää 10 kalvopäällysteistä tablettia.

Kotelo, jossa 10 tai 60 kalvopäällysteistä tablettia (1 tai 6 läpipainoliuskas).

Kotelo, jossa 60 tai 140 kalvopäällysteistä tablettia (titrauspakkaukset, 6 tai 14 läpipainoliuskas).

Uptravi 400 mikrogrammaa, 600 mikrogrammaa, 800 mikrogrammaa, 1 000 mikrogrammaa, 1 200 mikrogrammaa, 1 400 mikrogrammaa ja 1 600 mikrogrammaa, kalvopäällysteinen tabletti

Polyamidi / alumiini / HDPE / PE, johon upotettu kuivatusainetta / HDPE-läpipainopakkaus, sinetöity alumiinifoliolla.

Yksi läpipainoliuskas sisältää 10 kalvopäällysteistä tablettia.

Kotelo, jossa 60 kalvopäällysteistä tablettia (6 läpipainoliuskas).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 12. toukokuuta 2016
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 14. joulukuuta 2020

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <https://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määriteltä Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

• Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi

Myyntiluvan haltijan on sovittava valvotun jakelujärjestelmän sisällöstä ja muodosta kansallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa ennen Upravi-valmisteen tuloa markkinoille kussakin jäsenvaltiossa.

Valvotun jakelujärjestelmän tarkoituksena on helpottaa lääkkeen määrääjien tunnistamista ja tarjota heille asianmukaista tietoa Upravi-valmisteen turvallisesta ja tehokkaasta käytöstä sekä työkaluja riskin minimointiin, erityisesti liittyen mahdolliseen lääkitysvirheriskiin. Valvottuun jakelujärjestelmään on kuuluttava kolme pääaluetta, jotka sisällytetään kuhunkin järjestelmään kaikissa jäsenvaltioissa. Näitä ovat:

- Kaikkien Upravi-valmistetta määrävien lääkärien tunnistaminen ja luettelon ylläpito
- Tietopakettien jakelu kaikille tunnistetuille valmistetta määrävälle lääkäreille erityisesti lääkitysvirheriskin minimoimiseksi

- Sen seuraaminen, että lääkärit vastaanottavat tietopaketit.

Myyntiluvan haltija varmistaa, että jokaisessa jäsenvaltiossa, jossa Uptravi-valmistetta markkinoidaan, kaikki Uptravi-valmistetta odotettavasti määräävät ja/tai toimittavat terveydenhuollon ammattilaiset saavat lääkkeen määrääjille suunnatun paketin. Paketti sisältää seuraavaa:

- Uptravi-valmisteen valmisteyhteenveto
- Terveydenhuoltohenkilöstölle suunnattu saatekirje
- Terveydenhuoltohenkilöstölle suunnattu A4-kokoinen laminoitu titrausopas (titrausoppaat)
- Potilaalle suunnattu titrausopas (titrausoppaat)
- Pakkausseloste.

Terveydenhuoltohenkilöstölle suunnatussa saatekirjeessä on kerrottava, että koulutusmateriaalin tarkoituksena on pienentää lääkitysvirheriskiä, joka johtuu saatavilla olevista useista tableteista ja annosvahvuuksista. Saatekirjeessä on myös oltava luettelo lääkkeen määrääjille suunnatun paketin sisällöstä.

Seleksipagin aloitusannoksia 100 mikrogrammaa ja 200 mikrogrammaa koskevien terveydenhuoltohenkilöstölle suunnattujen A4-kokoisten laminoitujen titrausoppaiden tarkoituksena on pienentää Uptravi-hoidon alun titrausvaiheesta johtuvaa lääkitysvirheriskiä, ja siinä on selitettävä seuraavat keskeiset osat:

- Valmisteen annostelu ja titraaminen
- Siirtyminen ylläpitoannokseen (titrausvaihe)
- Odotettavissa olevat haittavaikutukset ja niiden hallinta titrausvaiheessa
- Kehotus ja ohjeistus terveydenhuoltohenkilöstölle selkeästä kommunikaatiosta potilaan kanssa ensimmäisellä käynnillä sekä kehoitus ottaa vastuulleen yhteydenpito potilaan kanssa titrausvaiheen aikana siten, että terveydenhuoltohenkilön ja potilaan välinen kommunikaatio helpottuu (tarve ottaa yhteys ja varata puhelinaika).

Saatavana on seleksipagin aloitusannoksia 100 mikrogrammaa ja 200 mikrogrammaa koskevat potilaalle suunnatut titrausoppaat. Potilaalle suunnatun titrausoppaan, jota terveydenhuoltohenkilöstö käyttää keskustellessaan potilaan kanssa, on sisällettävä seuraavat keskeiset osat:

- Maallikkokielineen versio terveydenhuoltohenkilöstölle suunnatusta A4-kokoisesta laminoidusta titrausoppaasta
- Päiväkirja Uptravi-valmisteen käytön helpottamiseen ja muistutukseksi potilaille (esim. yhteydenotosta lääkäriin) sekä otettujen tablettien kirjaamiseen
- Tietoa Uptravi-valmisteen turvallisesta ja tehokkaasta käytöstä maallikkokielellä.

Seleksipagin aloitusannoksia 100 mikrogrammaa ja 200 mikrogrammaa koskeva potilaalle suunnattu titrausopas ja pakkausseloste on annettava potilaalle opastuksen jälkeen. Potilas saa titrausoppaan ja pakkausselosteen Uptravi-titrauspakkauksessa.

LIITE III
MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS – TITRAUSPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Uptravi 100 mikrogrammaa kalvopäällysteinen tabletti
seleksipagi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 100 mikrogrammaa seleksipagia.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kalvopäällysteinen tabletti

Titrauspakkaus
140 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ei saa jakaa eikä murskata.
Lue pakkausseloste ja titrausopas ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP
Käytä 3 kuukauden kuluessa purkin avaamisesta.

Avattu, pvm:

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN****11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/15/1083/013

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Uptravi 100 mikrogrammaa

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Uptravi 100 mikrogrammaa kalvopäällysteinen tabletti
seleksipagi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 100 mikrogrammaa seleksipagia.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kalvopäällysteinen tabletti

60 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ei saa jakaa eikä murskata.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP
Käytä 3 kuukauden kuluessa purkin avaamisesta.

Avattu, pvm:

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN
--

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE
--

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/15/1083/012

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU
--

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Uptravi 100 mikrogrammaa

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI
--

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

PC
SN
NN

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**PURKIN ETIKETTI****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Uptravi 100 mikrogrammaa kalvopäällysteinen tabletti
seleksipagi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 100 mikrogrammaa seleksipagia.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kalvopäällysteinen tabletti

60 kalvopäällysteistä tablettia

140 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ei saa jakaa eikä murskata.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP
Käytä 3 kuukauden kuluessa purkin avaamisesta.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS – TITRAUSPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Uptravi 200 mikrogrammaa kalvopäällysteinen tabletti
seleksipagi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 200 mikrogrammaa seleksipagia.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kalvopäällysteinen tabletti

Titrauspakkaus

60 kalvopäällysteistä tablettia

140 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ei saa jakaa eikä murskata.

Lue pakkausseloste ja titrausopas ennen käyttöä.

Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Uptravi 200 mikrogrammaa

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Uptravi 200 mikrogrammaa kalvopäällysteinen tabletti
Uptravi 400 mikrogrammaa kalvopäällysteinen tabletti
Uptravi 600 mikrogrammaa kalvopäällysteinen tabletti
Uptravi 800 mikrogrammaa kalvopäällysteinen tabletti
Uptravi 1 000 mikrogrammaa kalvopäällysteinen tabletti
Uptravi 1 200 mikrogrammaa kalvopäällysteinen tabletti
Uptravi 1 400 mikrogrammaa kalvopäällysteinen tabletti
Uptravi 1 600 mikrogrammaa kalvopäällysteinen tabletti
seleksipagi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 200 mikrogrammaa seleksipagia.
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 400 mikrogrammaa seleksipagia.
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 600 mikrogrammaa seleksipagia.
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 800 mikrogrammaa seleksipagia.
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 1 000 mikrogrammaa seleksipagia.
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 1 200 mikrogrammaa seleksipagia.
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 1 400 mikrogrammaa seleksipagia.
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 1 600 mikrogrammaa seleksipagia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteinen tabletti

10 kalvopäällysteistä tablettia

60 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ei saa jakaa eikä murskata.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Uptravi 200 mikrogrammaa
Uptravi 400 mikrogrammaa
Uptravi 600 mikrogrammaa
Uptravi 800 mikrogrammaa
Uptravi 1 000 mikrogrammaa
Uptravi 1 200 mikrogrammaa
Uptravi 1 400 mikrogrammaa
Uptravi 1 600 mikrogrammaa

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Uptravi 200 mikrogrammaa tabletti
Uptravi 400 mikrogrammaa tabletti
Uptravi 600 mikrogrammaa tabletti
Uptravi 800 mikrogrammaa tabletti
Uptravi 1 000 mikrogrammaa tabletti
Uptravi 1 200 mikrogrammaa tabletti
Uptravi 1 400 mikrogrammaa tabletti
Uptravi 1 600 mikrogrammaa tabletti
seleksipagi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Janssen-Cilag Int

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Uptravi 100 mikrogrammaa kalvopäällysteinen tabletti
Uptravi 200 mikrogrammaa kalvopäällysteinen tabletti
Uptravi 400 mikrogrammaa kalvopäällysteinen tabletti
Uptravi 600 mikrogrammaa kalvopäällysteinen tabletti
Uptravi 800 mikrogrammaa kalvopäällysteinen tabletti
Uptravi 1 000 mikrogrammaa kalvopäällysteinen tabletti
Uptravi 1 200 mikrogrammaa kalvopäällysteinen tabletti
Uptravi 1 400 mikrogrammaa kalvopäällysteinen tabletti
Uptravi 1 600 mikrogrammaa kalvopäällysteinen tabletti
seleksipagi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen tämän lääkkeen ottamista, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Uptravi on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Uptravi-valmistetta
3. Miten Uptravi-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Uptravi-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Uptravi on ja mihin sitä käytetään

Uptravi on lääke, jonka vaikuttava aine on seleksipagi. Se vaikuttaa verisuoniin relaksoivasti ja laajentavasti samalla tavalla kuin elimistössä luontaisesti esiintyvä prostasykliini.

