

PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Uptravi 100 mikrograma filmom obložene tablete
Uptravi 200 mikrograma filmom obložene tablete
Uptravi 400 mikrograma filmom obložene tablete
Uptravi 600 mikrograma filmom obložene tablete
Uptravi 800 mikrograma filmom obložene tablete
Uptravi 1000 mikrograma filmom obložene tablete
Uptravi 1200 mikrograma filmom obložene tablete
Uptravi 1400 mikrograma filmom obložene tablete
Uptravi 1600 mikrograma filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Uptravi 100 mikrograma filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 100 mikrograma seleksipaga.

Uptravi 200 mikrograma filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 200 mikrograma seleksipaga.

Uptravi 400 mikrograma filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 400 mikrograma seleksipaga.

Uptravi 600 mikrograma filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 600 mikrograma seleksipaga.

Uptravi 800 mikrograma filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 800 mikrograma seleksipaga.

Uptravi 1000 mikrograma filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 1000 mikrograma seleksipaga.

Uptravi 1200 mikrograma filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 1200 mikrograma seleksipaga.

Uptravi 1400 mikrograma filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 1400 mikrograma seleksipaga.

Uptravi 1600 mikrograma filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 1600 mikrograma seleksipaga.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta

Uptravi 100 mikrograma filmom obložene tablete

Okrugle, svijetlo žute, filmom obložene tablete promjera 3,0 mm s utisnutim „1“ na jednoj strani.

Uptravi 200 mikrograma filmom obložene tablete

Okrugle, svijetlo žute, filmom obložene tablete promjera 7,3 mm s utisnutim „2“ na jednoj strani.

Uptravi 400 mikrograma filmom obložene tablete

Okrugle, crvene, filmom obložene tablete promjera 7,3 mm s utisnutim „4“ na jednoj strani.

Uptravi 600 mikrograma filmom obložene tablete

Okrugle, svijetlo ljubičaste, filmom obložene tablete promjera 7,3 mm s utisnutim „6“ na jednoj strani.

Uptravi 800 mikrograma filmom obložene tablete

Okrugle, zelene, filmom obložene tablete promjera 7,3 mm s utisnutim „8“ na jednoj strani.

Uptravi 1000 mikrograma filmom obložene tablete

Okrugle, narančaste, filmom obložene tablete promjera 7,3 mm s utisnutim „10“ na jednoj strani.

Uptravi 1200 mikrograma filmom obložene tablete

Okrugle, tamno ljubičaste, filmom obložene tablete promjera 7,3 mm s utisnutim „12“ na jednoj strani.

Uptravi 1400 mikrograma filmom obložene tablete

Okrugle, tamno žute, filmom obložene tablete promjera 7,3 mm s utisnutim „14“ na jednoj strani.

Uptravi 1600 mikrograma filmom obložene tablete

Okrugle, smeđe, filmom obložene tablete promjera 7,3 mm s utisnutim „16“ na jednoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Uptravi je indiciran za dugotrajno liječenje plućne arterijske hipertenzije (PAH-a) u odraslih bolesnika s funkcionalnim stupnjem II–III prema klasifikaciji SZO-a (engl. *World Health Organisation functional class*, WHO FC), ili kao dio kombiniranog liječenja u bolesnika u kojih bolest nije dovoljno kontrolirana antagonistom endotelinskih receptora (engl. *endothelin receptor antagonist*, ERA) i/ili inhibitorom fosfodiesteraze tipa 5 (PDE-5), ili kao monoterapija u bolesnika koji nisu kandidati za prethodno navedene terapije.

Djelotvornost je dokazana u populaciji s PAH-om uključujući idiopatski i nasljedni PAH, PAH povezan s poremećajima vezivnog tkiva i PAH povezan s korigiranom jednostavnom prirođenom srčanom manom (vidjeti dio 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje treba započeti i nadzirati samo liječnik s iskustvom u liječenju PAH-a.

Doziranje

Individualizirana titracija doze

Svakom bolesniku treba polako povećavati dozu do najveće doze koju može podnositi, što može biti u rasponu od 200 mikrograma uzeto dva puta dnevno do 1600 mikrograma uzeto dva puta dnevno (individualizirana doza održavanja).

Preporučena početna doza je 200 mikrograma uzeto dva puta dnevno, u razmaku od približno 12 sati. Doza se povećava u koracima povećanja od 200 mikrograma uzeto dva puta dnevno, obično u razmacima od tjedan dana. Na početku liječenja i pri svakom koraku povećanja doze, preporučuje se prvu dozu uzeti navečer. Tijekom titracije doze mogu se javiti neke nuspojave zbog načina djelovanja seleksipaga (kao što su glavobolja, proljev, mučnina i povraćanje, bol u čeljusti, mialgija, bol u ekstremitetima, artralgija i navale crvenila). One su obično prolazne ili se mogu zbrinuti simptomatskim liječenjem (vidjeti dio 4.8). Ipak, ako bolesnik dosegne dozu koju ne može podnositi, dozu treba smanjiti na prethodnu razinu.

U bolesnika u kojih je povećanje doze ograničeno razlozima koji nisu povezani s nuspojavama zbog načina djelovanja seleksipaga, može se razmotriti ponovni pokušaj povećanja doze na najveću dozu koju bolesnik može podnositi do najviše 1600 mikrograma dva puta dnevno.

Individualizirana doza održavanja

Potrebno je održavati najveću dozu dosegnutu tijekom titracije koja se može podnositi. Ako se liječenje tijekom vremena slabije podnosi pri danoj dozi, treba razmotriti simptomatsko liječenje i/ili smanjenje doze na prethodnu manju dozu.

Prekidi i prestanak uzimanja

Ako se doza propusti, treba ju uzeti što je prije moguće. Propuštenu dozu ne treba uzeti ako je sljedeća planirana doza unutar približno 6 sati.

Ako se liječenje propusti tijekom 3 ili više dana, Upravi treba ponovno uvesti s nižom dozom i zatim ju povećavati.

Iskustvo s naglim prekidanjem uzimanja seleksipaga u bolesnika s PAH-om je ograničeno. Nisu uočeni dokazi akutnog povratnog pogoršanja (engl. *rebound*).

Ipak, ukoliko se donese odluka o ukidanju lijeka Upravi, to treba učiniti postupno uz istodobno uvođenje alternativnog liječenja.

Prilagodba doze uz istodobnu primjenu umjerenih inhibitora CYP2C8

Kada se primjenjuje istodobno s umjerenim inhibitorima CYP2C8 (npr. klopidogrelom, deferasiroksom i teriflunomidom), ukupnu dnevnu dozu lijeka Upravi potrebno je smanjiti na pola na način da se primjenjuje pola svake doze dva puta dnevno. Druga mogućnost je da se učestalost doziranja lijeka Upravi od jedanput dnevno kako bi se postiglo pola dnevne doze nastavi u bolesnika koji su postigli dobru kontrolu režimom doziranja od jedanput dnevno, što se može primijeniti i u bolesnika za koje nije dostupna odgovarajuća jačina(e) doze koja bi omogućila doziranje od pola doze dva puta dnevno. Ako se ne podnosi terapija u danoj dozi, treba razmotriti liječenje simptoma i/ili smanjenje doze na sljedeću nižu dozu. Kada se prekine istodobna primjena umjerenog inhibitora CYP2C8, ukupnu dnevnu dozu lijeka Upravi treba povećati, ako je to primjenjivo. Ne smije se prekoračiti najviša doza od 1600 mikrograma dva puta dnevno (vidjeti dio 4.5).

Posebne populacije

Stariji (≥ 65 godina)

Nije potrebna prilagodba režima doziranja u starijih osoba (vidjeti dio 5.2). Kliničko iskustvo s bolesnicima starijim od 75 godina je ograničeno te se stoga Upravi u ovoj populaciji treba koristiti oprezno (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje funkcije jetre

Upravi se ne smije primjenjivati u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij C; vidjeti dio 4.4). Za bolesnike s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij B) početna doza lijeka za liječenje treba biti 100 mikrograma dva puta dnevno, a zatim ju treba povećavati u razmacima od tjedan dana s koracima povećanja od 100 mikrograma dva puta dnevno, sve do pojave nuspojava zbog načina djelovanja seleksipaga koje se ne mogu podnositi ni zbrinuti lijekovima. U ovih bolesnika je najviša doza 800 mikrograma uzeto dva puta dnevno. Druga mogućnost je da se učestalost doziranja lijeka Upravi od jedanput dnevno kako bi se postiglo pola dnevne doze nastavi u bolesnika koji su postigli dobru kontrolu režimom doziranja od jedanput dnevno, što se može primijeniti i u bolesnika za koje nije dostupna odgovarajuća jačina(e) doze koja bi omogućila doziranje od pola doze dva puta dnevno. Nije potrebna prilagodba režima doziranja u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij A).

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebna prilagodba režima doziranja u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega. Nije potrebna promjena početne doze u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (procijenjena brzina glomerularne filtracije [eGFR] < 30 ml/min/1,73 m²); titraciju doze u ovih bolesnika treba provoditi oprezno (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost seleksipaga u djece u dobi od 2 do 18 godina nisu još ustanovljene. Trenutno dostupni privremeni podaci opisani su u dijelu 5.1 i 5.2, ali se ne može dati preporuka o doziranju. Primjena seleksipaga u pedijatrijskoj populaciji se ne preporučuje.

Sigurnost i djelotvornost seleksipaga u djece mlađe od 2 godine starosti nisu ispitivane jer su ispitivanja na životinjama pokazala povećan rizik od intususcepcije. Klinički značaj ovih nalaza nije poznat (vidjeti dio 5.3).

Način primjene

Peroralna primjena.

Filmom obložene tablete namijenjene su uzimanju peroralno ujutro i navečer. Kako bi se povećala tolerancija, preporučuje se Upravi uzimati s hranom te prvu povećanu dozu na početku svake faze povećanja doze uzimati navečer.

Filmom obložene tablete treba progutati s vodom. Tablete se ne smiju lomiti ili drobiti jer ovojnica tablete štiti djelatnu tvar od svjetlosti.

Bolesnike koji slabo vide ili su slijepi treba uputiti da zatraže pomoć od druge osobe pri uzimanju lijeka Upravi tijekom razdoblja titracije doze.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Teška koronarna bolest srca ili nestabilna angina.
- Infarkt miokarda unutar zadnjih 6 mjeseci.
- Dekompenzirano zatajenje srca, ako nije pod strogim medicinskim nadzorom.
- Teške aritmije.

- Cerebrovaskularni događaji (npr. tranzitorna ishemična ataka, moždani udar) unutar zadnja 3 mjeseca.
- Prirođeni ili stečeni defekti zalistaka s klinički značajnim poremećajima funkcije miokarda koji nisu povezani s plućnom hipertenzijom.
- Istodobna primjena jakih inhibitora CYP2C8 (npr. gemfibrozil, vidjeti dio 4.5).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Hipotenzija

Seleksipag ima vazodilatacijska svojstva što može dovesti do snižavanja krvnog tlaka. Prije propisivanja lijeka Upravi liječnici trebaju pažljivo razmotriti mogu li se u bolesnika s određenim podležećim stanjima javiti nuspojave zbog vazodilatacijskog učinka (npr. bolesnici na antihipertenzivnoj terapiji ili s hipotenzijom u mirovanju, hipovolemijom, teškom opstrukcijom istjecanja krvi iz lijevog ventrikula ili autonomnom disfunkcijom) (vidjeti dio 4.8).

Hipertireoza

Hipertireoza je zabilježena uz Upravi. U slučaju pojave znakova ili simptoma hipertireoze preporučuje se učiniti testove funkcije štitnjače prema kliničkim indikacijama (vidjeti dio 4.8).

Plućna venookluzivna bolest

Pri primjeni vazodilatatora (uglavnom prostaciklina) u bolesnika s plućnom venookluzivnom bolesti prijavljeni su slučajevi plućnog edema. Shodno tome, ako se pojave znakovi plućnog edema pri primjeni lijeka Upravi u bolesnika s PAH-om, potrebno je uzeti u obzir mogućnost plućne venookluzivne bolesti. Ako se ona potvrdi, treba prekinuti liječenje.

Stariji (≥ 65 godina)

Kliničko iskustvo s primjenom seleksipaga u bolesnika starijih od 75 godina je ograničeno te se stoga Upravi u ovoj populaciji treba koristiti oprezno (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje funkcije jetre

Nema kliničkog iskustva s primjenom seleksipaga u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij C), stoga se liječenje ne treba primjenjivati u tih bolesnika. Izloženost seleksipagu i njegovom aktivnom metabolitu je povećana u ispitanika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij B; vidjeti dio 5.2). U bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre, ukupnu dnevnu dozu lijeka Upravi potrebno je smanjiti (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje funkcije bubrega

U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²), titraciju doze treba provoditi uz oprez. Nema iskustva s primjenom lijeka Upravi u bolesnika na dijalizi (vidjeti dio 5.2), stoga se Upravi ne treba primjenjivati u tih bolesnika.