Uptravi-valmistetta käytetään keuhkovaltimoiden verenpainetaudin (PAH) pitkäaikaishoitoon aikuispotilaille, joiden tauti ei ole riittävän hyvin hallinnassa jollakin muulla keuhkovaltimoiden verenpainetaudin lääkehoidolla (endoteliinireseptorin antagonistit ja fosfodiesteriäsi 5:n estäjät). Uptravi-valmistetta voidaan käyttää ainoana lääkkeenä, jos nämä muut lääkkeet eivät sovi potilaalle.

Keuhkovaltimoiden verenpainetaudissa verta sydäimestä keuhkoihin kuljettavien keuhkovaltimoiden verenpaine on koholla. Keuhkovaltimoiden verenpainetautia sairastavilla nämä valtimot ahtautuvat, jolloin sydämen on vaikeampi pumpata verta niiden läpi. Tästä voi aiheutua väsymystä, huimausta, hengenahdistusta tai muita oireita.

Tämä lääke vaikuttaa samalla tavalla kuin luonnollisesti esiintyvä aine prostasykliini ja siten laajentaa keuhkovaltimoita ja vähentää niiden kovettumista. Tällöin sydämen on helpompi pumpata verta keuhkovaltimoiden läpi. Uptravi alentaa painetta keuhkovaltimoissa, lievittää keuhkovaltimoiden verenpainetaudin oireita ja hidastaa keuhkovaltimoiden verenpainetaudin etenemistä.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Uptravi-valmistetta

Älä ota Uptravi-valmistetta

- jos olet allerginen seleksipagille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos sinulla on sydänvaivoja, esimerkiksi:
 - huono sydänlihaksen verenkierto (vaikea sepelvaltimotauti tai epästabiili angina pectoris); oireena voi esiintyä rintakipua
 - edeltävien 6 kuukauden aikana sairastettu sydäninfarkti
 - sydämen vajaatoiminta (kompensoitumaton), jota lääkäri ei seuraa tiiviisti
 - vaikeita sydämen rytmihäiriöitä
 - sydämen läppävika (synnynnäinen tai hankinnainen), joka heikentää sydämen toimintaa (muusta syystä kuin keuhkovaltimoiden verenpainetaudin vuoksi)
- jos sinulla on ollut aivohalvaus viimeisen kolmen kuukauden sisällä tai jokin muu tapahtuma, joka on vähentänyt verensaintia aivoihin (esim. TIA-kohtaus)
- jos käytät gemfibrotsiilia (veren rasva-arvoja [lipidiarvoja] alentava lääke).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele keuhkovaltimoiden verenpainetautia hoitavan lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin otat Uptravi-valmistetta

- jos käytät verenpainelääkitystä
- jos sinulla on matala verenpaine, joka aiheuttaa oireita, esimerkiksi huimausta
- jos olet äskettäin menettänyt huomattavan määrän verta tai nesteitä esim. rajun ripulin tai oksentelun vuoksi
- jos sinulla on kilpirauhasvaivoja
- jos sinulla on vaikeita munuaisvaivoja tai saat dialyysihoitoa
- jos sinulla on tai on ollut vaikeita maksan toiminnan häiriöitä.

Jos huomaat jonkin näistä tai vointisi muuttuu, **kerro asiasta heti lääkärille.**

Lapset ja nuoret

Tätä lääkettä ei saa antaa alle 18-vuotiaille lapsille.

Iäkkäät potilaat

Uptravi-valmisteen käytöstä yli 75-vuotiailla potilailla on niukasti kokemusta. Uptravi-valmisteen käytössä on noudatettava varovaisuutta tässä ikäryhmässä.

Muut lääkevalmisteet ja Uptravi

Kerro lääkärille, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä. Muut lääkkeet saattavat muuttaa Uptravi-valmisteen vaikutusta.

Kerro keuhkovaltimoiden verenpainetautia hoitavalle lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä:

- Gemfibrotsiili (veren rasva-arvoja [lipidiarvoja] alentava lääke)
- Klopidoogreeli (sepelvaltimotautien yhteydessä käytettävä veritulppeiden estolääke)
- Deferasiroksi (lääke raudan poistamiseksi verenkierrosta)
- Teriflunomidi (aaltomaisen multipeliskleroosin hoitoon käytettävä lääke)
- Karbamatsiini (lääke tiettyjen epilepsiatyyppien tai hermosäryn hoitoon tai vakavien mielialahäiriöiden hoitoon tilanteessa, jossa jotkin muut lääkkeet eivät tehoa)
- Fenytoiini (epilepsialääke)
- Valproiinihappo (epilepsialääke)
- Probenesidi (kihtilääke)

- Flukonatsoli, rifampisiini tai rifapentiini (infektioiden hoitoon käytettäviä antibiootteja).

Raskaus ja imetys

Uptravi-valmistetta ei suositella käytettäväksi raskauden ja imetyksen aikana. Jos olet nainen ja voit tulla raskaaksi, sinun on käytettävä tehokasta ehkäisymenetelmää Uptravi-hoidon aikana. Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Uptravi voi aiheuttaa haittavaikutuksia, esim. päänsärkyä ja verenpaineen laskua (ks. kohta 4), jotka voivat vaikuttaa ajokykyyn. Myös tautisi oireet voivat huonontaa ajokykyä.

3. Miten Uptravi-valmistetta otetaan

Uptravi-valmistetta saa määrätä vain keuhkovaltimoiden verenpainetaudin hoitoon perehtynyt lääkäri. Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä, jos olet epävarma tai sinulla on kysyttävää.

Kerro lääkärille, jos sinulla ilmenee haittavaikutuksia, koska lääkäri voi suositella Uptravi-annoksen muuttamista.

Kerro lääkärille, jos sinulla on maksan toimintaan liittyviä ongelmia tai otat muita lääkkeitä, koska lääkäri voi suositella, että otat Uptravi-valmistetta pienemmän annoksen kaksi kertaa päivässä tai otat sitä vain kerran päivässä.

Jos olet heikkonäköinen tai jollakin tavalla sokea, pyydä jotakuta auttamaan Uptravi-valmisteen annostitruksessa (eli annoksen suurentamisessa vähitellen).

Sopivan annoksen määrittäminen

Jos lääkäri määrää sinulle 200 mikrogramman tabletteja

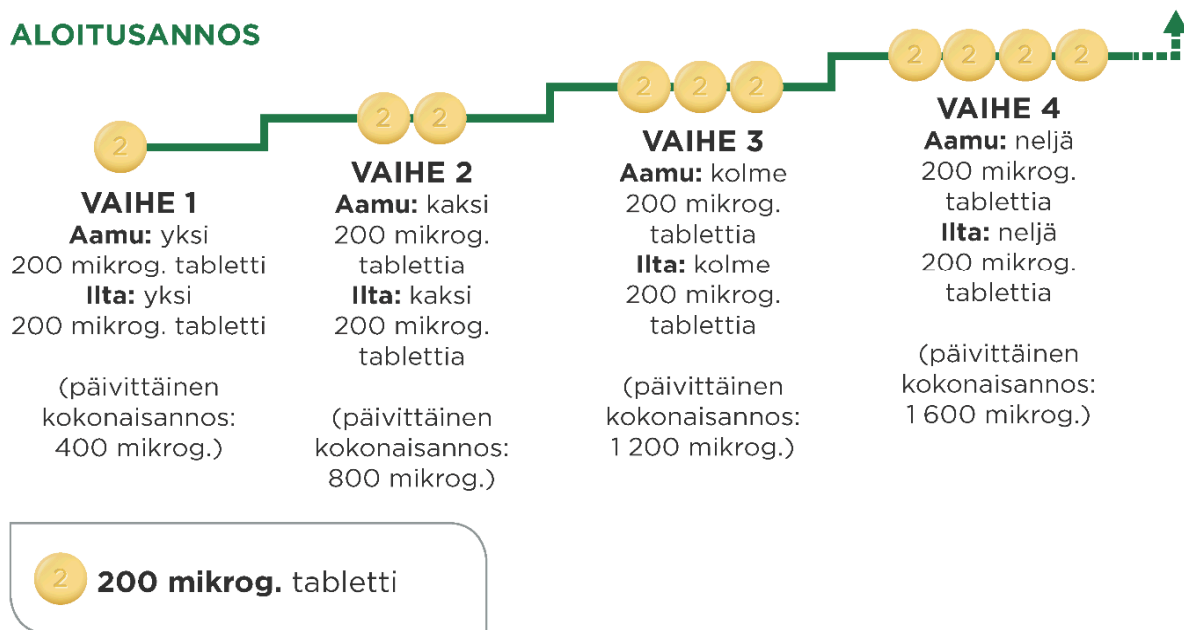
Hoidon alussa useimmat potilaat ottavat **200 mikrogramman (mikrog.) tabletin aamuisin ja toisen 200 mikrogramman tabletin iltaisin noin 12 tunnin välein**. Hoito suositellaan aloittamaan illalla. Lääkäri antaa ohjeet, miten annosta suurennetaan vähitellen, jotta elimistösi ehtii tottua uuteen lääkkeeseen. Tätä kutsutaan titraukseksi. Titrauksen avulla pyritään etsimään sopivin annos eli suurin annos, jonka siedät. Enimmäisannos on 1 600 mikrogrammaa aamuisin ja iltaisin.

Ensimmäisessä tablettipakkauksessasi on vaaleankeltaisia 200 mikrogramman tabletteja. Lääkäri kehottaa sinua suurentamaan annosta vaihteittain, yleensä joka viikko, mutta mahdollisesti harvemmin.

Kussakin vaiheessa aamuannokseen ja ilta-annokseen lisätään yksi 200 mikrogramman tabletti. **Suurennettu annos suositellaan ottamaan ensimmäisen kerran illalla.** Seuraava kaavio osoittaa, montako tablettia otat **joka aamu ja joka ilta** ensimmäisten 4 vaiheen ajan.