Žene reproduktivne dobi

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom uzimanja seleksipaga (vidjeti dio 4.6).

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Učinak drugih lijekova na seleksipag

Seleksipag se hidrolizira u svoj aktivni metabolit karboksilesterazama (vidjeti dio 5.2). I seleksipag i njegov aktivni metabolit prolaze oksidativni metabolizam uglavnom putem CYP2C8 i manje putem CYP3A4. Glukuronidaciju aktivnog metabolita kataliziraju UGT1A3 i UGT2B7. Seleksipag i njegov aktivni metabolit su supstrati za OATP1B1 i OATP1B3. Seleksipag je slabi supstrat za P-gp efluksnu crpku. Aktivni metabolit je slabi supstrat za protein koji uzrokuje rezistenciju raka dojke na lijekove (BCRP, od engl. *breast cancer resistance protein*).

Varfarin ne utječe na farmakokinetiku seleksipaga i njegovog aktivnog metabolita.

Inhibitori CYP2C8

U prisutnosti 600 mg gemfibrozila, dva puta dnevno, jakog inhibitora CYP2C8, izloženost seleksipagu povećala se približno dvostruko, dok se izloženost aktivnom metabolitu, koji ima glavni doprinos djelotvornosti, povećala približno 11 puta. Istodobna primjena lijeka Upravi s jakim inhibitorima CYP2C8 (npr. gemfibrozil) je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

Istodobna primjena lijeka Upravi s klopidogrelom (udarna doza od 300 mg ili doza održavanja od 75 mg jednom dnevno), umjerenim inhibitorom CYP2C8, nije imala značajan utjecaj na izloženost seleksipagu, ali je povećala izloženost aktivnom metabolitu oko 2,2 i 2,7 puta nakon udarne doze odnosno doze održavanja. Ukupnu dnevnu dozu lijeka Upravi je potrebno smanjiti na način da se svaku pojedinačnu dozu smanji na pola kada se primjenjuje istodobno s umjerenim inhibitorima CYP2C8 (npr. klopidogrelom, deferasiroksom i teriflunomidom). Druga mogućnost je da se učestalost doziranja lijeka Upravi od jedanput dnevno kako bi se postiglo pola dnevne doze nastavi u bolesnika koji su postigli dobru kontrolu režimom doziranja od jedanput dnevno, što se može primijeniti i u bolesnika za koje nije dostupna odgovarajuća jačina(e) doze koja bi omogućila doziranje od pola doze dva puta dnevno. Kada se prekine istodobna primjena umjerenog inhibitora CYP2C8, ukupnu dnevnu dozu lijeka Upravi treba povećati, ako je to primjenjivo. Najviša doza od 1600 mikrograma dva puta dnevno ne smije se prekoračiti (vidjeti dio 4.2).

Induktori CYP2C8

U prisutnosti 600 mg rifampicina, jedanput dnevno, induktora CYP2C8 (i UGT enzima), izloženost seleksipagu nije se promijenila, dok se izloženost aktivnom metabolitu smanjila za pola. Može biti potrebna prilagodba doze seleksipaga uz istodobnu primjenu induktora CYP2C8 (npr. rifampicin, karbamazepin, fenitoin).

Inhibitori UGT1A3 i UGT2B7

Utjecaj jakih inhibitora UGT1A3 i UGT2B7 (valproatne kiseline, probenecida, i flukonazola) na izloženost seleksipagu i njegovom aktivnom metabolitu nije ispitivan. Potreban je oprez kad se ti lijekovi primjenjuju istodobno s lijekom Upravi. Moguća farmakokinetička interakcija s jakim inhibitorima UGT1A3 i UGT2B7 ne može se isključiti.

Inhibitori i induktori CYP3A4

Pri primjeni 400 mg/100 mg lopinavira/ritonavira, jakog inhibitora CYP3A4, dva puta dnevno, izloženost seleksipagu povećala se približno dvostruko, dok se izloženost aktivnom metabolitu seleksipaga nije mijenjala. S obzirom da je aktivni metabolit 37 puta potentniji, ovaj učinak nije klinički značajan. Budući da jaki inhibitor CYP3A4 nije utjecao na farmakokinetiku aktivnog metabolita, upućujući na zaključak da put CYP3A4 nije važan za eliminaciju aktivnog metabolita, ne očekuje se utjecaj induktora CYP3A4 na farmakokinetiku aktivnog metabolita.

Lijekovi za PAH

U placebom kontroliranom ispitivanju faze 3 u bolesnika s PAH-om, primjena seleksipaga u kombinaciji s ERA-om i inhibitorom PDE-5 imala je za posljedicu 30% nižu izloženost aktivnom metabolitu.

Inhibitori prijenosnika (lopinavir/ritonavir)

Pri primjeni 400 mg/100 mg lopinavira/ritonavira, jakog inhibitora OATP (OATP1B1 i OATP1B3) i P-gp-a, dva puta dnevno, izloženost seleksipagu povećala se približno dvostruko, dok se izloženost

aktivnom metabolitu seleksipaga nije mijenjala. S obzirom da je nositelj glavne farmakološkog djelovanja aktivni metabolit, ovaj učinak nije klinički značajan.

Utjecaj seleksipaga na druge lijekove

Seleksipag i njegov aktivni metabolit ne inhibiraju i ne induciraju enzime citokroma P450 i transportne proteine pri klinički značajnim koncentracijama.

Antikoagulansi ili inhibitori agregacije trombocita

Seleksipag je inhibitor agregacije trombocita *in vitro*. U placebom kontroliranom ispitivanju faze 3 u bolesnika s PAH-om nije zabilježen povećan rizik od krvarenja uz seleksipag u usporedbi s placebom, uključujući i pri primjeni seleksipaga s antikoagulansima (kao što su heparinski i kumarinski antikoagulansi) ili inhibitorima agregacije trombocita. U ispitivanju na zdravim ispitanicima seleksipag (400 mikrograma dva puta dnevno) nije promijenio izloženost S-varfarinu (supstrat za CYP2C9) ili R-varfarinu (supstrat za CYP3A4) nakon jednokratne doze od 20 mg varfarina. Seleksipag nije utjecao na farmakodinamički učinak varfarina na međunarodno normalizirani omjer.

Midazolam

U stanju dinamičke ravnoteže nakon postupnog povećavanja doze seleksipaga do 1600 mikrograma dvaput dnevno, nisu opažene klinički značajne promjene u izloženosti midazolamu, osjetljivom supstratu za CYP3A4 u crijevima i jetri, ili njegovu metabolitu 1-hidroksimidazolamu. Istodobna primjena seleksipaga i supstrata za CYP3A4 ne zahtijeva prilagodbu doze.

Hormonski kontraceptivi

Specifična ispitivanja interakcija između lijekova s hormonskim kontraceptivima nisu provedena. Budući da seleksipag nije utjecao na izloženost supstratima za CYP3A4, midazolamu i R-varfarinu, ni supstratu za CYP2C9, S-varfarinu, ne očekuje se smanjena djelotvornost hormonskih kontraceptiva.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom uzimanja seleksipaga (vidjeti dio 4.4).

Trudnoća

Nema podataka o primjeni seleksipaga u trudnica. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak vezano uz reproduktivnu toksičnost. Seleksipag i njegov glavni metabolit pokazali su *in vitro* 20 do 80 puta manju potentnost prostaciklinskih (IP) receptora u životinjskih vrsta na kojima je ispitana reproduktivna toksičnost u usporedbi s ljudima. Stoga su granice sigurnosti za moguće učinke na reprodukciju posredovane IP receptorima sukladno manje nego za učinke koji nisu povezani s djelovanjem na IP receptore (vidjeti dio 5.3).

Ne preporučuje se koristiti lijek Uptravi tijekom trudnoće niti u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se seleksipag ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko. U štakora se seleksipag i njegovi metaboliti izlučuju u mlijeko (vidjeti dio 5.3). Ne može se isključiti rizik za dojenče. Uptravi se ne bi trebao primjenjivati tijekom dojenja.

Plodnost

Klinički podaci nisu dostupni. U ispitivanjima na štakorima seleksipag je u visokim dozama uzrokovao prolazne poremećaje estrusnih ciklusa koji nisu utjecali na plodnost (vidjeti dio 5.3). Važnost za ljude nije poznata.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Upravi malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Klinički status bolesnika i profil nuspojava seleksipaga (poput glavobolje ili hipotenzije, vidjeti dio 4.8) treba imati na umu kad se razmatra bolesnikova sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće zabilježene nuspojave su glavobolja, proljev, mučnina i povraćanje, bol u čeljusti, mialgija, bol u ekstremitetima, artralgija i navale crvenila. Te su reakcije češće tijekom faze povećavanja doze. Većina tih reakcija je blagog do umjerenog intenziteta.

Sigurnost seleksipaga procijenjena je u dugoročnom, placebom kontroliranom ispitivanju faze 3 koje je obuhvatilo 1156 odraslih bolesnika sa simptomatskim PAH-om (GRIPHON ispitivanje). Srednja vrijednost trajanja liječenja bila je 76,4 tjedna (medijan 70,7 tjedana) za bolesnike koji su primali seleksipag, naspram 71,2 tjedna (medijan 63,7 tjedana) za bolesnike koji su primali placebo. Izloženost seleksipagu trajala je do 4,2 godine.

Tablični popis nuspojava

Nuspojave zabilježene u pivotalnom kliničkom ispitivanju GRIPHON i tijekom praćenja nakon stavljanja lijeka u promet prikazane su u tablici ispod. Nuspojave su rangirane prema učestalosti unutar svake klasifikacije organskih sustava i navedene su redom od ozbiljnijih prema manje ozbiljnim. Učestalost se definira kao vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$).

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često
Poremećaji krvi i limfnog sustava		anemija* smanjena razina hemoglobina*	
Endokrini poremećaji		hipertireoza* smanjena razina hormona koji stimulira štitnjaču	
Poremećaji metabolizma i prehrane		smanjen apetit smanjenje težine	
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja*		
Srčani poremećaji			sinusna tahikardija*
Krvožilni poremećaji	navale crvenila*	hipotenzija*	
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja	nazofaringitis (neinfektivnog porijekla)	nazalna kongestija	
Poremećaji probavnog sustava	proljev* povraćanje* mučnina*	bol u abdomenu dispepsija*	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		osip urtikarija eritem angioedem [†]	

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	bol u čeljusti* mialgija* artralgija* bol u ekstremitetima*		
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		Bol	

* Vidjeti dio: Opis odabranih nuspojava.

† Tijekom razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su slučajevi angioedema s latencijom koja može premašiti 30 dana liječenja.

Opis odabranih nuspojava

Farmakološki učinci povezani s titracijom i dozom održavanja

Nuspojave povezane s načinom djelovanja seleksipaga uočene su često, posebice tijekom faze individualizirane titracije doze; navedene su u tablici ispod:

Nuspojave koje nastaju zbog sličnosti s prostaciklinima	Titracija		Održavanje	
	Seleksipag	Placebo	Seleksipag	Placebo
glavobolja	64%	28%	40%	20%
proljevi	36%	12%	30%	13%
mučnina	29%	13%	20%	10%
bol u čeljusti	26%	4%	21%	4%
mialgija	15%	5%	9%	3%
bol u ekstremitetima	14%	5%	13%	6%
povraćanje	14%	4%	8%	6%
navale crvenila	11%	4%	10%	3%
artralgija	7%	5%	9%	5%

Ove nuspojave su obično prolazne ili se mogu zbrinuti simptomatskim liječenjem. 7,5% bolesnika koji primaju seleksipag prekinu liječenje zbog tih nuspojava. Približan udio ozbiljnih nuspojava bio je 2,3% u skupini koja je primala seleksipag te 0,5% u skupini koja je primala placebo. U kliničkoj praksi se pokazalo da nuspojave u probavnom sustavu odgovaraju na antidijarijike, antiemetike te lijekove protiv mučnine i/ili lijekove za funkcionalne poremećaje probavnog sustava. Nuspojave povezane s bolovima često su liječene analgeticima (kao što je paracetamol).