Kukin annosvaihe kestää noin 1 viikon

ALOITUSANNOS

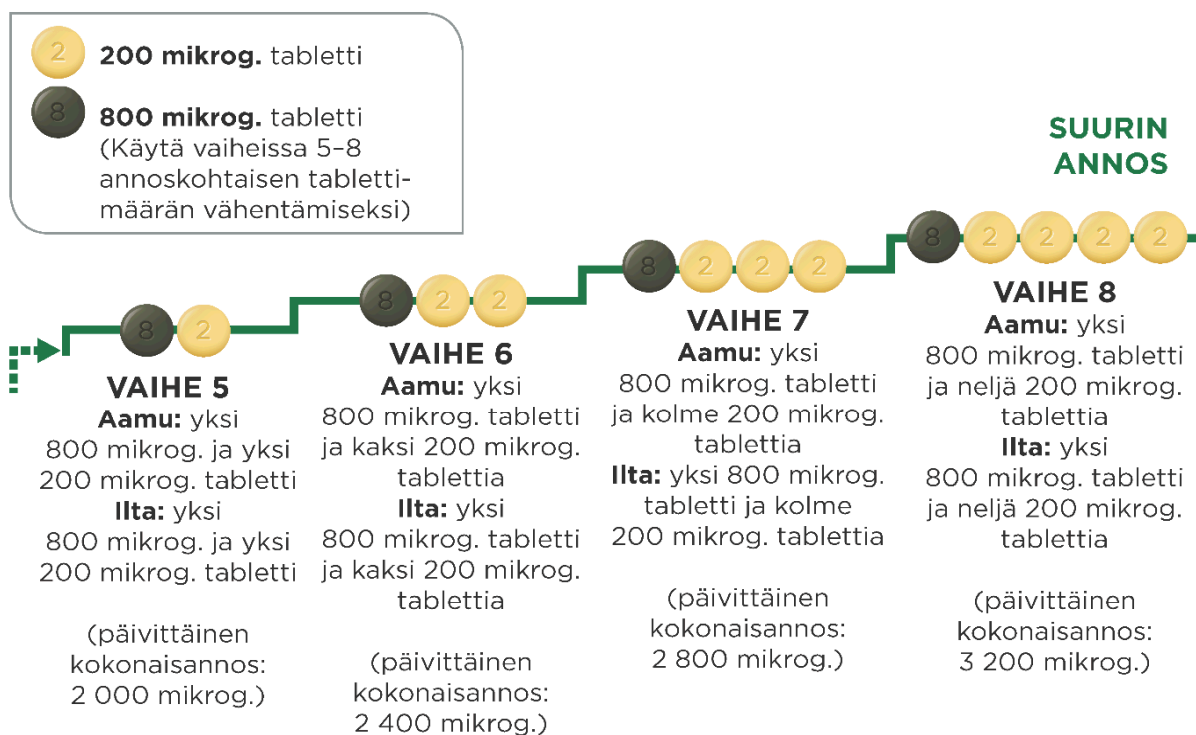


Jos lääkäri kehottaa sinua suurentamaan annosta edelleen, lisäät kussakin vaiheessa aamuannokseen yhden 200 mikrogramman tabletin ja ilta-annokseen yhden 200 mikrogramman tabletin. Suurennettu annos suositellaan ottamaan ensimmäisen kerran illalla.

Jos lääkäri kehottaa sinua suurentamaan annosta edelleen ja siirtymään vaiheeseen 5, tämä voidaan toteuttaa ottamalla yksi vihreä 800 mikrogramman tabletti ja yksi vaaleankeltainen 200 mikrogramman tabletti aamuisin ja yksi 800 mikrogramman tabletti ja yksi 200 mikrogramman tabletti iltaisin.

Uptravi-valmisteen enimmäisannos on 1 600 mikrogrammaa aamuisin ja 1 600 mikrogrammaa iltaisin. Kaikki potilaat eivät kuitenkaan saavuta tätä annosta, sillä eri potilaat tarvitsevat erilaisia annoksia.

Seuraavassa kaaviossa esitetään kussakin vaiheessa joka aamu ja joka ilta otettava tablettimäärä vaiheesta 5 alkaen.



Jos lääkäri määrää sinulle 100 mikrogramman tabletteja

Jos maksasi ei toimi kunnolla tai käytät tietynlaisia lääkkeitä, lääkäri voi määrätä aloitusannosta varten 100 mikrogramman tabletteja.

Hoidon alussa otat **100 mikrogramman (mikrog.) tabletin aamuisin ja toisen 100 mikrogramman tabletin iltaisin, noin 12 tunnin välein**. Hoito suositellaan aloittamaan illalla. Lääkäri antaa ohjeet, miten annosta suurennetaan vähitellen, jotta elimistösi ehtii tottua uuteen lääkkeeseen. Tätä kutsutaan titraukseksi. Titrauksen tarkoituksena on saavuttaa sopivin annos eli suurin annos, jonka siedät. Enimmäisannos on 800 mikrogrammaa aamuisin ja iltaisin.

Lääkäri kehottaa sinua suurentamaan annosta vaiheittain, yleensä joka viikko, mutta annosnoston väli voi mahdollisesti olla pidempikin.

Kussakin vaiheessa aamuannokseen lisätään yksi 100 mikrogramman tabletti ja ilta-annokseen lisätään toinen 100 mikrogramman tabletti. **Suurennettu annos suositellaan ottamaan ensimmäisen kerran illalla.** Katso ohjeet annoksen vaiheittaiseen suurentamiseen potilaalle tarkoitettusta titrausoppaasta, joka on mukana titrauspakkauksessa.

Jos lopetat tai saatat lopettaa jonkin lääkkeen käytön, **kerro siitä lääkärille**, sillä seleksipagiannosta voi olla tarpeen muuttaa.

Jos lääkäri kehottaa sinua suurentamaan annosta edelleen, lisäät kussakin vaiheessa aamuannokseen yhden 100 mikrogramman tabletin ja ilta-annokseen yhden 100 mikrogramman tabletin. Suurennettu annos suositellaan ottamaan ensimmäisen kerran illalla.

Jos lääkäri kehottaa sinua suurentamaan annoksen yli 400 mikrogrammaan, tämä voidaan toteuttaa ottamalla yksi punainen 400 mikrogramman tabletti ja yksi vaaleankeltainen 100 mikrogramman tabletti aamuisin ja yksi 400 mikrogramman tabletti ja yksi 100 mikrogramman tabletti iltaisin. Katso ohjeet annoksen vaiheittaiseen suurentamiseen potilaalle tarkoitettusta titrausoppaasta, joka on mukana titrauspakkauksessa.

Titratessa annosta 100 mikrogramman tableteilla Uptravi-valmisteen enimmäisannos on 800 mikrogrammaa aamuisin ja 800 mikrogrammaa iltaisin. Kaikki potilaat eivät kuitenkaan saavuta tätä annosta, sillä eri potilaat tarvitsevat erilaisia annoksia.

Titrausoppaan käyttö annosta suurennettaessa (titratessa)

Saat titrauspakkauksen, jossa on annoksen noston opas eli titrausopas ja pakkausseloste. Titrausoppaassa kerrotaan annoksen noston vaiheista eli titrausprosessista ja johon kunakin päivänä otettava tablettimäärä merkitään.

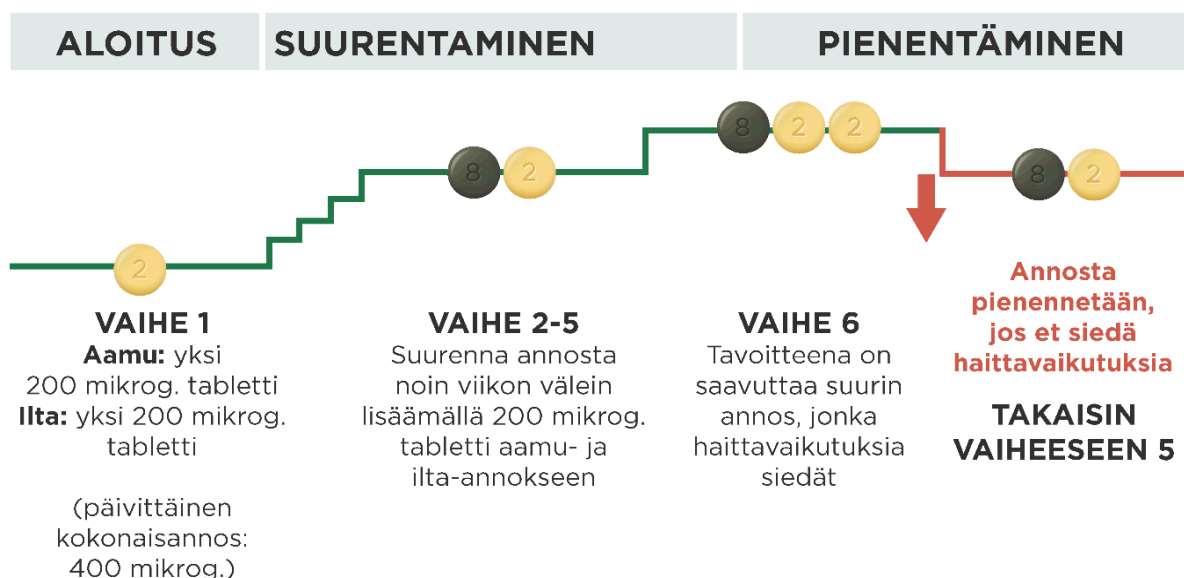
Muista merkitä ottamasi tablettimäärä titrauspäiväkirjaasi päivittäin. Titrausvaiheet kestävät yleensä noin viikon. Päiväkirjassa on ylimääräisiä seurantasivuja siltä varalta, että lääkäri kehottaa sinua pidentämään titrausvaiheita yli viikon pituisiksi. **Muista olla säännöllisesti yhteydessä keuhko-valtimoiden verenpainetautia hoitavaan lääkäriin tai sairaanhoitajaan titrausvaiheen aikana.**

Annoksen pienentäminen haittavaikutusten vuoksi

Titrauksen aikana voi esiintyä haittavaikutuksia, esim. päänsärkyä, ripulia, pahoinvointia, oksentelua, leukakipua, lihaskipua, jalkakipua, nivelkipua tai kasvojen punoitusta (ks. kohta 4). Jos näiden haittavaikutusten kanssa on vaikea pärjätä, keskustele lääkärin kanssa niiden lievittämisestä tai hoitamisesta. Saatavilla on haittavaikutuksia lievittäviä hoitoja. Esimerkiksi kipua ja päänsärkyä voi lievittää särkylääkkeillä kuten parasetamolilla.

Jos käyttämäsi annoksen haittavaikutuksia ei voida hoitaa tai ne eivät lieydy vähitellen, lääkäri saattaa muuttaa annostasi eli vähentää sekä aamuannoksesta että iltannoksesta vaaleankeltaisten tablettien määrää. Seuraavassa kaaviossa kuvataan, miten annosta pienennetään. Näin toimitaan vain, jos lääkäri niin määrää.

Annoksen titraaminen 200 mikrogramman tableteilla



Jos titraat annosta 100 mikrogramman tableteilla, katso ohjeet annoksen vaiheittaiseen pienentämiseen potilaalle tarkoitetusta titrausoppaasta, joka on mukana titrauspakkauksessa.

Jos haittavaikutukset ovat hallittavissa annoksen pienentämisen jälkeen, lääkäri saattaa päättää, että jatkat kyseisen annoksen käyttöä. Lisätiedot, ks. kohta Ylläpitoannos.