Smanjena razina hemoglobina

U placebo kontroliranom ispitivanju faze 3 u bolesnika s PAH-om srednje vrijednosti apsolutnih promjena hemoglobina pri redovnim posjetima u usporedbi s početnim vrijednostima bile su u rasponu od -0,34 do -0,02 g/dl u skupini koja je primala seleksipag, u usporedbi s -0,05 do 0,25 g/dl u skupini koja je primala placebo. Pad koncentracije hemoglobina u odnosu na početne vrijednosti na ispod 10 g/dl prijavljen je u 8,6% bolesnika liječenih seleksipagom i u 5,0% bolesnika liječenih placebo.

U placebo kontroliranom ispitivanju faze 3 u bolesnika s novodijagnosticiranim PAH-om srednje vrijednosti apsolutnih promjena hemoglobina pri redovnim posjetima u usporedbi s početnim vrijednostima bile su u rasponu od -1,77 do -1,26 g/dl u skupini koja je primala trojnu terapiju (seleksipag, macitentan, tadalafil) u usporedbi s -1,61 do -1,28 g/dl u skupini koja je primala dvojnu terapiju (placebo, macitentan i tadalafil). Pad koncentracije hemoglobina u odnosu na početne vrijednosti na ispod 10 g/dl prijavljen je u 19,0% bolesnika u skupini koja je primala trojnu terapiju i 14,5% u skupini koja je primala dvojnu terapiju. Anemija je prijavljena vrlo često (13,4%) u skupini koja je primala trojnu terapiju, dok je u skupini koja je primala dvojnu terapiju prijavljena često (8,3%).

Testovi funkcije štitnjače

U placebo kontroliranom ispitivanju faze 3 u bolesnika s PAH-om hipertireoza je zabilježena u 1,6%

bolesnika u skupini koja je primala seleksipag dok u skupini koja je primala placebo nije zabilježen nijedan slučaj (vidjeti dio 4.4). Smanjenje (do $-0,3$ mU/l od početnog medijana od $2,5$ mU/l) medijana razine hormona koji stimulira štitnjaču uočeno je na većini posjeta u skupini koja je primala seleksipag. U skupini koja je primala placebo bile su vidljive male promjene vrijednosti medijana. Nije bilo promjena srednjih vrijednosti trijodtironina ili tiroksina ni u jednoj skupini.

Povećanje frekvencije srca

U placebom kontroliranom ispitivanju faze 3 u bolesnika s PAH-om uočen je prolazan porast srednje vrijednosti frekvencije srca od 3–4 otkucaja/minuti 2–4 sata poslije uzimanja doze. Pretrage elektrokardiogramom pokazale su sinusnu tahikardiju u 11,3% bolesnika u skupini koja je primala seleksipag u usporedbi s 8,8% u skupini koja je primala placebo (vidjeti dio 5.1).

Hipotenzija

U placebom kontroliranom ispitivanju faze 3 u bolesnika s PAH-om, hipotenzija je prijavljena kod 5,8% bolesnika u skupini koja je primala seleksipag u usporedbi s 3,8% u skupini koja je primala placebo. Srednja vrijednost apsolutne promjene sistoličkog krvnog tlaka pri redovnim posjetama u usporedbi s osnovnom vrijednosti bila je u rasponu od $-2,0$ do $-1,5$ mmHg u skupini koja je primala seleksipag naspram $-1,3$ do $0,0$ mm Hg u placebo skupini a promjene dijastoličkog krvnog tlaka bile su u rasponu od $-1,6$ do $-0,1$ mm Hg u seleksipag skupini u usporedbi s $-1,1$ do $0,3$ mm Hg u placebo skupini. Pad sistoličkog krvnog tlaka ispod 90 mm Hg bio je zabilježen kod 9,7% bolesnika u seleksipag skupini u usporedbi sa 6,7% u placebo skupini.

Dispepsija

U placebom kontroliranom ispitivanju faze 3 u bolesnika s novodijagnosticiranim PAH-om, dispepsija je prijavljena vrlo često (16,8%) u bolesnika u skupini koja je primala trojnu terapiju (seleksipag, macitentan, tadalafil), dok je u bolesnika u skupini koja je primala dvojnu terapiju (placebo, macitentan i tadalafil) prijavljena često (8,3%).

Dugoročna sigurnost

Od 1156 bolesnika koji su sudjelovali u pivotalnom ispitivanju, 709 bolesnika ušlo je u dugoročni otvoreni produžetak ispitivanja (330 bolesnika iz ispitivanja GRIPHON koji su nastavili primati seleksipag i 379 bolesnika koji su u ispitivanju GRIPHON primali placebo i u ovom produžetku prešli na liječenje seleksipagom). Dugoročno praćenje bolesnika liječenih seleksipagom tijekom medijana od 30,5 mjeseci, a najdulje do 103 mjeseca, pokazalo je da je sigurnosni profil bio sličan onome u prethodno opisanom pivotalnom kliničkom ispitivanju.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojave: **navedenog u Dodatku V**.

4.9 Predoziranje

U odraslih su zabilježeni izolirani slučajevi predoziranja do 3200 mikrograma. Jedina zabilježena posljedica bila je blaga prolazna mučnina. U slučaju predoziranja moraju se primijeniti potporne mjere prema potrebi. Nije vjerojatna djelotvornost dijalize zbog znatnog vezanja seleksipaga i njegovog aktivnog metabolita za proteine plazme.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antitrombotski lijekovi, inhibitori agregacije trombocita izuzev heparina, ATK oznaka: B01AC27

Mehanizam djelovanja

Seleksipag je selektivni agonist IP receptora različit od prostaciklina i njegovih analoga. Seleksipag hidroliziraju karboksilesteraze čime nastaje njegov aktivni metabolit koji je približno 37 puta potentniji od seleksipaga. Seleksipag i aktivni metabolit su agonisti visokog afiniteta za IP receptor s visokom selektivnošću prema IP receptoru u odnosu na druge prostanoidne receptore (EP₁–EP₄, DP, FP i TP). Selektivnost prema EP₁, EP₃, FP i TP je važna jer su to dobro poznati receptori koji posreduju signal za kontrakcije u gastrointestinalnom sustavu i krvnim žilama. Selektivnost prema EP₂, EP₄ i DP₁ je važna jer ovi receptori posreduju imunosupresivne učinke.

Stimulacija IP receptora seleksipagom i aktivnim metabolitom dovodi do vazodilatacijskih kao i antiproliferativnih i antifibrotičnih učinaka. Seleksipag sprečava remodeliranje srca i pluća na štakorskom modelu PAH-a i uzrokuje proporcionalno smanjenje plućnih i perifernih tlakova, upućujući na zaključak da periferna vazodilatacija odražava plućne farmakodinamičke učinke. Seleksipag ne uzrokuje desenzitizaciju IP receptora *in vitro* ni tahifilaksiju na štakorskom modelu.

Farmakodinamički učinci

Elektrofiziologija srca

U ispitivanju QT intervala na zdravim odraslim ispitanicima, ponovljene doze od 800 i 1600 mikrograma seleksipaga dva puta dnevno nisu pokazale učinak na repolarizaciju srca (QTc interval) ili provođenje (PR i QRS intervali), a imale su blagi utjecaj na povećanje frekvencije srca (porast frekvencije, korigiran u odnosu na placebo i prilagođen početnim vrijednostima, dosegao je 6–7 otkucaja/minuti 1,5 do 3 sata poslije uzimanja doze od 800 mikrograma seleksipaga te 9–10 otkucaja/minuti u isto vrijeme nakon uzimanja 1600 mikrograma seleksipaga).

Faktori zgrušavanja

U ispitivanjima faze 1 i 2 uz seleksipag je uočeno blago smanjenje razine Von Willebrandovog faktora (VWF) u plazmi; vrijednosti VWF zadržale su se iznad donje granice normalnog raspona.

Plućna hemodinamika

Dvostruko slijepo placebo kontrolirano kliničko ispitivanje faze 2 procijenilo je hemodinamske varijable nakon 17 tjedana liječenja u odraslih bolesnika s PAH-om WHO FC II–III koji su istovremeno primali ERA-e i/ili inhibitore PDE-5. Bolesnici kojima se seleksipag titrirao do individualno tolerirane doze (u koracima povećanja od 200 mikrograma dva puta dnevno do 800 mikrograma dva puta dnevno; N = 33) postigli su statistički značajno smanjenje srednje vrijednosti plućnog vaskularnog otpora od 30,3% (95% interval pouzdanosti [CI]: –44,7%; –12,2%; p = 0,0045) te povećanje srčanog indeksa (srednji učinak liječenja) od 0,48 l/min/m² (95% CI: 0,13; 0,83) u usporedbi s placeboom (N = 10).

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost u odraslih bolesnika s PAH-om (GRIPHON)

Utjecaj seleksipaga na progresiju PAH-a pokazan je u multicentričnom, dugoročnom (najdulje trajanje izloženosti približno 4,2 godine), dvostruko slijepom, placebo kontroliranom, događajima oblikovanom, ispitivanju paralelnih skupina faze 3 (GRIPHON) u 1156 bolesnika sa simptomatskim (WHO FC I–IV) PAH-om. Bolesnici su bili randomizirani kako bi primali placebo (N = 582) ili seleksipag (N = 574) dva puta dnevno. Doza je bila povećavana u tjednim razmacima za korak povećanja od 200 mikrograma davan dva puta dnevno kako bi se odredila individualizirana doza održavanja (200–1600 mikrograma dva puta dnevno).

Primarna mjera ishoda ispitivanja bila je vrijeme do prve pojave događaja morbiditeta ili mortaliteta do završetka liječenja, definirano kao kompozitna točka koja obuhvaća smrt (svih uzroka); ili hospitalizaciju zbog PAH-a; ili progresiju PAH-a s posljedicom potrebe za transplantacijom pluća ili atrijskom septostomijom pomoću balona; ili uvođenje parenteralnog liječenja prostanoidima ili dugotrajno liječenje kisikom; ili druge događaje koji označavaju progresiju bolesti (bolesnici s WHO

FC II ili III na početku) potvrđene smanjenjem udaljenosti u 6-minutnom testu hodanja (6MTH) od početne vrijednosti ($\geq 15\%$) i pogoršanje WHO FC ili (bolesnici s WHO FC III ili IV na početku) potvrđeno smanjenjem udaljenosti u 6MTH od početne vrijednosti ($\geq 15\%$) i potrebom za dodatnim lijekovima za PAH.

Svi događaji bili su potvrđeni od strane neovisnog arbitražnog povjerenstva koje nije raspolagalo podacima o dodijeljenom liječenju.

Srednja vrijednost dobi bila je 48,1 godina (raspon 18–80 godina), većina ispitanika bili su bijelci (65,0%) i ženskog spola (79,8%). 17,9% bolesnika bilo je u dobi ≥ 65 te 1,1% ≥ 75 godina. Približno je 1% bolesnika bilo s WHO FC I, 46% s WHO FC II, 53% s WHO FC III i 1% s WHO FC IV na početku ispitivanja.

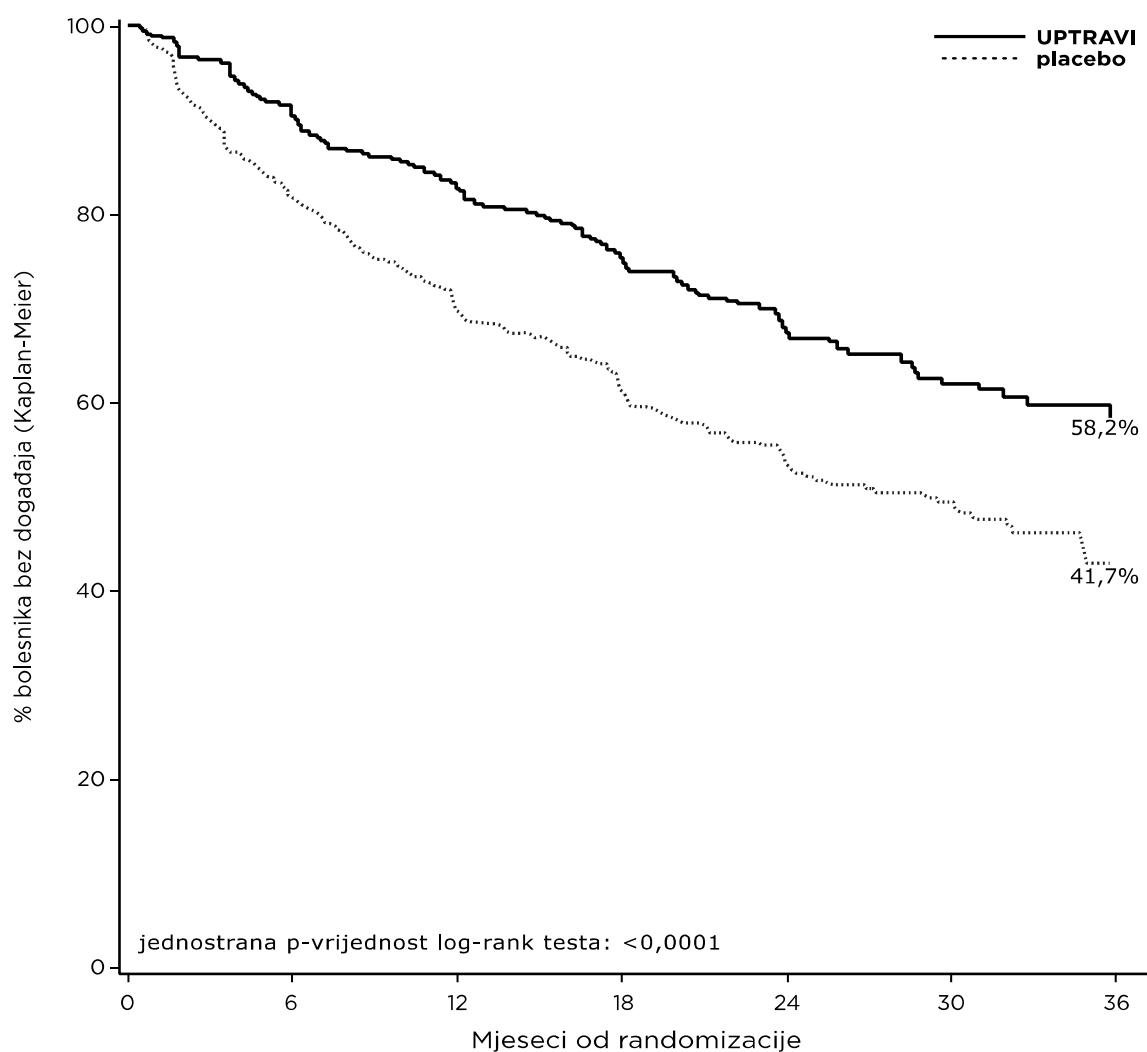
U ispitivanoj populaciji etiološki je najčešći bio idiopatski ili nasljedni PAH (58%), zatim PAH zbog bolesti vezivnog tkiva (29%) PAH povezan s korigiranom jednostavnom prirođenom srčanom manom (10%) te PAH povezan s drugom etiologijom (lijekovi i toksini [2%] i HIV [1%]).

Na početku je većina uključenih bolesnika (80%) liječena stabilnom dozom lijekova za PAH, bilo ERA-ima (15%) ili inhibitorima PDE-5 (32%) ili kombinacijom ERA-a i inhibitora PDE-5 (33%).

Medijan ukupnog trajanja dvostruko slijepog liječenja bio je 63,7 tjedana za skupinu koja je primala placebo i 70,7 tjedana za skupinu koja je primala seleksipag. 23% bolesnika koji su primali seleksipag postiglo je doze održavanja u rasponu 200–400 mikrograma, 31% postiglo je doze u rasponu 600–1000 mikrograma, a 43% postiglo je doze u rasponu 1200–1600 mikrograma.

Liječenje seleksipagom u dozi od 200–1600 mikrograma dva puta dnevno imalo je za posljedicu 40%-tno smanjenje (omjer hazarda [HR] 0,60; 99% CI: 0,46; 0,78; jednostrana p-vrijednost dobivena log-rank testom $< 0,0001$) pojave događaja morbiditeta ili mortaliteta do 7 dana nakon zadnje doze u usporedbi s placebom (Slika 1). Koristan učinak seleksipaga bio je primarno pripisiv smanjenju udjela hospitalizacija zbog PAH-a i smanjenju udjela drugih događaja koji upućuju na progresiju bolesti (Tablica 1).

Slika 1 Procjene prvog događaja morbiditeta/mortaliteta Kaplan-Meier metodom



Bolesnici koji su primali UPTRAVI:

s rizikom | 574 455 361 246 171 101 40

Bolesnici koji su primali placebo:

s rizikom | 582 433 347 220 149 88 28

Tablica 1 Sažetak ishoda događaja

Mjere ishoda i statistika	Bolesnici s događajem		Usporedba liječenja: seleksipag u odnosu na placebo			
	Placebo (N=582)	Seleksipag (N=574)	Smanjenje apsolutnog rizika	Smanjenje relativnog rizika (99% CI)	HR (99% CI)	p-vrijednost
Događaj morbiditeta/mortaliteta ^a	58,3%	41,8%	16,5%	40% (22%; 54%)	0,60 (0,46; 0,78)	< 0,0001
Hospitalizacija zbog PAH-a ^b n (%)	109 (18,7%)	78 (13,6%)	5,1%	33% (2%; 54%)	0,67 (0,46; 0,98)	0,04
Progresija bolesti ^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. Uvođenje prostanoida ili terapija kisikom^{b,c} n (%)	15 (2,6%)	11 (1,9%)	0,7%	32% (-90%; 76%)	0,68 (0,24; 1,90)	0,53
Smrt do EOT + 7 dana^d n (%)	37 (6,4%)	46 (8,0%)	-1,7%	-17% (-107%; 34%)	1,17 (0,66; 2,07)	0,77
Smrt do završetka ispitivanja^d n (%)	105 (18,0%)	100 (17,4%)	0,6%	3% (-39%; 32%)	0,97 (0,68; 1,39)	0,42

CI = interval pouzdanosti; EOT = završetak liječenja (od engl. *end of treatment*); HR = omjer hazarda; i.v. = intravenski; PAH = plućna arterijska hipertenzija; s.c. = supkutano.

^a % bolesnika s događajem u 36 mjeseci = $100 \times (1 - \text{Kaplan-Meier procjena})$; omjer hazarda procijenjen Coxovim modelom proporcionalnog hazarda; jednostrana p-vrijednost dobivena nestratificiranim log-rank testom

^b % bolesnika s događajem kao dijelom primarne mjere ishoda do EOT + 7 dana; omjer hazarda procijenjen Aalen-Johansenovom metodom; dvostrana p-vrijednost dobivena Grayevim testom

^c Uključuje 'potrebu za transplantacijom pluća ili atrijskom septostomijom pomoću balona' (1 bolesnik koji je primao seleksipag i 2 koja su primala placebo)

^d % bolesnika s događajem do EOT + 7 dana ili do završetka ispitivanja; omjer hazarda procijenjen Coxovim modelom proporcionalnog hazarda; jednostrana p-vrijednost dobivena nestratificiranim log-rank testom

Porast broja smrtnih ishoda do završetka liječenja (EOT) + 7 dana, ali ne i do završetka ispitivanja, dalje je ispitivan matematičkim modeliranjem te se pokazalo da je nesklad u smrtnim ishodima u skladu s pretpostavkom neutralnog učinka na mortalitet od PAH-a i smanjenjem učestalosti događaja koji nemaju smrtni ishod.

Zapažen učinak seleksipaga na primarnu mjeru ishoda, u usporedbi s placebom, bio je dosljedno prisutan kroz sve individualizirane doze održavanja, što je pokazao omjer hazarda za tri prethodno definirane kategorije (0,60 za dozu 200–400 mikrograma dva puta dnevno, 0,53 za dozu 600–1000 mikrograma dva puta dnevno te 0,64 za dozu 1200–1600 mikrograma dva puta dnevno), a što je bilo u skladu s ukupnim učinkom liječenja (0,60).

Djelotvornost seleksipaga u pogledu primarne mjere ishoda bila je dosljedna u svim podskupinama s obzirom na dob, spol, rasu, etiologiju, geografsko područje, WHO FC stupanj te na primjenu u monoterapiji ili u kombinaciji s ERA-om ili inhibitorom PDE-5 ili u trostrukoj kombinaciji s ERA-om i inhibitorom PDE-5.

Vrijeme do smrti uzrokovane PAH-om ili hospitalizacije zbog PAH-a procijenjeno je kao sekundarna mjera ishoda. Rizik od pojave događaja za ovu mjeru ishoda bio je smanjen za 30% u bolesnika koji su primali seleksipag u usporedbi s placebom (HR 0,70; 99% CI: 0,50; 0,98; jednostrana p-vrijednost dobivena log-rank testom = 0,0031). Postotak bolesnika s događajem u 36. mjesecu bio je 28,9% u skupini koja je primala seleksipag i 41,3% u skupini koja je primala placebo, s apsolutnim smanjenjem rizika od 12,4%.

Broj bolesnika koji su kao prvi događaj imali smrt zbog PAH-a ili hospitalizaciju zbog PAH-a do kraja liječenja bio je 102 (17,8%) u skupini koja je primala seleksipag i 137 (23,5%) u skupini koja je primala placebo. Smrt zbog PAH-a kao komponenta mjere ishoda zabilježena je u 16 (2,8%) bolesnika koji su primali seleksipag i 14 (2,4%) bolesnika koji su primali placebo. Hospitalizacija zbog PAH-a zabilježena je u 86 (15,0%) bolesnika koji su primali seleksipag i 123 (21,1%) bolesnika koji su primali placebo. Seleksipag je u usporedbi s placebom smanjio rizik od hospitalizacije zbog PAH-a, kao događaja prvog ishoda (HR 0,67; 99% CI: 0,46; 0,98; jednostrana p-vrijednost dobivena log-rank testom = 0,04).

Ukupan broj smrtnih slučajeva svih uzroka do završetka ispitivanja bio je 100 (17,4%) u skupini koja je primala seleksipag i 105 (18,0%) u skupini koja je primala placebo (HR 0,97; 99% CI: 0,68; 1,39).

Broj smrtnih slučajeva zbog PAH-a do završetka ispitivanja bio je 70 (12,2%) u skupini koja je primala seleksipag i 83 (14,3%) u skupini koja je primala placebo.

Simptomatske mjere ishoda

Kapacitet vježbanja procijenjen je kao sekundarna mjera ishoda. Medijan 6MTH na početku ispitivanja bio je 376 m (raspon: 90–482 m) u bolesnika koji su primali seleksipag odnosno 369 m (raspon: 50–515 m) u bolesnika koji su primali placebo. Liječenje seleksipagom dovelo je do učinka na vrijednost medijana 6MTH korigiranu u odnosu na placebo, mjerenu na kraju doznog intervala (npr. približno 12 sati nakon uzimanja doze) za 12 m u 26. tjednu (99% CI: 1, 24 m; jednostrana p-vrijednost = 0,0027). U bolesnika koji nisu istovremeno uzimali lijekove za PAH, učinak liječenja korigiran u odnosu na placebo mjereno na kraju doznog intervala bio je 34 m (99% CI: 10, 63 m).

Kvaliteta života procijenjena je na podskupini bolesnika u ispitivanju GRIPHON uz pomoć upitnika CAMPHOR (od engl. *Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review*). Nije bilo značajnog učinka liječenja od početka ispitivanja do 26. tjedna.

Dugoročni podaci za PAH

Bolesnici uključeni u pivotalno ispitivanje (GRIPHON) ispunjavali su kriterije za ulazak u dugoročni otvoreni produžetak ispitivanja. U ispitivanju GRIPHON seleksipag su primala ukupno 574 bolesnika, od kojih je njih 330 nastavilo liječenje seleksipagom u otvorenom produžetku ispitivanja. Medijan trajanja praćenja iznosio je 4,5 godina, a medijan izloženosti seleksipagu 3 godine. Tijekom praćenja se u 28,4% bolesnika uz seleksipag primjenjivao najmanje jedan dodatni lijek za PAH. Međutim, najveći dio izloženosti liječenju (86,3%) u svih 574 bolesnika ostvaren je bez dodavanja novih lijekova za PAH. Kaplan-Meierove procjene preživljenja tih 574 bolesnika u ispitivanju GRIPHON i dugoročnom produžetku ispitivanja iznosile su 92% nakon 1 godine, 85% nakon 2 godine, 71% nakon 5 godina te 63% nakon 7 godina. Preživljenje među 273 bolesnika koji su na početku pivotalnog ispitivanja imali WHO FC II iznosilo je 97% nakon 1 godine, 91% nakon 2 godine, 80% nakon 5 godina, odnosno 70% nakon 7 godina, dok je među 294 bolesnika s početnim WHO FC III ono iznosilo 88% nakon 1 godine, 80% nakon 2 godine, 62% nakon 5 godina te 56% nakon 7 godina. Budući da je dodatno liječenje za PAH uvedeno kod malog udjela bolesnika te da u produžetku ispitivanja nije bilo kontrolne skupine, na temelju ovih podataka ne može se potvrditi koristan učinak seleksipaga na preživljenje.