Ylläpitoannos

Suurimmasta annoksesta, jota siedät titrauksen aikana, tulee ylläpitoannoksesi. Käytät jatkossa säännöllisesti ylläpitoannosta.

Lääkäri määrää sinulle sopivan tablettivahvuuden / sopivat tablettivahvuudet ylläpitoannokseksi. **Näin voit mahdollisesti ottaa yhden tabletin aamuisin ja yhden iltaisin, sen sijaan että ottaisit monta tablettia joka kerralla.**

Uptravi-tablettien ulkonäön kuvaus, mm. tiedot väristä ja merkinnöistä: ks. tämän pakkausselosteen kohta 6.

Ajan mittaan lääkäri saattaa muuttaa ylläpitoannostasi tarvittaessa.

Ota yhteys lääkäriin, jos olet käyttänyt samaa annosta pitkään ja sinulle kehittyi haittavaikutuksia, joita et siedä tai jotka vaikuttavat normaaleihin arkitoimiisi. Annostasi on ehkä pienennettävä. Lääkäri saattaa tällöin määrätä sinulle pienemmän annoksen. Muista hävittää käyttämättömät tabletit (ks. kohta 5).

Ota Uptravi kerran aamulla ja kerran illalla, noin 12 tunnin välein.

Ota tabletit aterioiden yhteydessä, sillä saatat silloin sietää lääkettä paremmin. Tabletin päällyste toimii suojana. Niele tabletit kokonaisina ja juo lääkkeen kanssa lasillinen vettä. Tabletteja ei saa jakaa eikä murskata.

Jos otat enemmän Uptravi-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos otat enemmän tabletteja kuin sinun pitäisi, kysy neuvoa lääkäriltä.

Jos unohdat ottaa Uptravi-valmistetta

Jos unohdat ottaa Uptravi-valmistetta, ota annos heti kun muistat ja jatka sitten tablettien ottoa tavanomaiseen aikaan. Jos on jo melkein aika ottaa seuraava annos (normaaliin lääkkeenottoaikaan on enintään 6 tuntia), jätä unohtunut annos väliin ja ota lääke taas tavanomaiseen aikaan. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi tabletin.

Jos lopetat Uptravi-valmisteen käytön

Uptravi-hoidon lopettaminen äkillisesti voi johtaa oireiden pahenemiseen. Älä lopeta Uptravi-lääkkeen käyttöä, ellei lääkäri kehota sinua tekemään niin. Lääkärisi voi kehottaa sinua pienentämään annosta vähitellen ennen hoidon lopettamista.

Jos lopetat mistä tahansa syystä Uptravi-valmisteen käytön yli 3 perättäisen päivän ajaksi (jos vähintään 3 aamuannosta ja 3 iltannosta eli vähintään 6 perättäistä annosta jää väliin), **ota heti yhteys lääkäriin, sillä annosta on ehkä muutettava haittavaikutusten ehkäisemiseksi.** Lääkäri saattaa päättää, että hoito aloitetaan uudelleen pienemmällä annoksella ja sitä suurennetaan vähitellen aiempaan ylläpitoannokseesi.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Haittavaikutuksia voi esiintyä sekä titrausvaiheessa annoksen suurentamisen yhteydessä että myöhemmin, kun olet käyttänyt samaa annosta jo pitkään.

Jos sinulla on kasvojen, huulten, suun, kielen tai nielun turpoamista, josta voi aiheutua nielemis- tai hengitysvaikeuksia (angioedeema), ota välittömästi yhteyttä lääkäriin.

Ota yhteys lääkäriin, jos sinulla on päänsärkyä, ripulia, pahoinvointia, oksentelua, leukakipua, lihaskipua, jalkakipua, nivelkipua tai kasvojen punoitusta, ja haittavaikutus on sietämätön tai sen hoito ei onnistu. Käyttämäsi annos saattaa olla sinulle liian suuri, ja sitä on ehkä pienennettävä.

Hyvin yleiset haittavaikutukset (yli 1 käyttäjällä 10:stä)

- Päänsärky
- Kasvojen punoitus
- Pahoinvointi ja oksentelu
- Ripuli
- Leukakipu, lihaskipu, nivelkipu, jalkakipu
- Nenänielutulehdus (nenän tukkoisuus)

Yleiset haittavaikutukset (enintään 1 käyttäjällä 10:stä)

- Anemia (pienet veren punasoluarvot)
- Kilpirauhasen liikatoiminta
- Ruokahalun heikentyminen
- Painon lasku
- Matala verenpaine
- Mahakipu, mukaan lukien ruoansulatusvaivat
- Kipu
- Muutokset tietyissä verikoearvoissa, esim. verisoluarvoissa tai kilpirauhastoiminnan arvoissa
- Ihottumat, mm. nokkosihottuma; voivat aiheuttaa poltetta tai kirvelyä ja ihon punoitusta
- Angioedeema ja sen oireet, jotka on kuvattu tämän kohdan alussa

Melko harvinaiset haittavaikutukset (enintään 1 käyttäjällä 100:sta)

- Sydämen sykkeen nopeutuminen

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Uptravi-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä Uptravi-valmistetta ulkopakkauksessa ja läpipainopakkauksessa tai purkin etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän ("EXP") jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Käytä Uptravi 100 mikrogramman kalvopäällysteiset tabletit 3 kuukauden kuluessa purkin avaamisesta tai viimeiseen käyttöpäivämäärään mennessä (sen mukaan, kumpi näistä määräajoista umpeutuu ensin).

Tämä lääke ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Uptravi sisältää

Vaikuttava aine on seleksipagi.

Uptravi 100 mikrogrammaa kalvopäällysteinen tabletti sisältää 100 mikrogrammaa seleksipagia.

Uptravi 200 mikrogrammaa kalvopäällysteinen tabletti sisältää 200 mikrogrammaa seleksipagia.

Uptravi 400 mikrogrammaa kalvopäällysteinen tabletti sisältää 400 mikrogrammaa seleksipagia.

Uptravi 600 mikrogrammaa kalvopäällysteinen tabletti sisältää 600 mikrogrammaa seleksipagia.

Uptravi 800 mikrogrammaa kalvopäällysteinen tabletti sisältää 800 mikrogrammaa seleksipagia.

Uptravi 1 000 mikrogrammaa kalvopäällysteinen tabletti sisältää 1 000 mikrogrammaa seleksipagia.

Uptravi 1 200 mikrogrammaa kalvopäällysteinen tabletti sisältää 1 200 mikrogrammaa seleksipagia.

Uptravi 1 400 mikrogrammaa kalvopäällysteinen tabletti sisältää 1 400 mikrogrammaa seleksipagia.

Uptravi 1 600 mikrogrammaa kalvopäällysteinen tabletti sisältää 1 600 mikrogrammaa seleksipagia.

Muut aineet ovat:

Tabletin ydin

Mannitoli (E421)

Maissitärkkelys

Matalasubstituutioasteinen hydroksipropyyliselluloosa

Hydroksipropyyliselluloosa

Magnesiumstearaatti.

Kalvopäällyste

Hypromelloosi (E464)

Propyleeniglykoli (E1520)

Titaanidioksidi (E171)

Rautaoksidit (E172)

Karnaubavaha.

Uptravi 100 mikrogrammaa kalvopäällysteinen tabletti sisältää keltaista rautaoksidia, mustaa rautaoksidia (E172) ja talkkia.

Uptravi 200 mikrogrammaa kalvopäällysteinen tabletti sisältää keltaista rautaoksidia (E172).

Uptravi 400 mikrogrammaa kalvopäällysteinen tabletti sisältää punaista rautaoksidia (E172).

Uptravi 600 mikrogrammaa kalvopäällysteinen tabletti sisältää punaista rautaoksidia ja mustaa rautaoksidia (E172).

Uptravi 800 mikrogrammaa kalvopäällysteinen tabletti sisältää keltaista rautaoksidia ja mustaa rautaoksidia (E172).

Uptravi 1 000 mikrogrammaa kalvopäällysteinen tabletti sisältää punaista rautaoksidia ja keltaista rautaoksidia (E172).

Uptravi 1 200 mikrogrammaa kalvopäällysteinen tabletti sisältää mustaa rautaoksidia ja punaista rautaoksidia (E172).

Uptravi 1 400 mikrogrammaa kalvopäällysteinen tabletti sisältää keltaista rautaoksidia (E172).

Uptravi 1 600 mikrogrammaa kalvopäällysteinen tabletti sisältää mustaa rautaoksidia, punaista rautaoksidia ja keltaista rautaoksidia (E172).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Uptravi 100 mikrogrammaa kalvopäällysteinen tabletti: Pyöreä, vaaleankeltainen, kalvopäällysteinen tabletti, jonka halkaisija on 3,0 mm ja jonka toisella puolella on merkintä "1".

Uptravi 200 mikrogrammaa kalvopäällysteinen tabletti: Pyöreä, vaaleankeltainen, kalvopäällysteinen tabletti, jonka halkaisija on 7,3 mm ja jonka toisella puolella on merkintä "2".

Uptravi 400 mikrogrammaa kalvopäällysteinen tabletti: Pyöreä, punainen, kalvopäällysteinen tabletti, jonka halkaisija on 7,3 mm ja jonka toisella puolella on merkintä "4".

Uptravi 600 mikrogrammaa kalvopäällysteinen tabletti: Pyöreä, vaaleanvioletti, kalvopäällysteinen tabletti, jonka halkaisija on 7,3 mm ja jonka toisella puolella on merkintä ”6”.

Uptravi 800 mikrogrammaa kalvopäällysteinen tabletti: Pyöreä, vihreä, kalvopäällysteinen tabletti, jonka halkaisija on 7,3 mm ja jonka toisella puolella on merkintä ”8”.

Uptravi 1 000 mikrogrammaa kalvopäällysteinen tabletti: Pyöreä, oranssi, kalvopäällysteinen tabletti, jonka halkaisija on 7,3 mm ja jonka toisella puolella on merkintä ”10”.

Uptravi 1 200 mikrogrammaa kalvopäällysteinen tabletti: Pyöreä, tummanvioletti, kalvopäällysteinen tabletti, jonka halkaisija on 7,3 mm ja jonka toisella puolella on merkintä ”12”.

Uptravi 1 400 mikrogrammaa kalvopäällysteinen tabletti: Pyöreä, tummankeltainen, kalvopäällysteinen tabletti, jonka halkaisija on 7,3 mm ja jonka toisella puolella on merkintä ”14”.