Inicijalno liječenje trojnom kombiniranom terapijom sa seleksipagom, macitentanom i tadalafilom u bolesnika s novodinagnosticiranim PAH-om

U dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju, ukupno 247 bolesnika s novodinagnosticiranim PAH-om bilo je randomizirano kako bi se procijenio učinak inicijalne trojne terapije (seleksipag, macitentan i tadalafil) (N = 123) naspram inicijalne dvojne terapije (placebo, macitentan i tadalafil) (N = 124).

Primarna mjera ishoda, promjena u odnosu na početnu vrijednost plućnog vaskularnog otpora u 26. tjednu, nije pokazala statistički značajnu razliku među skupinama, dok je u obje liječene skupine pokazano poboljšanje u odnosu na početnu vrijednost (relativno smanjenje od 54% u skupini koja je primala inicijalnu trojnu terapiju naspram smanjenja od 52% u skupini koja je primala inicijalnu dvojnju terapiju).

Tijekom medijana praćenja od 2 godine, umrla su 4 (3,4%) bolesnika iz skupine koja je primala inicijalnu trojnu terapiju te 12 (9,4%) bolesnika iz skupine koja je primala inicijalnu dvojnju terapiju.

Pedijatrijska populacija

Interim podaci za djelotvornost i sigurnost u pedijatrijskih bolesnika s PAH-om (SALTO)

Djelotvornost i sigurnost u pedijatrijskih bolesnika u dobi ≥ 2 do < 18 godina s PAH-om ocijenjeni su na deskriptivan način u multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom, ispitivanju faze 3 s paralelnim skupinama (SALTO). Ukupno 138 bolesnika randomizirano je u omjeru 1:1 kako bi primili ili seleksipag (N = 69) ili placebo (N = 69) dva puta dnevno. Doze seleksipaga od 100, 150 ili 200 mikrograma titrirane su na 800, 1200 ili 1600 mikrograma dva puta dnevno na temelju kategorije tjelesne mase i podnošljivosti (vidjeti dio 5.2). Interim analiza provedena je kada je 92 bolesnika doseglo 24 tjedna liječenja.

Primarna mjera ishoda ispitivanja bilo je vrijeme do prve potvrđene progresije bolesti prema Povjerenstvu za kliničke događaje (engl. *Clinical Events Committee*, CEC) do 7 dana nakon posljednje doze ispitivanog lijeka. Sekundarne i eksploratorne mjere ishoda uključivale su sigurnost i podnošljivost, promjene u 6 minutnom testu hodanja (6MTH), WHO funkcijsku klasu (FC) i podatke o N-terminalnom prohormonu moždanog natriuretskog peptida (NT-proBNP), ehokardiografiju, tjelesnu aktivnost i mjerenja kvalitete života.

Općenito, medijan trajanja liječenja bio je 50 tjedana, a približno 50% bolesnika doseglo je 12 mjeseci liječenja. Većina bolesnika imala je idiopatski PAH (55,8%), bila je na osnovnoj kombiniranoj terapiji (74,6%) i bila je u WHO FC II (76,8%). Srednja vrijednost dobi bila je 11,8 godina (raspon 3 – 18 godina).

Događaji progresije bolesti potvrđeni od strane CEC-a prijavljeni su u 16 (23,2%) bolesnika u skupini koja je primala seleksipag i u 11 (15,9%) u skupini koja je primala placebo.

Priroda prijavljenih štetnih događaja bila je u skladu s poznatim sigurnosnim profilom seleksipaga (pretežno karakterizirana štetnim događajima sličnima onima povezanim s prostaciklinima; vidjeti dio 4.8) i s očekivanim događajima u populaciji bolesnika s PAH-om, uključujući štetne događaje povezane s progresijom PAH-a. Tijekom razdoblja titracije, štetni događaj povraćanja prijavljen je s većom učestalošću (19 [27,5%] u skupini koja je primala seleksipag i 5 [7,2%] u skupini koja je primala placebo) u usporedbi s odraslim osobama (vidjeti dio 4.8). Progresija PAH-a bila je najčešće prijavljeni štetni događaj u 8 (11,6%) bolesnika u skupini koja je primala seleksipag, u usporedbi s 4 (5,8%) u skupini koja je primala placebo. Ukupni broj smrti svih uzroka bio je 7 (10,1%) u skupini koja je primala seleksipag i 5 (7,2%) u skupini koja je primala placebo, od kojih je 5 (7,2%) i 3 (4,3%) nastalo tijekom liječenja seleksipagom odnosno placebo. Sve smrti, osim jedne, bile su povezane s PAH-om.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika seleksipaga i njegovog aktivnog metabolita uglavnom je ispitivana na zdravim ispitanicima. Farmakokinetika seleksipaga i aktivnog metabolita je i nakon jednokratne i nakon višekratne primjene doze bila proporcionalna dozi, sve do jednokratne doze od 800 mikrograma i višekratnih doza do 1800 mikrograma dva puta dnevno. Nakon višekratne primjene doze, uvjeti stanja dinamičke ravnoteže seleksipaga i aktivnog metabolita dosegnuti su unutar 3 dana. Nakon višekratne primjene doze nije bilo nakupljanja ni izvornog oblika lijeka ni aktivnog metabolita u plazmi.

U zdravih ispitanika, varijabilnost izloženosti između pojedinih bolesnika (površina ispod krivulje tijekom doznog intervala) u stanju dinamičke ravnoteže bila je 43% za seleksipag i 39% za aktivni metabolit. Varijabilnost izloženosti u pojedinog bolesnika bila je 24% za seleksipag i 19% za aktivni metabolit.

Izloženost seleksipagu i aktivnom metabolitu u stanju dinamičke ravnoteže bila je slična u bolesnika s PAH-om i zdravih ispitanika. Farmakokinetika seleksipaga i aktivnog metabolita u bolesnika s PAH-om nije bila pod utjecajem težine bolesti i nije se mijenjala s vremenom.

Apsorpcija

Seleksipag se brzo apsorbira i hidrolizira putem karboksilesteraza u svoj aktivni metabolit.

Najveće uočene koncentracije seleksipaga i njegovog aktivnog metabolita u plazmi nakon peroralne primjene bile su dosegnute unutar 1–3 sata za seleksipag odnosno 3–4 sata za njegov aktivni metabolit.

Apsolutna biodostupnost seleksipaga u ljudi iznosi približno 49%. To je najvjerojatnije zbog učinka prvog prolaska seleksipaga jer su koncentracije aktivnog metabolita u plazmi slične nakon peroralne i intravenske primjene jednake doze.

U slučaju uzimanja uz hranu izloženost seleksipagu nakon jednokratne doze od 400 mikrograma porasla je za 10% u ispitanika bijelaca, a smanjila se za 15% u ispitanika Japanaca, dok se izloženost aktivnom metabolitu smanjila za 27% (ispitanici bijelci) i 12% (ispitanici Japanci). Više ispitanika prijavilo je nuspojave nakon uzimanja lijeka natašte nego nakon uzimanja u sitom stanju.

Distribucija

Seleksipag i njegov aktivni metabolit znatno se vežu za proteine plazme (ukupno približno 99%, i to u istoj mjeri za albumin i alfa-1-kiseli glikoprotein). Volumen distribucije seleksipaga u stanju dinamičke ravnoteže iznosi 11,7 l.

Biotransformacija

Seleksipag se hidrolizira u jetri i crijevima putem karboksilesteraza u aktivni metabolit. Oksidativni metabolizam uglavnom kataliziran enzimom CYP2C8 i u manjoj mjeri CYP3A4 dovodi do nastanka hidroksiliranih i dealkiliranih produkata. UGT1A3 i UGT2B7 sudjeluju u glukuronidaciji aktivnog metabolita. Osim aktivnog metabolita, nijedan od metabolita koji cirkuliraju u ljudskoj plazmi ne prelazi udio od 3% od svih tvari povezanih s lijekom. I u zdravih ispitanika i u bolesnika s PAH-om, nakon peroralne primjene, izloženost aktivnom metabolitu u stanju dinamičke ravnoteže je približno 3-4 puta veća od izloženosti ishodišnom spoju.

Eliminacija

Eliminacija seleksipaga se uglavnom odvija putem metabolizma sa srednjom vrijednošću terminalnog poluživota 0,8–2,5 sati. Aktivni metabolit ima poluživot 6,2–13,5 sati. Ukupan tjelesni klirens seleksipaga je 17,9 l/h. Izlučivanje je u zdravih ispitanika bilo potpuno 5 dana nakon primjene i odvijalo se primarno putem fecesa (što odgovara 93% primjenjene doze) u usporedbi s 12% putem urina.

Posebne populacije

Nisu uočeni klinički značajni učinci spola, rase, dobi ili tjelesne težine na farmakokinetiku seleksipaga i njegovog aktivnog metabolita u zdravih ispitanika niti u bolesnika s PAH-om.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika seleksipaga u pedijatrijskih bolesnika u dobi od ≥ 2 do < 18 godina s PAH-om ispitivana je u otvorenom ispitivanju faze 2 s jednom skupinom (AC-065A203 [N = 62]) i u ispitivanju SALTO [N = 36] [vidjeti dio 5.1].

Pedijatrijskim bolesnicima primijenjen je seleksipag u početnoj dozi od 100 mikrograma dva puta dnevno (tjelesna težina ≥ 9 kg i < 25 kg), 150 mikrograma dva puta dnevno (tjelesna težina ≥ 25 kg i < 50 kg) i 200 mikrograma dva puta dnevno (tjelesna težina ≥ 50 kg). Doza je titrirana na najvišu podnošljivu dozu za svakog bolesnika individualno, do maksimalno 800 mikrograma dva puta dnevno (tjelesna težina ≥ 9 kg i < 25 kg), 1200 mikrograma dva puta dnevno (tjelesna težina ≥ 25 kg i < 50 kg) i 1600 mikrograma dva puta dnevno (tjelesna težina ≥ 50 kg). Primijenjeni režim doziranja prilagođen tjelesnoj težini rezultirao je kombiniranim izlaganjem seleksipagu i njegovom aktivnom metabolitu usporedivim s onim opaženim u odraslih bolesnika.

Oštećenje funkcije bubrega

U ispitanika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) uočen je porast izloženosti (najveća koncentracija u plazmi i površina ispod krivulje koncentracije u vremenu) seleksipagu i njegovom aktivnom metabolitu za 1,4 do 1,7 puta.

Oštećenje funkcije jetre

U ispitanika s blagim (Child-Pugh stadij A) ili umjerenim (Child-Pugh stadij B) oštećenjem funkcije jetre izloženost seleksipagu bila je 2 odnosno 4 puta veća, u usporedbi sa zdravim ispitanicima.

Izloženost aktivnom metabolitu ostala je gotovo nepromijenjena u ispitanika s blagim oštećenjem funkcije jetre, a udvostručila se u ispitanika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre. Samo su dva ispitanika s teškim (Child-Pugh stadij C) oštećenjem funkcije jetre primala seleksipag. Izloženost seleksipagu i njegovom aktivnom metabolitu u ta dva ispitanika bila je slična onoj u ispitanika s umjerenim (Child-Pugh stadij B) oštećenjem funkcije jetre.

Temeljeno na modeliranju i simulaciji podataka iz ispitivanja u ispitanika s oštećenjem funkcije jetre, predviđa se da će izloženost seleksipagu u stanju dinamičke ravnoteže u ispitanika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij B) nakon režima doziranja jednom dnevno biti približno dvostruko veća od izloženosti u zdravih ispitanika tijekom režima doziranja dva puta dnevno. Predviđa se da će izloženost aktivnom metabolitu u stanju dinamičke ravnoteže u ovih bolesnika tijekom režima doziranja jednom dnevno biti slična onoj u zdravih ispitanika tijekom režima doziranja dva puta dnevno. Ispitanici s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij C) pokazali su sličnu predviđenu izloženost u stanju dinamičke ravnoteže kao ispitanici s umjerenim oštećenjem jetrene funkcije tijekom režima doziranja jednom dnevno.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza na glodavcima, jak pad krvnog tlaka kao posljedica pretjerane farmakološke reakcije inducirao je pojavu prolaznih kliničkih znakova te smanjeno uzimanje hrane i dobivanje na tjelesnoj težini. U odraslih i mladih pasa nakon liječenja seleksipagom ustanovljeno je da su glavni ciljni organi crijevo i kost/koštana srž. U mladih pasa uočena je odgoda zatvaranja epifiznih ploča rasta femura i/ili tibije. Nije ustanovljena razina bez zapažene štetne posljedice. U mladih pasa je sporadično uočena intususcepcija zbog učinaka povezanih s prostaciklinima na motilitet crijeva. Granice sigurnosti prilagođene prema potentnosti IP receptora za aktivni metabolit bile su dvostruke (temeljeno na ukupnoj izloženosti) u odnosu na izloženost pri liječenju u ljudi. Nalaz se nije javio u ispitivanjima toksičnosti na miševima ili štakorima. Budući da su psi kao vrsta osjetljivi na razvoj intususcepcije, taj se nalaz ne smatra značajnim za odrasle ljude.

Smatra se da su pojačana osifikacija i s njom povezane promjene u koštanoj srži u ispitivanjima na psima posljedica aktivacije EP₄ receptora u pasa. Budući da se ljudski EP₄ receptori ne aktiviraju seleksipagom ni njegovim aktivnim metabolitom, ovaj je učinak specifičan za vrstu te stoga nije značajan za ljude.

Seleksipag i aktivni metabolit nisu genotoksični na temelju ukupnih dokaza iz provedenih ispitivanja genotoksičnosti.

U dvogodišnjim ispitivanjima kancerogenosti seleksipag je uzrokovao povećanu učestalost adenoma štitnjače u miševa i adenoma Leydigovih stanica u štakora. Mehanizmi su specifični za glodavce. Nakon 2 godine liječenja samo su u štakora zabilježeni tortuoziteti arteriola mrežnice. Mehanicistički, smatra se da je učinak izazvan cjeloživotnom vazodilatacijom i posljedičnim promjenama hemodinamike oka. Dodatni histopatološki nalazi djelovanja seleksipaga uočeni su samo pri izloženostima koje su znatno veće od najveće izloženosti u ljudi, upućujući na malen značaj za ljude.

U ispitivanjima plodnosti provedenima na štakorima, uočeno je produljenje estrusnih ciklusa s posljedicom porasta broja dana do kopulacije pri izloženostima 173 puta većim od izloženosti pri liječenju (temeljeno na ukupnim izloženostima), s razinom bez zapažene štetne posljedice pri 30 puta većoj izloženosti od izloženosti pri liječenju. Nije bilo utjecaja na ostale parametre plodnosti.

Seleksipag nije pokazao teratogene učinke u štakora i kunića (granice izloženosti iznad izloženosti pri liječenju bile su 13 puta za seleksipag i 43 puta za aktivni metabolit, temeljeno na ukupnoj izloženosti). Granice sigurnosti za moguće učinke na reprodukciju povezane s IP receptorima bile su 20 za plodnost te 5 i 1 (temeljeno na slobodnoj izloženosti) za embriofetalni razvoj u štakora odnosno kunića, nakon prilagodbe zbog razlike u potentnosti receptora. U ispitivanjima prenatalnog/postnatalnog razvoja u štakora seleksipag nije imao učinka na reproduktivne funkcije majke i mladunčadi.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

Manitol (E421)

Kukuruzni škrob

Djelomično supstituirana hidroksipropilceluloza

Hidroksipropilceluloza

Magnezijev stearat

Film ovojnica

Uptravi 100 mikrograma filmom obložena tableta

Hipromeloza (E464)

Propilenglikol (E1520)

Titanijev dioksid (E171)

Željezov oksid, žuti (E172)

Željezov oksid, crni (E172)

Karnauba vosak

Talk

Uptravi 200 mikrograma filmom obložena tableta

Hipromeloza (E464)

Propilenglikol (E1520)

Titanijev dioksid (E171)

Željezov oksid, žuti (E172)

Karnauba vosak

Uptravi 400 mikrograma filmom obložena tableta

Hipromeloza (E464)

Propilenglikol (E1520)

Titanijev dioksid (E171)

Željezov oksid, crveni (E172)

Karnauba vosak

Uptravi 600 mikrograma filmom obložena tableta

Hipromeloza (E464)

Propilenglikol (E1520)

Titanijev dioksid, (E171)

Željezov oksid, crveni (E172)

Željezov oksid, crni (E172)

Karnauba vosak

Uptravi 800 mikrograma filmom obložena tableta

Hipromeloza (E464)

Propilenglikol (E1520)

Titanijev dioksid (E171)

Željezov oksid, žuti (E172)

Željezov oksid, crni (E172)

Karnauba vosak

Uptravi 1000 mikrograma filmom obložena tableta

Hipromeloza (E464)

Propilenglikol (E1520)

Titanijev dioksid (E171)

Željezov oksid, crveni (E172)

Željezov oksid, žuti (E172)
Karnauba vosak

Uptravi 1200 mikrograma filmom obložena tableta

Hipromeloza (E464)
Propilenglikol (E1520)
Titanijev dioksid (E171)
Željezov oksid, crni (E172)
Željezov oksid, crveni (E172)
Karnauba vosak

Uptravi 1400 mikrograma filmom obložena tableta

Hipromeloza (E464)
Propilenglikol (E1520)
Titanijev dioksid (E171)
Željezov oksid, žuti (E172)
Karnauba vosak

Uptravi 1600 mikrograma filmom obložena tableta

Hipromeloza (E464)
Propilenglikol (E1520)
Titanijev dioksid (E171)
Željezov oksid, crni (E172)
Željezov oksid, crveni (E172)
Željezov oksid, žuti (E172)
Karnauba vosak

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

Blister: 4 godine.

Neotvorena boca: 2 godine. Nakon prvog otvaranja boce: 5 mjeseci ili do isteka roka valjanosti (štogod nastupi prvo).

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Uptravi 100 mikrograma filmom obložene tablete

Boca od polietilena visoke gustoće (HDPE) sa zatvaračem na navoj sigurnim za djecu, koja u poklopcu sadrži kapsulu s 1 g silicijevog sredstva za sušenje i toplinski je zavarena zaštitnom folijom.

Kutije sa 60 filmom obloženih tableta (boce).

Kutije sa 140 filmom obloženih tableta (pakiranja za titraciju doze, boce).

Uptravi 200 mikrograma filmom obložene tablete

Poliamid/aluminij/HDPE/PE s ugrađenim sredstvom za sušenje / HDPE blister zatvoren aluminijskom folijom.

Jedan strip blister sadrži 10 filmom obloženih tableta.

Kutije s 10 ili 60 filmom obloženih tableta (1 ili 6 strip blistera).
Kutije sa 60 ili 140 filmom obloženih tableta (pakiranja za titraciju doze, 6 ili 14 strip blistera).

Uptravi 400 mikrograma, 600 mikrograma, 800 mikrograma, 1000 mikrograma, 1200 mikrograma, 1400 mikrograma, i 1600 mikrograma filmom obložene tablete

Poliamid/aluminij/HDPE/PE s ugrađenim sredstvom za sušenje / HDPE blister zatvoren aluminijskom folijom.

Jedan strip blister sadrži 10 filmom obloženih tableta.

Kutije sa 60 filmom obloženih tableta (6 strip blistera).

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 12. svibnja 2016.
Datum posljednje obnove odobrenja: 14. prosinca 2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgija

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Prije stavljanja lijeka Upravi na tržište svake države članice nositelj odobrenja mora se dogovoriti s nadležnim nacionalnim tijelom oko sadržaja i oblika kontroliranog sustava pristupa.

Cilj kontroliranog sustava pristupa je olakšati identifikaciju propisivača, pristupiti im s odgovarajućim informacijama o sigurnoj i djelotvornoj primjeni lijeka Upravi te im omogućiti pristup sredstvima za minimizaciju rizika, posebice s obzirom na mogući rizik od medikacijske pogreške. Kontrolirani sustav pristupa mora uključivati tri ključna načela koja će se uključiti u svaki sustav u svim državama članicama. To su:

- Sastavljanje i održavanje popisa svih propisivača lijeka Upravi;
- Distribucija Kompleta svim identificiranim propisivačima kako bi se smanjili rizici, osobito od medikacijske pogreške;
- Praćenje primitka Kompleta od strane propisivača.

Nositelj odobrenja osigurat će da u svakoj državi članici u kojoj se Upravi stavlja na tržište svi zdravstveni radnici za koje se očekuje da će propisivati i/ili izdavati Upravi dobiju Komplet za propisivača lijeka koji sadrži sljedeće:

- Sažetak opisa svojstava lijeka za Upravi;
- Popratno pismo za zdravstvenog radnika;
- Vodič(i) za titraciju doze za zdravstvenog radnika na plastificiranom kartonu A4 formata;
- Vodič(i) za titraciju doze za bolesnika;
- Uputu o lijeku.

Popratno pismo za zdravstvenog radnika treba objasniti da je svrha edukacijskih materijala smanjenje rizika od medikacijske pogreške zbog dostupnosti različitih tableta i jačina doze te sadržavati popis sadržaja Kompleta.

Vodiči za titraciju doze za zdravstvenog radnika na plastificiranom kartonu A4 formata za početne doze seleksipaga od 100 mikrograma i 200 mikrograma namijenjeni su smanjenju rizika od medikacijske pogreške tijekom faze titracije i početka liječenja lijekom Upravi i treba sadržavati sljedeće ključne elemente:

- Koncept doziranja i titracije doze;
- Korake do doze održavanja (faza titracije);
- Očekivanje i zbrinjavanje nuspojava tijekom faze titracije;
- Poticaj i smjernice zdravstvenim radnicima za jasnu komunikaciju s bolesnikom tijekom prvog posjeta, kao i za preuzimanje odgovornosti za održavanje kontakta s bolesnikom tijekom faze titracije, olakšavajući na taj način komunikaciju zdravstvenog radnika i bolesnika (potrebno je uzeti kontakt i dogovoriti telefonske pozive).

Za početne doze seleksipaga od 100 mikrograma i 200 mikrograma, dostupni su vodiči za titraciju doze za bolesnika. Vodič za titraciju doze za bolesnika koji će zdravstveni radnik koristiti tijekom razgovora s bolesnikom treba sadržavati sljedeće ključne elemente:

- Inačicu vodiča za titraciju doze za zdravstvenog radnika na plastificiranom kartonu A4 formata pisanu laičkim jezikom;
- Dnevnik koji olakšava primjenu lijeka Upravi, služi kao podsjetnik za bolesnike (npr. da se jave svom liječniku) i mjesto gdje mogu zabilježiti uzimanje tableta;
- Informacije o sigurnoj i djelotvornoj primjeni lijeka Upravi pisane laičkim jezikom.

Vodič za titraciju doze za bolesnika koji se odnosi na bolesnikovu početnu dozu seleksipaga od 100 mikrograma ili 200 mikrograma zajedno s uputom o lijeku treba dati bolesniku nakon razgovora. Vodič za titraciju i uputu o lijeku bolesnici će dobiti u svom pakiranju za titraciju doze lijeka Upravi.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA - PAKIRANJE ZA TITRACIJU DOZE

1. NAZIV LIJEKA

Uptravi 100 mikrograma filmom obložene tablete
seleksipag

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 100 mikrograma seleksipaga.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta

Pakiranje za titraciju doze

140 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Nemojte lomiti ili drobiti.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku i vodič za titraciju.

Primjena kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

Upotrijebiti unutar 5 mjeseci od prvog otvaranja.

Datum otvaranja:

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1083/013

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Upravi 100 mikrograma

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Uptravi 100 mikrograma filmom obložene tablete
seleksipag

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 100 mikrograma seleksipaga.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta

60 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Nemojte lomiti ili drobiti.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku i vodič za titraciju.
Primjena kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP
Upotrijebiti unutar 5 mjeseci od prvog otvaranja.