Uptravi 1 600 mikrogrammaa kalvopäällysteinen tabletti: Pyöreä, ruskea, kalvopäällysteinen tabletti, jonka halkaisija on 7,3 mm ja jonka toisella puolella on merkintä ”16”.

Uptravi 100 mikrogrammaa kalvopäällysteiset tabletit on pakattu 60 tabletin tai 140 tabletin purkkeihin (titrauspakkaus).

Uptravi 200 mikrogrammaa kalvopäällysteiset tabletit on pakattu 10 tai 60 tabletin läpipainopakkauksiin ja 60 tai 140 tabletin läpipainopakkaukseen (titrauspakkaukset).

Uptravi 400 mikrogrammaa, 600 mikrogrammaa, 800 mikrogrammaa, 1 000 mikrogrammaa, 1 200 mikrogrammaa, 1 400 mikrogrammaa ja 1 600 mikrogrammaa kalvopäällysteiset tabletit on pakattu 60 tabletin läpipainopakkauksiin.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

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

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

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

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

Ελλάδα
Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη
Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España
Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France
Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska
Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland
Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

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

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

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

Malta
AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

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

Norge
Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich
Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska
Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal
Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România
Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija
Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
JNJ-SI-safety@its.jnj.com

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

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu>.

TITRAUSOPAS – TITRAUSPAKKAUS

Sivu 1

Uptravi 200 mikrogrammaa kalvopäällysteiset tabletit
seleksipagi

Titrausopas

Uptravi-hoidon aloitus

Lue oheinen pakkausseloste ennen hoidon aloittamista. Kerro lääkärille, jos sinulla ilmenee haittavaikutuksia, koska lääkäri voi suositella Uptravi-annoksen muuttamista. Kerro lääkärille, jos otat muita lääkkeitä, koska lääkäri voi suositella, että otat Uptravi-valmistetta vain kerran päivässä.

Sivu 2

Sisältö

Miten Uptravi otetaan?	4
Miten annosta suurennetaan?	6
Mitä vaiheet ovat?	8
Milloin annosta pienennetään?.....	10
Annoksen pienentäminen.....	12

Sivu 3

Siirtyminen ylläpitoannokseen.....	14
Jos unohdat ottaa Uptravi-valmistetta	16
Jos lopetat Uptravi-valmisteen käytön	17
Titrauspäiväkirja	18

Sivu 4

Miten Uptravi otetaan?

Uptravi on aamuisin ja iltaisin otettava lääke keuhkovaltimoiden verenpainetaudin (PAH) hoitoon.

Uptravi-valmisteen aloitusannos on 200 mikrogrammaa **kerran aamuisin ja kerran iltaisin**.

Ensimmäinen Uptravi-annos otetaan illalla. Ota kukin annos vesilasillisen kera, mielellään aterian yhteydessä.

Sivu 5

Uptravi-hoito on kaksiosainen:

Titraus

Ensimmäisten viikkojen aikana selvität yhdessä lääkärin kanssa, mikä Uptravi-annos sopii sinulle. Lääkäri saattaa kehottaa sinua siirtymään aloitusannoksesta suurempiin Uptravi-annoksiin. Lääkäri saattaa kehottaa sinua pienentämään annosta. Tätä prosessia kutsutaan titraukseksi. Sen ansiosta elimistösi tottuu vähitellen uuteen lääkkeeseen.

Ylläpito

Kun lääkäri on selvittänyt sinulle sopivan annoksen, jatkat saman annoksen käyttöä säännöllisesti. Tätä annosta kutsutaan ylläpitoannokseksi.

Miten annosta suurennetaan?

Alussa otat 200 mikrogramman annoksen aamuisin ja iltaisin. Kun olet keskustellut asiasta lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa, siirryt seuraavaan annokseen.

Suurennettu annos otetaan ensimmäisen kerran illalla. Kukin titrausvaihe kestää yleensä noin viikon. Sopivan annoksen löytymiseen voi kulua useita viikkoja.

Tavoitteena on löytää annos, joka sopii mahdollisimman hyvin hoitoosi.

Tämä annos on ylläpitoannoksesi.

Jokaisen PAH-potilaan tilanne on erilainen.

Kaikki eivät käytä samaa ylläpitoannosta.

Joillakuilla ylläpitoannos voi olla 200 mikrogrammaa aamuisin ja iltaisin, kun taas toiset käyttävät enimmäisannosta eli ottavat 1 600 mikrogrammaa aamuisin ja iltaisin.

Joillakuilla ylläpitoannos on näiden annosten väliltä. On tärkeää, että käyttämäsi annos sopii mahdollisimman hyvin hoitoosi.

Mitä vaiheet ovat?

Kukin annosvaihe kestää noin 1 viikon.

ALOITUSANNOS**VAIHE 1**

Aamu: yksi
200 mikrog. tabletti
Ilta: yksi
200 mikrog. tabletti
(päivittäinen
kokonaisannos:
400 mikrog.)

VAIHE 2

Aamu: kaksi
200 mikrog. tablettia
Ilta: kaksi
200 mikrog. tablettia
(päivittäinen
kokonaisannos:
800 mikrog.)

VAIHE 3

Aamu: kolme
200 mikrog.
tablettia
Ilta: kolme
200 mikrog.
tablettia
(päivittäinen
kokonaisannos:
1 200 mikrog.)

VAIHE 4

Aamu: neljä
200 mikrog.
tablettia
Ilta: neljä
200 mikrog.
tablettia
(päivittäinen
kokonaisannos:
1 600 mikrog.)

VAIHE 5

Aamu: yksi
800 mikrog. ja yksi
200 mikrog. tabletti
Ilta: yksi
800 mikrog. ja yksi
200 mikrog. tabletti
(päivittäinen
kokonaisannos:
2 000 mikrog.)

VAIHE 6

Aamu: yksi
800 mikrog. ja kaksi
200 mikrog. tablettia
Ilta: yksi
800 mikrog. ja kaksi
200 mikrog. tablettia
(päivittäinen
kokonaisannos:
2 400 mikrog.)

VAIHE 7

Aamu: yksi
800 mikrog. ja kolme
200 mikrog. tablettia
Ilta: yksi
800 mikrog. ja kolme
200 mikrog. tablettia
(päivittäinen
kokonaisannos:
2 800 mikrog.)

VAIHE 8

Aamu: yksi
800 mikrog. ja neljä
200 mikrog. tablettia
Ilta: yksi
800 mikrog. ja neljä
200 mikrog. tablettia
(päivittäinen
kokonaisannos:
3 200 mikrog.)

**SUURIN
ANNOS**

8

9

(Kuvat eivät vastaa tablettien todellista kokoa.)

↓ Milloin annosta pienennetään?

Kuten kaikkien lääkkeiden kohdalla, Upravi-annosta suurennettaessa voi esiintyä haittavaikutuksia.

Keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa, jos sinulla on haittavaikutuksia. Saatavilla on haittoja lievittäviä hoitoja.

Yleisimpiä Upravi-hoidon aikana esiintyviä haittavaikutuksia (voi esiintyä yli 1 potilaalla 10:stä) ovat seuraavat:

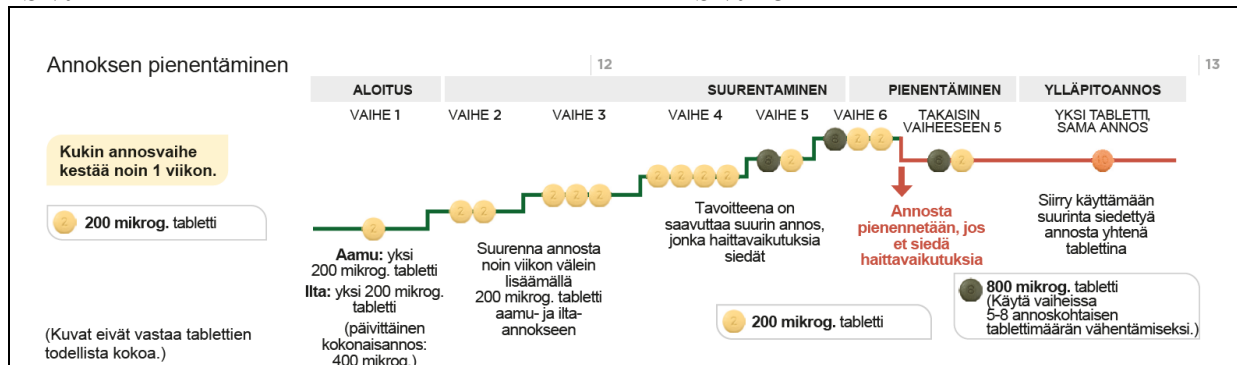
- Päänsärky • Ripuli • Pahoinvointi • Oksentelu
- Leukakipu • Lihaskipu • Jalkakipu • Nivelkipu • Kasvojen punoitus

Täydellinen haittavaikutusluettelo, ks. lisätiedot pakkausselosteesta.

Jos et siedä haittavaikutuksia edes lääkärin tai sairaanhoitajan koetettua hoitaa niitä, lääkäri tai sairaanhoitaja voi kehottaa sinua pienentämään annosta.

Jos lääkäri tai sairaanhoitaja kehottaa sinua pienentämään annosta, sekä aamuannoksesta että ilta-annoksesta vähennetään yksi 200 mikrogramman tabletti.

Pienennä annosta vain, jos olet puhunut asiasta keuhkovaltimoiden verenpainetautiasi hoitavan lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa. Annoksen pienentämisellä pyritään löytämään sinulle sopiva annos (ylläpitoannos).



Siirtyminen ylläpitoannokseen

Suurimmasta annoksesta, jota siedät titrauksen aikana, tulee **ylläpitoannoksesi**. Käytät jatkossa säännöllisesti ylläpitoannosta. Lääkäri tai sairaanhoitaja määrää sinulle ylläpitoannostasi vastaavaa **tablettivahvuutta, jota otetaan vain yksi tabletti**.

Näin voit ottaa vain yhden tabletin aamuisin ja yhden iltaisin, eikä sinun tarvitse ottaa joka kerralla useita tabletteja.

Jos esimerkiksi suurin titrauksen aikana sietämäsi annos oli 1 200 mikrogrammaa kerran aamuisin ja kerran iltaisin:



Ajan mittaan lääkäri tai sairaanhoitaja saattaa muuttaa ylläpitoannostasi tarpeen mukaan.

Jos unohdat ottaa Uptravi-valmistetta

Jos unohdat ottaa annoksen, ota se heti kun muistat ja jatka sitten tablettien ottoa tavanomaiseen aikaan. Jos seuraavan annoksen normaaliin ottoajankohtaan on enintään 6 tuntia, jätä unohtunut annos väliin ja jatka lääkkeen ottamista tavanomaiseen aikaan.

Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi tabletin.

Jos lopetat Uptravi-valmisteen käytön

Älä lopeta Uptravi-valmisteen käyttöä, ellei lääkäri tai sairaanhoitaja kehota sinua tekemään niin. Jos lopetat mistä tahansa syystä Uptravi-valmisteen ottamisen yli 3 perättäisen päivän ajaksi (jos vähintään 6 perättäistä annosta jää väliin), **ota heti yhteys keuhkovaltimoiden verenpainetautiasi hoitavaan lääkäriin tai sairaanhoitajaan, sillä annosta on ehkä muutettava haittavaikutusten ehkäisemiseksi.**

Lääkäri tai sairaanhoitaja saattaa kehottaa sinua aloittamaan hoidon uudelleen pienemmällä annoksella ja suurentamaan sitä vähitellen aiempaan ylläpitoannokseen.

Titrauspäiväkirja**Lue pakkausselosteen ohjeet huolellisesti.**

Seuraavat päiväkirjasivut helpottavat titrauksen aikana aamuisin ja iltaisin otettavan tablettimäärän seurantaan.

Kirjoita näille sivuille aamuisin ja iltaisin ottamasi tablettimäärät.

Kukin vaihe kestää yleensä noin 1 viikon, ellei lääkäri tai sairaanhoitaja kehota sinua toimimaan toisin. Päiväkirjassa on ylimääräisiä sivuja yli viikon kestävien titrausvaiheiden seurantaan.



Käytä sivuja 20–27 ensimmäisten hoitoviikkojen seurantaan. Näiden viikkojen aikana käytetään vain 200 mikrogramman tabletteja (vaiheet 1–4).



Jos sinulle on määrätty sekä 200 että 800 mikrogramman tabletteja, käytä sivuja 30–37 (vaiheet 5–8).

Muista olla säännöllisesti yhteydessä keuhkovaltimoiden verenpainetautiasi hoitavaan lääkäriin tai sairaanhoitajaan.

Kirjoita lääkärin tai sairaanhoitajan ohjeet tähän:

Lääkärin vastaanoton puhelinnumero ja sähköpostiosoite:

Apteekin puhelinnumero:

Muistiinpanoja:

Sivu 20

VIKKO 1	Kirjoita joka päivä muistiin alla oleviin ruutuihin, kuinka monta tablettia otat aamulla ja illalla. Keskustelin lääkärin tai hoitajan kanssa <u>PP/KK/VVVV</u> . Pvm: _____	20	VIKKO #	Kirjoita hoitoviikon numero muistiin vasempaan yläkulmaan. Kirjoita joka päivä muistiin alla oleviin ruutuihin, kuinka monta tablettia otat aamulla ja illalla. Keskustelin lääkärin tai hoitajan kanssa <u>PP/KK/VVVV</u> . Pvm: _____	21
Aamu 200 mikrog.		Aamu 200 mikrog.		Aamu 200 mikrog.	
Ilta 200 mikrog.		Ilta 200 mikrog.		Ilta 200 mikrog.	
Ensimmäinen Upravi-annos otetaan illalla		Ensimmäinen suurempi Upravi-annos otetaan illalla			

Sivu 21**Sivu 22**

VIKKO #	Kirjoita hoitoviikon numero muistiin vasempaan yläkulmaan. Kirjoita joka päivä muistiin alla oleviin ruutuihin, kuinka monta tablettia otat aamulla ja illalla. Keskustelin lääkärin tai hoitajan kanssa <u>PP/KK/VVVV</u> . Pvm: _____	22	VIKKO #	Kirjoita hoitoviikon numero muistiin vasempaan yläkulmaan. Kirjoita joka päivä muistiin alla oleviin ruutuihin, kuinka monta tablettia otat aamulla ja illalla. Keskustelin lääkärin tai hoitajan kanssa <u>PP/KK/VVVV</u> . Pvm: _____	23
Aamu 200 mikrog.		Aamu 200 mikrog.		Aamu 200 mikrog.	
Ilta 200 mikrog.		Ilta 200 mikrog.		Ilta 200 mikrog.	
Siirry sivulle 28, jos lääkäri määrää sinulle 800 mikrog. tabletteja					

Sivu 23

Sivu 24

VIKKO	Kirjoita hoitoviikon numero muistiin vasempaan yläkulmaan. Kirjoita joka päivä muistiin alla oleviin ruutuihin, kuinka monta tablettia otat aamulla ja illalla. Keskustelin lääkärin tai hoitajan kanssa <u>PP / KK / VVVV</u> . Pvm: _____							24							
Aamu	200 mikrog.	#	#	#	#	#	#	Ilta	200 mikrog.	#	#	#	#	#	#
Siirry sivulle 28, jos lääkäri määrää sinulle 800 mikrog. tabletteja															

Sivu 25

VIKKO	Kirjoita hoitoviikon numero muistiin vasempaan yläkulmaan. Kirjoita joka päivä muistiin alla oleviin ruutuihin, kuinka monta tablettia otat aamulla ja illalla. Keskustelin lääkärin tai hoitajan kanssa <u>PP / KK / VVVV</u> . Pvm: _____							25							
Aamu	200 mikrog.	#	#	#	#	#	#	Ilta	200 mikrog.	#	#	#	#	#	#
Siirry sivulle 28, jos lääkäri määrää sinulle 800 mikrog. tabletteja															

Sivu 26

VIKKO	Kirjoita hoitoviikon numero muistiin vasempaan yläkulmaan. Kirjoita joka päivä muistiin alla oleviin ruutuihin, kuinka monta tablettia otat aamulla ja illalla. Keskustelin lääkärin tai hoitajan kanssa <u>PP / KK / VVVV</u> . Pvm: _____							26							
Aamu	200 mikrog.	#	#	#	#	#	#	Ilta	200 mikrog.	#	#	#	#	#	#
Siirry sivulle 28, jos lääkäri määrää sinulle 800 mikrog. tabletteja															

Sivu 27

VIKKO	Kirjoita hoitoviikon numero muistiin vasempaan yläkulmaan. Kirjoita joka päivä muistiin alla oleviin ruutuihin, kuinka monta tablettia otat aamulla ja illalla. Keskustelin lääkärin tai hoitajan kanssa <u>PP / KK / VVVV</u> . Pvm: _____							27							
Aamu	200 mikrog.	#	#	#	#	#	#	Ilta	200 mikrog.	#	#	#	#	#	#
Siirry sivulle 28, jos lääkäri määrää sinulle 800 mikrog. tabletteja															

Sivu 28

Käytä seuraavia päiväkirjan sivuja, jos lääkäri tai sairaanhoitaja määrää sinulle sekä 800 mikrogramman että 200 mikrogramman tabletteja.

Merkitse päiväkirjasivuille, että olet ottanut **yhden** 800 mikrogramman tabletin joka päivä aamuin illoin sinulle määrätyn 200 mikrogramman tablettimäärän lisäksi.

-  200 mikrog. tabletti
-  800 mikrog. tabletti
(Käytä vaiheissa 5-8 annoskohtaisen tablettimäärän vähentämiseksi.)

Sivu 29

Muista olla säännöllisesti yhteydessä keuhkovaltimoiden verenpainetautiasi hoitavaan lääkäriin tai sairaanhoitajaan.

Kirjoita lääkärin tai sairaanhoitajan ohjeet tähän:

Lääkärin vastaanoton puhelinnumero ja sähköpostiosoite:

Apteekin puhelinnumero:

Muistiinpanoja:

Sivu 30

VIKKO	Kirjoita hoitoviikon numero muistiin vasempaan yläkulmaan. Kirjoita joka päivä muistiin alla oleviin ruutuihin, kuinka monta tablettia otat aamulla ja illalla. Keskustelin lääkärin tai hoitajan kanssa <u>PP / KK / VVVV</u> . Pvm: _____							30							
Aamu	200 mikrog.	1	1	1	1	1	1	Ilta	200 mikrog.	1	1	1	1	1	1
Siirry sivulle 28, jos lääkäri määrää sinulle 800 mikrog. tabletteja															

Sivu 31

VIKKO	Kirjoita hoitoviikon numero muistiin vasempaan yläkulmaan. Kirjoita joka päivä muistiin alla oleviin ruutuihin, kuinka monta tablettia otat aamulla ja illalla. Keskustelin lääkärin tai hoitajan kanssa <u>PP / KK / VVVV</u> . Pvm: _____							31							
Aamu	200 mikrog.	1	1	1	1	1	1	Ilta	200 mikrog.	1	1	1	1	1	1
Siirry sivulle 28, jos lääkäri määrää sinulle 800 mikrog. tabletteja															

Sivu 32

VIKKO	Kirjoita hoitoviikon numero muistiin vasempaan yläkulmaan. Kirjoita joka päivä muistiin alla oleviin ruutuihin, kuinka monta tablettia otat aamulla ja illalla. Keskustelin lääkärin tai hoitajan kanssa <u>PP/KK/VVVV</u> .							32							
Pvm:															
Aamu	200 mikrog.	#	#	#	#	#	#	Aamu	200 mikrog.	#	#	#	#	#	#
	800 mikrog.	1	1	1	1	1	1		800 mikrog.	1	1	1	1	1	1
Ilta	200 mikrog.	#	#	#	#	#	#	Ilta	200 mikrog.	#	#	#	#	#	#
	800 mikrog.	1	1	1	1	1	1		800 mikrog.	1	1	1	1	1	1

Sivu 33

Sivu 34

VIKKO	Kirjoita hoitoviikon numero muistiin vasempaan yläkulmaan. Kirjoita joka päivä muistiin alla oleviin ruutuihin, kuinka monta tablettia otat aamulla ja illalla. Keskustelin lääkärin tai hoitajan kanssa <u>PP/KK/VVVV</u> .							34							
Pvm:															
Aamu	200 mikrog.	#	#	#	#	#	#	Aamu	200 mikrog.	#	#	#	#	#	#
	800 mikrog.	1	1	1	1	1	1		800 mikrog.	1	1	1	1	1	1
Ilta	200 mikrog.	#	#	#	#	#	#	Ilta	200 mikrog.	#	#	#	#	#	#
	800 mikrog.	1	1	1	1	1	1		800 mikrog.	1	1	1	1	1	1

Sivu 35

Sivu 36

VIKKO	Kirjoita hoitoviikon numero muistiin vasempaan yläkulmaan. Kirjoita joka päivä muistiin alla oleviin ruutuihin, kuinka monta tablettia otat aamulla ja illalla. Keskustelin lääkärin tai hoitajan kanssa <u>PP/KK/VVVV</u> .							36							
Pvm:															
Aamu	200 mikrog.	#	#	#	#	#	#	Aamu	200 mikrog.	#	#	#	#	#	#
	800 mikrog.	1	1	1	1	1	1		800 mikrog.	1	1	1	1	1	1
Ilta	200 mikrog.	#	#	#	#	#	#	Ilta	200 mikrog.	#	#	#	#	#	#
	800 mikrog.	1	1	1	1	1	1		800 mikrog.	1	1	1	1	1	1

Sivu 37

Sivu 38

Muistiinpanoja

Sivu 39

Sivu 40

TITRAUSOPAS – TITRAUSPAKKAUS

Sivu 1

Uptravi 100 mikrogrammaa kalvopäällysteiset tabletit
seleksipagi

Titrausopas

Uptravi-hoidon aloitus

Lue oheinen pakkausseloste ennen hoidon aloittamista. Kerro lääkärille, jos sinulla ilmenee
haittavaikutuksia, koska lääkäri voi suositella Uptravi-annoksen muuttamista.