Datum otvaranja:

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1083/012

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Upravi 100 mikrograma

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

NALJEPNICA BOCE

1. NAZIV LIJEKA

Uptravi 100 mikrograma filmom obložene tablete
seleksipag

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 100 mikrograma seleksipaga.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta

60 filmom obloženih tableta
140 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Nemojte lomiti ili drobiti.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku i vodič za titraciju.
Primjena kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP
Upotrijebiti unutar 5 mjeseci od prvog otvaranja.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA - PAKIRANJE ZA TITRACIJU DOZE

1. NAZIV LIJEKA

Uptravi 200 mikrograma filmom obložene tablete
seleksipag

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 200 mikrograma seleksipaga.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta

Pakiranje za titraciju doze
60 filmom obloženih tableta
140 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Nemojte lomiti ili drobiti.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku i vodič za titraciju.
Primjena kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Upravi 200 mikrograma

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Uptravi 200 mikrograma filmom obložene tablete
Uptravi 400 mikrograma filmom obložene tablete
Uptravi 600 mikrograma filmom obložene tablete
Uptravi 800 mikrograma filmom obložene tablete
Uptravi 1000 mikrograma filmom obložene tablete
Uptravi 1200 mikrograma filmom obložene tablete
Uptravi 1400 mikrograma filmom obložene tablete
Uptravi 1600 mikrograma filmom obložene tablete
seleksipag

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 200 mikrograma seleksipaga.
Jedna filmom obložena tableta sadrži 400 mikrograma seleksipaga.
Jedna filmom obložena tableta sadrži 600 mikrograma seleksipaga.
Jedna filmom obložena tableta sadrži 800 mikrograma seleksipaga.
Jedna filmom obložena tableta sadrži 1000 mikrograma seleksipaga.
Jedna filmom obložena tableta sadrži 1200 mikrograma seleksipaga.
Jedna filmom obložena tableta sadrži 1400 mikrograma seleksipaga.
Jedna filmom obložena tableta sadrži 1600 mikrograma seleksipaga.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta

10 filmom obloženih tableta

60 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Nemojte lomiti ili drobiti.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

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

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTERI

1. NAZIV LIJEKA

Uptravi 200 mikrograma tablete
Uptravi 400 mikrograma tablete
Uptravi 600 mikrograma tablete
Uptravi 800 mikrograma tablete
Uptravi 1000 mikrograma tablete
Uptravi 1200 mikrograma tablete
Uptravi 1400 mikrograma tablete
Uptravi 1600 mikrograma tablete
seleksipag

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Janssen-Cilag Int

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Uptravi 100 mikrograma filmom obložene tablete
Uptravi 200 mikrograma filmom obložene tablete
Uptravi 400 mikrograma filmom obložene tablete
Uptravi 600 mikrograma filmom obložene tablete
Uptravi 800 mikrograma filmom obložene tablete
Uptravi 1000 mikrograma filmom obložene tablete
Uptravi 1200 mikrograma filmom obložene tablete
Uptravi 1400 mikrograma filmom obložene tablete
Uptravi 1600 mikrograma filmom obložene tablete
seleksipag

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi (pogledajte dio 4.).

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Uptravi i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Uptravi
3. Kako uzimati Uptravi
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Uptravi
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Uptravi i za što se koristi

Uptravi je lijek koji sadrži djelatnu tvar seleksipag. On djeluje na krvne žile na sličan način kao prirodna tvar prostaciklin, uzrokujući njihovo opuštanje i širenje.

Uptravi se primjenjuje za dugotrajno liječenje plućne arterijske hipertenzije (PAH-a) u odraslih bolesnika u kojih bolest nije dovoljno kontrolirana drugim vrstama lijekova za PAH poznatih kao antagonisti endotelinskih receptora i inhibitori fosfodiesteraze tipa 5. Uptravi se može primjenjivati i sam u bolesnika koji nisu kandidati za liječenje ovim lijekovima.

PAH je visoki krvni tlak u krvnim žilama koje vode krv iz srca u pluća (plućne arterije). U ljudi s PAH-om te su arterije sužene pa srce mora raditi jače da bi pumpalo krv kroz njih. To u osoba može uzrokovati osjećaj umora, omaglicu, otežano disanje ili pojavu drugih simptoma.

Djelujući na način sličan poput prirodnog spoja prostaciklina, ovaj lijek proširuje plućne arterije i smanjuje njihovu krutost. Na taj način olakšava srcu pumpanje krvi kroz plućne arterije. Uptravi smanjuje tlak u plućnim arterijama, što olakšava simptome PAH-a i usporava napredovanje bolesti PAH.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Uptravi

Nemojte uzimati Uptravi

- ako ste alergični na seleksipag ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- ako imate problema sa srcem, kao što su:
 - slab protok krvi kroz srčani mišić (teška koronarna bolest srca ili nestabilna angina); simptomi mogu uključivati bolove u prsnom košu
 - srčani udar unutar zadnjih 6 mjeseci
 - slabo srce (dekompensirano zatajenje srca) koje nije pod strogim medicinskim nadzorom
 - teške nepravilnosti srčanog ritma
 - oštećenje srčanih zalistaka (urođeno ili stečeno) koje uzrokuje slab rad srca (nevezano uz plućnu hipertenziju)
- ako ste unutar protekla 3 mjeseca imali moždani udar ili bilo koji drugi događaj koji je doveo do smanjene opskrbe mozga krvlju (npr. tranzitornu ishemijsku ataku).
- ako uzimate gemfibrozil (lijek koji se primjenjuje za snižavanje razine masnoća [lipida] u krvi)

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku za PAH ili medicinskoj sestri prije nego uzmete Uptravi ako

- uzimate lijekove za visoki krvni tlak
- imate nizak krvni tlak sa simptomima kao što je omaglica
- ste nedavno doživjeli znatan gubitak krvi ili gubitak tekućine kao što je teški proljev ili povraćanje
- imate problema sa štitnjačom
- imate ozbiljnih problema s bubrežima ili idete na dijalizu
- imate ili ste imali ozbiljnih problema s funkcijom jetre

Ako primijetite bilo koji od gore navedenih znakova ili Vam se stanje promijeni **odmah obavijestite svog liječnika.**

Djeca i adolescenti

Ovaj lijek nemojte davati djeci mlađoj od 18 godina.

Stariji bolesnici

U bolesnika starijih od 75 godina iskustvo s lijekom Uptravi je ograničeno. U ovoj dobnoj skupini Uptravi treba oprezno primjenjivati.

Drugi lijekovi i Uptravi

Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Uzimanje drugih lijekova može utjecati na djelovanje lijeka Uptravi.

Obavijestite svog liječnika za PAH ili medicinsku sestru ako uzimate bilo koji od sljedećih lijekova:

- Gemfibrozil (lijek koji se primjenjuje za snižavanje razine masnoća [lipida] u krvi)
- Klopidoogrel (lijek koji se primjenjuje za sprječavanje stvaranja krvnih ugrušaka u bolesti koronarnih arterija)
- Deferasiroks (lijek koji se primjenjuje za uklanjanje željeza iz krvotoka)
- Teriflunomid (lijek koji se primjenjuje za liječenje relapsno-remitirajuće multiple skleroze)
- Karbamazepin (lijek koji se primjenjuje za liječenje nekih oblika epilepsije, bol u živčanom sustavu ili za kontrolu ozbiljnih poremećaja raspoloženja kada neki drugi lijekovi ne djeluju)
- Fenitoin (lijek koji se primjenjuje za liječenje epilepsije)
- Valproatnu kiselinu (lijek koji se primjenjuje za liječenje epilepsije)
- Probenecid (lijek koji se primjenjuje za liječenje gihta)
- Flukonazol, rifampicin ili rifapentin (antibiotici koji se koriste za liječenje infekcija)

Trudnoća i dojenje

Uptravi se ne preporučuje tijekom trudnoće i dojenja. Ako ste žena koja može imati djecu, morate koristiti djelotvornu metodu kontracepcije za vrijeme uzimanja lijeka Uptravi. Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima

Uptravi može uzrokovati nuspojave kao što su glavobolje i nizak krvni tlak (pogledajte dio 4.) koje mogu utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima; simptomi Vašeg stanja također mogu umanjiti Vašu sposobnost upravljanja vozilima.

3. Kako uzimati Uptravi

Uptravi smije propisati samo liječnik s iskustvom u liječenju PAH-a. Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao Vaš liječnik. Provjerite s liječnikom ako ste u nedomunici ili imate kakvih pitanja.

Recite svom liječniku ako Vam se jave nuspojave, jer Vaš liječnik može preporučiti da promijenite dozu lijeka Uptravi.

Recite svom liječniku ako imate poteškoća s nepravilnim radom jetre ili uzimate druge lijekove, jer Vaš liječnik može preporučiti da uzimate nižu dozu lijeka Uptravi dva puta dnevno ili da lijek uzimate samo jednom dnevno.

Ako slabo vidite ili patite od bilo koje vrste sljepoće, zatražite pomoć od druge osobe pri uzimanju lijeka Uptravi za vrijeme titracije doze (postupak postupnog povećanja Vaše doze).

Pronalaženje prave doze za Vas

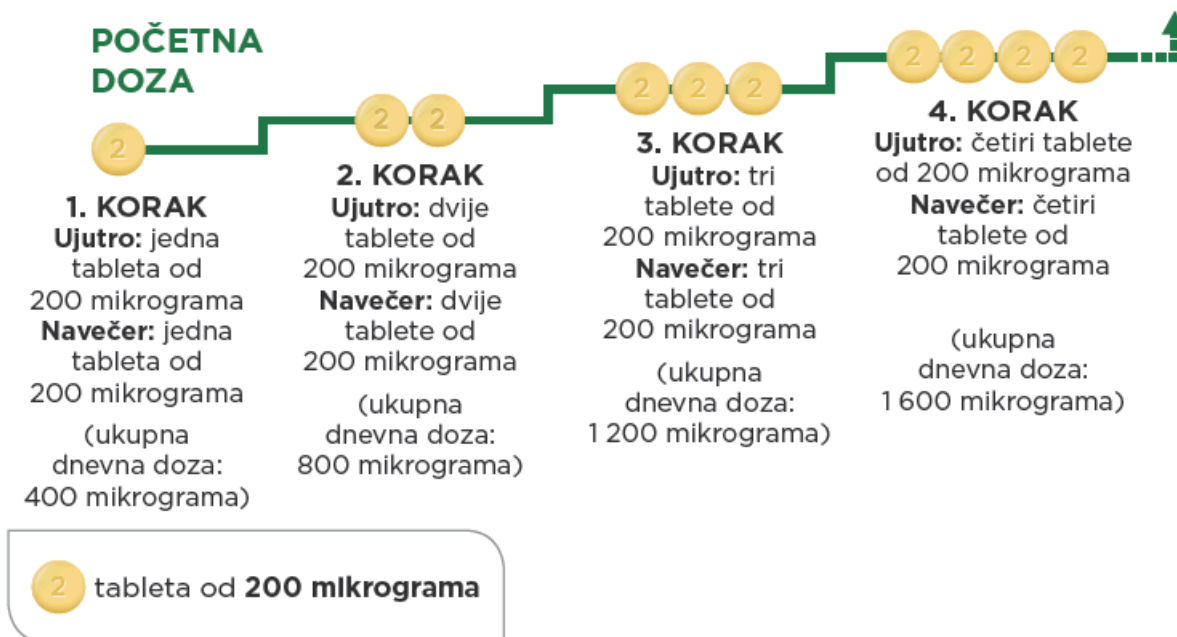
Ako Vam liječnik propiše tablete od 200 mikrograma

Na početku liječenja, većina bolesnika će uzimati **jednu tabletu od 200 mikrograma ujutro i još jednu tabletu od 200 mikrograma navečer, s otprilike 12 sati razmaka**. Preporučuje se započinjanje liječenja navečer. Vaš će Vas liječnik uputiti da si postupno povećavate dozu. To se naziva titracija doze. Na taj se način dopušta tijelu da se prilagodi novom lijeku. Cilj titracije je doseći najprikladniju dozu. To će biti najveća doza koju možete podnijeti, što može dosegnuti najveću dozu od 1600 mikrograma ujutro i navečer.

Prvo pakiranje tableta koje primite sadržavat će svijetlo žute tablete od 200 mikrograma. Vaš će Vam liječnik reći da si povećavate dozu u koracima, obično svakog tjedna, no razdoblje između povećanja može biti i duže.

Sa svakim korakom, dodat ćete jednu tabletu od 200 mikrograma svojoj jutarnjoj dozi i još jednu tabletu od 200 mikrograma svojoj večernjoj dozi. **Preporučuje se da prvo uzimanje povećane doze bude navečer**. Shema ispod prikazuje broj tableta koji trebate uzeti **svakog jutra i svake večeri** tijekom prva 4 koraka.