Sivu 2

Sisältö

Miten Uptravi otetaan?	4
Miten annosta suurennetaan?	6
Mitä vaiheet ovat?	8
Milloin annosta pienennetään?.....	10
Annoksen pienentäminen.....	12

Sivu 3

Siirtyminen ylläpitoannokseen.....	14
Jos unohdat ottaa Uptravi-valmistetta	16
Jos lopetat Uptravi-valmisteen käytön	17
Titrauspäiväkirja	18

Sivu 4

Miten Uptravi otetaan?

Uptravi on aamuisin ja iltaisin otettava lääke
keuhkovaltimoiden verenpainetaudin (PAH)
hoitoon.

Uptravi-valmisteen aloitusannos on
100 mikrogrammaa **kerran aamuisin ja kerran
iltaisin.**

Ensimmäinen Uptravi-annos otetaan illalla.
Ota kukin annos vesilasillisen kera, mielellään
aterian yhteydessä.

Sivu 5

Uptravi-hoito on kaksiosainen:

Titraus

Ensimmäisten viikkojen aikana selvität yhdessä
lääkärin kanssa, mikä Uptravi-annos sopii sinulle.
Lääkäri saattaa kehottaa sinua siirtymään
aloitusannoksesta suurempiin Uptravi-annoksiin.
Lääkäri saattaa kehottaa sinua pienentämään
annosta. Tätä prosessia kutsutaan titraukseksi.
Sen ansiosta elimistösi tottuu vähitellen uuteen
lääkkeeseen.

Ylläpito

Kun lääkäri on selvittänyt sinulle sopivan
annoksen, jatkat saman annoksen käyttöä
säännöllisesti. Tätä annosta kutsutaan
ylläpitoannokseksi.

Miten annosta suurennetaan?

Alussa otat 100 mikrogramman annoksen aamuisin ja iltaisin. Kun olet keskustellut asiasta lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa, siirryt seuraavaan annokseen.

Suurennettu annos otetaan ensimmäisen kerran illalla. Kukin titrausvaihe kestää yleensä noin viikon. Sopivan annoksen löytymiseen voi kulua useita viikkoja.

Tavoitteena on löytää annos, joka sopii mahdollisimman hyvin hoitoosi.

Tämä annos on ylläpitoannoksesi.

Jokaisen PAH-potilaan tilanne on erilainen.

Kaikki eivät käytä samaa ylläpitoannosta.

Joillakuilla ylläpitoannos voi olla

100 mikrogrammaa aamuisin ja iltaisin, kun taas toiset käyttävät enimmäisannosta eli ottavat 800 mikrogrammaa aamuisin ja iltaisin.

Joillakuilla ylläpitoannos on näiden annosten väliltä. On tärkeää, että käyttämäsi annos sopii mahdollisimman hyvin hoitoosi.

Mitkä vaiheet ovat?

Kukin annosvaihe kestää noin 1 viikon.

ALOITUSANNOS

VAIHE 1

Aamu: yksi 100 mikrog. tabletti

Ilta: yksi 100 mikrog. tabletti

(päivittäinen kokonaisannos: 200 mikrog.)

VAIHE 2

Aamu: kaksi 100 mikrog. tablettiä

Ilta: kaksi 100 mikrog. tablettiä

(päivittäinen kokonaisannos: 400 mikrog.)

VAIHE 3

Aamu: kolme 100 mikrog. tablettiä

Ilta: kolme 100 mikrog. tablettiä

(päivittäinen kokonaisannos: 600 mikrog.)

VAIHE 4

Aamu: neljä 100 mikrog. tablettiä

Ilta: neljä 100 mikrog. tablettiä

(päivittäinen kokonaisannos: 800 mikrog.)

400 mikrog. tabletti
(Käytä vaiheissa 5-8 annoskohtaisen tablettimäärän vähentämiseksi)

100 mikrog. tabletti

SUURIN ANNOS

VAIHE 5

Aamu: yksi 400 mikrog. ja yksi 100 mikrog. tabletti

Ilta: yksi 400 mikrog. ja yksi 100 mikrog. tabletti

(päivittäinen kokonaisannos: 1 000 mikrog.)

VAIHE 6

Aamu: yksi 400 mikrog. ja kaksi 100 mikrog. tablettiä

Ilta: yksi 400 mikrog. ja kaksi 100 mikrog. tablettiä

(päivittäinen kokonaisannos: 1 200 mikrog.)

VAIHE 7

Aamu: yksi 400 mikrog. ja kolme 100 mikrog. tablettiä

Ilta: yksi 400 mikrog. ja kolme 100 mikrog. tablettiä

(päivittäinen kokonaisannos: 1 400 mikrog.)

VAIHE 8

Aamu: yksi 400 mikrog. ja neljä 100 mikrog. tablettiä

Ilta: yksi 400 mikrog. ja neljä 100 mikrog. tablettiä

(päivittäinen kokonaisannos: 1 600 mikrog.)

(Kuvat eivät vastaa tablettien todellista kokoa.)

↓ Milloin annosta pienennetään?

Kuten kaikkien lääkkeiden kohdalla, Upravi-annosta suurennettaessa voi esiintyä haittavaikutuksia.

Keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa, jos sinulla on haittavaikutuksia. Saatavilla on haittoja lievittäviä hoitoja.

Yleisimpiä Upravi-hoidon aikana esiintyviä haittavaikutuksia (voi esiintyä yli 1 potilaalla 10:stä) ovat seuraavat:

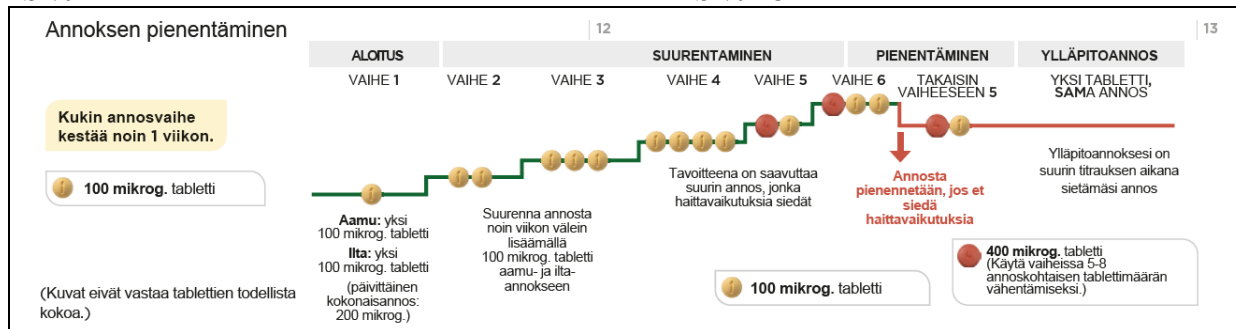
- Päänsärky • Ripuli • Pahoinvointi • Oksentelu
- Leukakipu • Lihaskipu • Jalkakipu • Nivelkipu
- Kasvojen punoitus

Täydellinen haittavaikutusluettelo, ks. lisätiedot pakkausselosteesta.

Jos et siedä haittavaikutuksia edes lääkärin tai sairaanhoitajan koetettua hoitaa niitä, lääkäri tai sairaanhoitaja voi kehottaa sinua pienentämään annosta.

Jos lääkäri tai sairaanhoitaja kehottaa sinua pienentämään annosta, sekä aamuannoksesta että ilta-annoksesta vähennetään yksi 100 mikrogramman tabletti.

Pienennä annosta vain, jos olet puhunut asiasta keuhkovaltimoiden verenpainetautiasi hoitavan lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa. Annoksen pienentämisellä pyritään löytämään sinulle sopiva annos (ylläpitoannos).

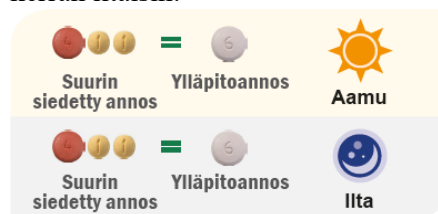


Siirtyminen ylläpitoannokseen

Suurimmasta annoksesta, jota siedät titrauksen aikana, tulee **ylläpitoannoksesi**. Käytät jatkossa säännöllisesti ylläpitoannosta. Lääkäri tai sairaanhoitaja määrää sinulle ylläpitoannostasi vastaavaa **yhtä tai useampaa tablettivahvuutta**.

Näin voit mahdollisesti ottaa vain yhden tabletin aamuisin ja yhden iltain.

Jos esimerkiksi suurin titrauksen aikana sietämäsi annos oli 600 mikrogrammaa kerran aamuisin ja kerran iltain:



Ajan mittaan lääkäri tai sairaanhoitaja saattaa muuttaa ylläpitoannostasi tarpeen mukaan.

Jos unohdat ottaa Uptravi-valmistetta

Jos unohdat ottaa annoksen, ota se heti kun muistat ja jatka sitten tablettien ottoa tavanomaiseen aikaan. Jos seuraavan annoksen normaaliin ottoajankohtaan on enintään 6 tuntia, jätä unohtunut annos väliin ja jatka lääkkeen ottamista tavanomaiseen aikaan.

Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi tabletin.

Jos lopetat Uptravi-valmisteen käytön

Älä lopeta Uptravi-valmisteen käyttöä, ellei lääkäri tai sairaanhoitaja kehota sinua tekemään niin. Jos lopetat mistä tahansa syystä Uptravi-valmisteen ottamisen yli 3 perättäisen päivän ajaksi (jos vähintään 6 perättäistä annosta jää väliin), **ota heti yhteys keuhkovaltimoiden verenpaineautiasi hoitavaan lääkäriin tai sairaanhoitajaan, sillä annosta on ehkä muutettava haittavaikutusten ehkäisemiseksi.**

Lääkäri tai sairaanhoitaja saattaa kehottaa sinua aloittamaan hoidon uudelleen pienemmällä annoksella ja suurentamaan sitä vähitellen aiempaan ylläpitoannokseen.

Titrauspäiväkirja**Lue pakkausselosteen ohjeet huolellisesti.**

Seuraavat päiväkirjasivut helpottavat titrauksen aikana aamuisin ja iltaisin otettavan tablettimäärän seurantaa.

Kirjoita näille sivuille aamuisin ja iltaisin ottamasi tablettimäärät.

Kukin vaihe kestää yleensä noin 1 viikon, ellei lääkäri tai sairaanhoitaja kehota sinua toimimaan toisin. Päiväkirjassa on ylimääräisiä sivuja yli viikon kestävien titrausvaiheiden seurantaan.



Käytä sivuja 20–27 ensimmäisten hoitoviikkojen seurantaan. Näiden viikkojen aikana käytetään vain 100 mikrogramman tabletteja (vaiheet 1–4).



Jos sinulle on määrätty sekä 100 että 400 mikrogramman tabletteja, käytä sivuja 30–37 (vaiheet 5–8).

Muista olla säännöllisesti yhteydessä keuhkovaltimoiden verenpainetautiasi hoitavaan lääkäriin tai sairaanhoitajaan.

Kirjoita lääkärin tai sairaanhoitajan ohjeet tähän:

Lääkärin vastaanoton puhelinnumero ja sähköpostiosoite:

Apteekin puhelinnumero:

Muistiinpanoja:

VIKKO	Kirjoita joka päivä muistiin alla oleviin ruutuihin, kuinka monta tablettia otat aamulla ja illalla. Keskustelin lääkärin tai hoitajan kanssa <u>PP / KK / VVVV</u> .	20
1	Pvm: _____	
Aamu	100 mikrog. 0	Ilta
100 mikrog.		100 mikrog.
Ensimmäinen Upravi-annos otetaan illalla		Ensimmäinen suurempi Upravi-annos otetaan illalla

VIKKO	Kirjoita hoitoviikon numero muistiin vasempaan yläkulmaan. Kirjoita joka päivä muistiin alla oleviin ruutuihin, kuinka monta tablettia otat aamulla ja illalla. Keskustelin lääkärin tai hoitajan kanssa <u>PP / KK / VVVV</u> .	21
1	Pvm: _____	
Aamu	100 mikrog.	Ilta
100 mikrog.		100 mikrog.
Ensimmäinen Upravi-annos otetaan illalla		Ensimmäinen suurempi Upravi-annos otetaan illalla

VIKKO	Kirjoita hoitoviikon numero muistiin vasempaan yläkulmaan. Kirjoita joka päivä muistiin alla oleviin ruutuihin, kuinka monta tablettia otat aamulla ja illalla. Keskustelin lääkärin tai hoitajan kanssa <u>PP / KK / VVVV</u> .	22
1	Pvm: _____	
Aamu	100 mikrog.	Ilta
100 mikrog.		100 mikrog.
Siirry sivulle 28, jos lääkäri määrää sinulle 400 mikrog. tabletteja		

VIKKO	Kirjoita hoitoviikon numero muistiin vasempaan yläkulmaan. Kirjoita joka päivä muistiin alla oleviin ruutuihin, kuinka monta tablettia otat aamulla ja illalla. Keskustelin lääkärin tai hoitajan kanssa <u>PP / KK / VVVV</u> .	23
1	Pvm: _____	
Aamu	100 mikrog.	Ilta
100 mikrog.		100 mikrog.
Siirry sivulle 28, jos lääkäri määrää sinulle 400 mikrog. tabletteja		

Sivu 24

VIKKO Kirjoita hoitoviikon numero muistiin vasempaan yläkulmaan. Kirjoita joka päivä muistiin alla oleviin ruutuihin, kuinka monta tablettia otat aamulla ja illalla. Keskustelin lääkärin tai hoitajan kanssa <u>PP/KK/VVVV</u> . Pvm: _____								24	VIKKO Kirjoita hoitoviikon numero muistiin vasempaan yläkulmaan. Kirjoita joka päivä muistiin alla oleviin ruutuihin, kuinka monta tablettia otat aamulla ja illalla. Keskustelin lääkärin tai hoitajan kanssa <u>PP/KK/VVVV</u> . Pvm: _____								25
Aamu 100 mikrog. # # # # # # # #								Aamu 100 mikrog. # # # # # # # #									
Ilta 100 mikrog. # # # # # # # #								Ilta 100 mikrog. # # # # # # # #									
Siirry sivulle 28, jos lääkäri määrää sinulle 400 mikrog. tabletteja																	

Sivu 26

VIKKO Kirjoita hoitoviikon numero muistiin vasempaan yläkulmaan. Kirjoita joka päivä muistiin alla oleviin ruutuihin, kuinka monta tablettia otat aamulla ja illalla. Keskustelin lääkärin tai hoitajan kanssa <u>PP/KK/VVVV</u> . Pvm: _____								26	VIKKO Kirjoita hoitoviikon numero muistiin vasempaan yläkulmaan. Kirjoita joka päivä muistiin alla oleviin ruutuihin, kuinka monta tablettia otat aamulla ja illalla. Keskustelin lääkärin tai hoitajan kanssa <u>PP/KK/VVVV</u> . Pvm: _____								27
Aamu 100 mikrog. # # # # # # # #								Aamu 100 mikrog. # # # # # # # #									
Ilta 100 mikrog. # # # # # # # #								Ilta 100 mikrog. # # # # # # # #									
Siirry sivulle 28, jos lääkäri määrää sinulle 400 mikrog. tabletteja																	

Sivu 28

Käytä seuraavia päiväkirjan sivuja, jos lääkäri tai sairaanhoitaja määrää sinulle sekä 400 mikrogramman että 100 mikrogramman tabletteja.

Merkitse päiväkirjasivuille, että olet ottanut **yhden** 400 mikrogramman tabletin joka päivä aamuin illoin sinulle määrätyn 100 mikrogramman tablettimäärän lisäksi.

-  **100 mikrog. tabletti**
-  **400 mikrog. tabletti**
(Käytä vaiheissa 5-8 annoskohtaisen tablettimäärän vähentämiseksi)

Sivu 29

Muista olla säännöllisesti yhteydessä keuhkovaltimoiden verenpainetautiasi hoitavaan lääkäriin tai sairaanhoitajaan.

Kirjoita lääkärin tai sairaanhoitajan ohjeet tähän:

Lääkärin vastaanoton puhelinnumero ja sähköpostiosoite:

Apteekin puhelinnumero:

Muistiinpanoja:

Sivu 30

VIKKO Kirjoita hoitoviikon numero muistiin vasempaan yläkulmaan. Kirjoita joka päivä muistiin alla oleviin ruutuihin, kuinka monta tablettia otat aamulla ja illalla. Keskustelin lääkärin tai hoitajan kanssa <u>PP/KK/VVVV</u> . Pvm: _____								30	VIKKO Kirjoita hoitoviikon numero muistiin vasempaan yläkulmaan. Kirjoita joka päivä muistiin alla oleviin ruutuihin, kuinka monta tablettia otat aamulla ja illalla. Keskustelin lääkärin tai hoitajan kanssa <u>PP/KK/VVVV</u> . Pvm: _____								31
Aamu 100 mikrog. 400 mikrog. 1 1 1 1 1 1 1								Aamu 100 mikrog. 400 mikrog. 1 1 1 1 1 1 1									
Ilta 100 mikrog. 400 mikrog. 1 1 1 1 1 1 1								Ilta 100 mikrog. 400 mikrog. 1 1 1 1 1 1 1									

Sivu 31

Sivu 32

Kirjoita hoitoviikon numero muistiin vasempaan yläkulmaan. Kirjoita joka päivä muistiin alla oleviin ruutuihin, kuinka monta tablettia otat aamulla ja illalla. Keskustelin lääkärin tai hoitajan kanssa <u>PP/KK/VVVV</u> .								32								
Pvm: _____																
Aamu	100 mikrog.	#	#	#	#	#	#	Aamu	100 mikrog.	#	#	#	#	#	#	#
	400 mikrog.	1	1	1	1	1	1		400 mikrog.	1	1	1	1	1	1	1
Ilta	100 mikrog.	#	#	#	#	#	#	Ilta	100 mikrog.	#	#	#	#	#	#	#
	400 mikrog.	1	1	1	1	1	1		400 mikrog.	1	1	1	1	1	1	1

Sivu 33

Sivu 34

Kirjoita hoitoviikon numero muistiin vasempaan yläkulmaan. Kirjoita joka päivä muistiin alla oleviin ruutuihin, kuinka monta tablettia otat aamulla ja illalla. Keskustelin lääkärin tai hoitajan kanssa <u>PP/KK/VVVV</u> .								34								
Pvm: _____																
Aamu	100 mikrog.	#	#	#	#	#	#	Aamu	100 mikrog.	#	#	#	#	#	#	#
	400 mikrog.	1	1	1	1	1	1		400 mikrog.	1	1	1	1	1	1	1
Ilta	100 mikrog.	#	#	#	#	#	#	Ilta	100 mikrog.	#	#	#	#	#	#	#
	400 mikrog.	1	1	1	1	1	1		400 mikrog.	1	1	1	1	1	1	1

Sivu 35

Sivu 36

Kirjoita hoitoviikon numero muistiin vasempaan yläkulmaan. Kirjoita joka päivä muistiin alla oleviin ruutuihin, kuinka monta tablettia otat aamulla ja illalla. Keskustelin lääkärin tai hoitajan kanssa <u>PP/KK/VVVV</u> .								36								
Pvm: _____																
Aamu	100 mikrog.	#	#	#	#	#	#	Aamu	100 mikrog.	#	#	#	#	#	#	#
	400 mikrog.	1	1	1	1	1	1		400 mikrog.	1	1	1	1	1	1	1
Ilta	100 mikrog.	#	#	#	#	#	#	Ilta	100 mikrog.	#	#	#	#	#	#	#
	400 mikrog.	1	1	1	1	1	1		400 mikrog.	1	1	1	1	1	1	1

Sivu 37

Sivu 38

Muistiinpanoja

Sivu 39

Sivu 40