Svaki korak doziranja traje otprilike 1 tjedan

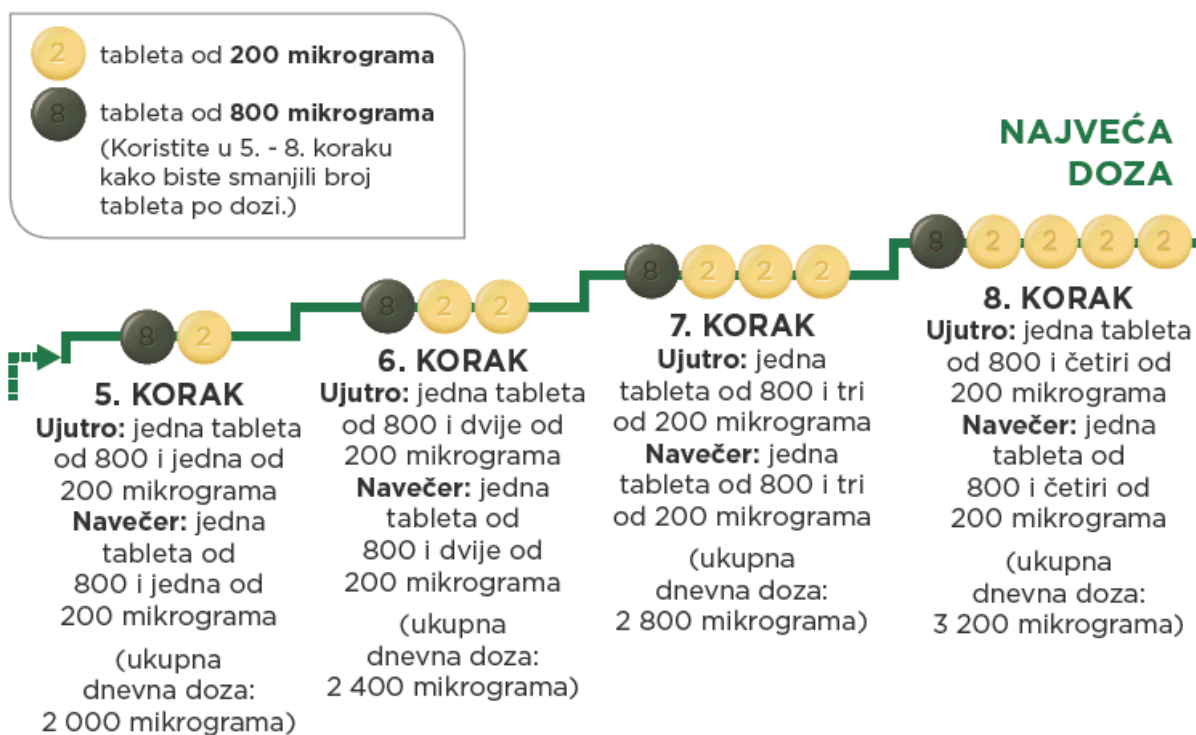


Ako Vam liječnik kaže da si dalje povećate dozu, sa svakim novim korakom dodajte jednu tabletu od 200 mikrograma svojoj jutarnjoj dozi i jednu tabletu od 200 mikrograma svojoj večernjoj dozi. Preporučuje se da prvo uzimanje povećane doze bude navečer.

Ako Vas liječnik uputi na daljnje povećanje doze i prijedete na 5. korak, to možete učiniti uzimanjem jedne zelene tablete od 800 mikrograma i jedne svijetlo žute tablete od 200 mikrograma ujutro te jedne tablete od 800 mikrograma i jedne tablete od 200 mikrograma navečer.

Najveća doza lijeka Uptravi je 1600 mikrograma ujutro i 1600 mikrograma navečer. Ipak, neće svaki bolesnik dosegnuti tu dozu, jer različiti bolesnici trebaju različite doze.

Shema ispod pokazuje broj tableta koji treba uzeti **svakog jutra** i **svake večeri** za svaki korak, počevši od 5. koraka.



Ako Vam liječnik propiše tablete od 100 mikrograma

Ako Vaša jetra ne radi ispravno ili uzimate određene lijekove, Vaš liječnik Vam kao početnu dozu može propisati tablete od 100 mikrograma.

Na početku liječenja, uzimat ćete **jednu tabletu od 100 mikrograma ujutro i još jednu tabletu od 100 mikrograma navečer, s otprilike 12 sati razmaka**. Preporučuje se započinjanje liječenja navečer. Vaš će Vas liječnik uputiti da si postupno povećavate dozu. To se naziva titracija doze. Na taj se način dopušta tijelu da se prilagodi novom lijeku. Cilj titracije je doseći najprikladniju dozu. To će biti najveća doza koju možete podnijeti, što može dosegnuti najveću dozu od 800 mikrograma ujutro i navečer.

Vaš će Vam liječnik reći da si povećavate dozu u koracima, obično svakog tjedna, no razdoblje između povećanja može biti i duže.

Sa svakim korakom, dodat ćete jednu tabletu od 100 mikrograma svojoj jutarnjoj dozi i još jednu tabletu od 100 mikrograma svojoj večernjoj dozi. **Preporučuje se da prvo uzimanje povećane doze bude navečer**. Pogledajte vodič za titraciju doze za bolesnika koji se nalazi u sklopu pakiranja za titraciju doze za uputu o tome kako si povećavati dozu.

Recite svom liječniku ako prestanete uzimati ili biste mogli prestati uzimati bilo koji od lijekova jer će možda biti potrebno prilagoditi dozu seleksipaga.

Ako Vam liječnik kaže da si dalje povećate dozu, sa svakim novim korakom dodajte jednu tabletu od 100 mikrograma svojoj jutarnjoj dozi i jednu tabletu od 100 mikrograma svojoj večernjoj dozi. Preporučuje se da prvo uzimanje povećane doze bude navečer.

Ako Vas liječnik uputi na daljnje povećanje Vaše doze iznad 400 mikrograma, to možete učiniti uzimanjem jedne crvene tablete od 400 mikrograma i jedne svijetlo žute tablete od 100 mikrograma ujutro te jedne tablete od 400 mikrograma i jedne tablete od 100 mikrograma navečer. Pogledajte vodič za titraciju doze za bolesnika koji se nalazi u sklopu pakiranja za titraciju doze za uputu o tome kako si povećavati dozu.

Prilikom postupnog povećanja doze s tabletama od 100 mikrograma, najveća doza lijeka Uptravi je 800 mikrograma ujutro i 800 mikrograma navečer. Ipak, neće svaki bolesnik dosegnuti tu dozu, jer različiti bolesnici trebaju različite doze.

Korištenje vodiča za titraciju tijekom titracije

Dobit ćete pakiranje za titraciju doze koje sadrži vodič za titraciju i uputu o lijeku. Vodič za titraciju pruža informacije o tijeku titracije doze i omogućuje Vam upisivanje broja tableta koje uzimate svaki dan.

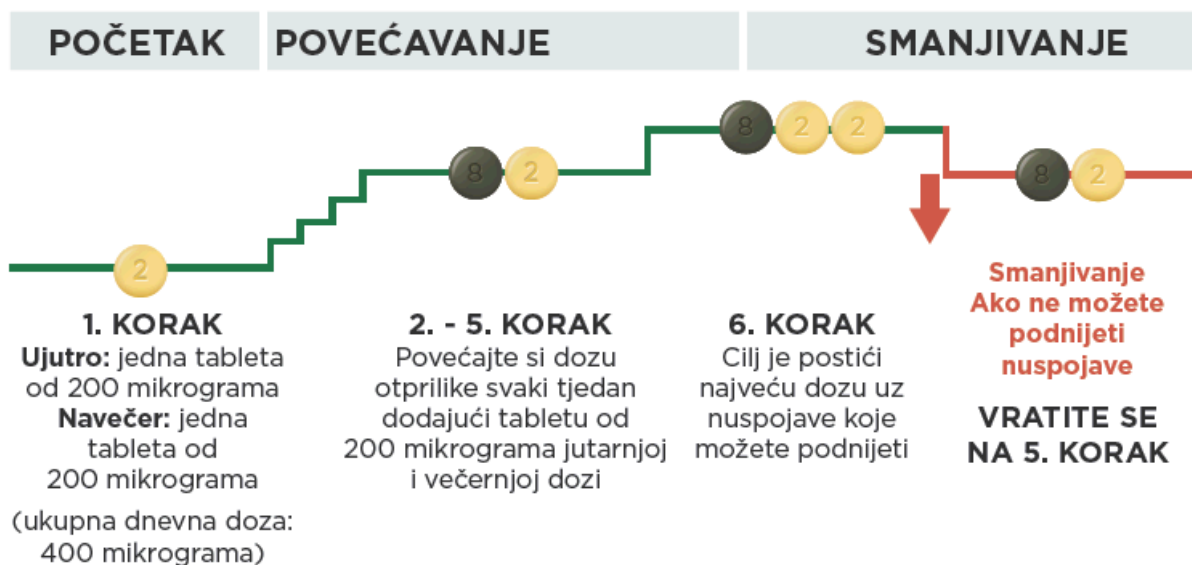
Sjetite se upisati broj tableta koje uzimate svaki dan u svoj dnevnik titracije. Koraci titracije obično traju otprilike tjedan dana. Ako Vas liječnik uputi da produljite trajanje svakog koraka titracije dulje od jednog tjedna, dnevnik titracije sadrži dodatne stranice koje Vam omogućuju praćenje. **Sjetite se redovito razgovarati sa svojim liječnikom za PAH ili medicinskom sestrom tijekom titracije doze.**

Smanjenje doze zbog nuspojava

Tijekom titracije doze, mogu Vam se javiti nuspojave kao što su glavobolja, proljev, mučnina, povraćanje, bol u čeljusti, bol u mišićima, bol u nogama, bol u zglobovima ili crvenilo lica (pogledajte dio 4.). Ako Vam je teško podnijeti te nuspojave, razgovarajte sa svojim liječnikom o tome kako ih zbrinuti ili liječiti. Postoje dostupni lijekovi koji mogu pomoći olakšati nuspojave. Na primjer, lijekovi protiv bolova kao što je paracetamol mogu pomoći u liječenju boli i glavobolje.

Ako se nuspojave ne mogu liječiti ili se postupno ne poboljšaju uz dozu koju uzimate, Vaš liječnik može prilagoditi dozu smanjivanjem broja svijetlo žutih tableta koje uzimate za jednu ujutro i za jednu navečer. Shema ispod prikazuje smanjivanje doze na nižu. Učinite tako samo ako Vas je na to uputio Vaš liječnik.

Titracija s tabletama od 200 mikrograma



Ako provodite titraciju s tabletama od 100 mikrograma, za upute o tome kako smanjiti dozu pogledajte Vodič za titraciju doze za bolesnika koji se nalazi u sklopu pakiranja za titraciju doze.

Ako se nuspojave mogu zbrinuti nakon smanjenja doze, Vaš liječnik može odlučiti da trebate nastaviti uzimati tu dozu. Za više informacija pogledajte niže naveden dio Doza održavanja.

Doza održavanja

Najveća doza koju možete podnijeti tijekom titracije doze postat će Vaša doza održavanja. Doza održavanja je doza koju trebate nastaviti redovito uzimati.

Vaš će Vam liječnik propisati odgovarajuću(e) jačinu(e) tableta za dozu održavanja. **To Vam može omogućiti da uzimate jednu tabletu ujutro i jednu navečer, umjesto da svaki put uzimate više tableta.**

Za cjeloviti opis Uptravi tableta, uključujući boje i oznake, pogledajte dio 6. u ovoj uputi o lijeku.

Tijekom vremena liječnik može prilagoditi Vašu dozu održavanja prema potrebi.

Ako Vam se u bilo kojem trenutku, nakon uzimanja iste doze dugo vremena, jave nuspojave koje ne možete podnijeti ili nuspojave koje utječu na Vaše uobičajene svakodnevne aktivnosti, obratite se svome liječniku jer Vam je možda potrebno smanjiti dozu. Liječnik Vam tada može propisati manju dozu. Molimo Vas da se sjetite zbrinuti neiskorištene tablete (pogledajte dio 5.).

Uzimajte Uptravi jednom ujutro i jednom navečer, s razmakom od otprilike 12 sati.

Uzimajte tablete uz obrok jer tako možete bolje podnijeti lijek. Ovojnica tablete pruža zaštitu. Progutajte cijele tablete s čašom vode. Tablete nemojte lomiti ili drobiti.

Ako uzmete više lijeka Uptravi nego što ste trebali

Ako ste uzeli više tableta nego što Vam je rečeno, obratite se liječniku za savjet.

Ako ste zaboravili uzeti Uptravi

Ako zaboravite uzeti Uptravi, uzmite dozu čim se sjetite, a potom nastavite uzimati svoje tablete u uobičajeno vrijeme. Ako je uskoro vrijeme za Vašu sljedeću dozu (manje od 6 sati do redovnog uzimanja) preskočite zaboravljenu dozu i nastavite uzimati svoj lijek u uobičajeno vrijeme. **Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu tabletu.**

Ako prestanete uzimati Uptravi

Nagli prekid liječenja lijekom Uptravi može dovesti do pogoršanja simptoma. Nemojte prekidati uzimanje lijeka Uptravi ukoliko Vam to ne kaže liječnik. Vaš liječnik može Vas uputiti da postupno smanjujete dozu prije nego ga potpuno prestanete uzimati.

Ako, iz bilo kojeg razloga, prestanete uzimati Uptravi tijekom više od 3 uzastopna dana (ako propustite 3 jutarnje i 3 večernje doze ili 6 doza zaredom ili više), **odmah se javite svom liječniku jer Vam se doza možda mora prilagoditi kako bi se izbjegle nuspojave.** Vaš liječnik može odlučiti da ponovno počnete liječenje s nižom dozom i postupno ju povećavate do svoje prethodne doze održavanja.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri.

4. **Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Nuspojave se mogu javiti ne samo za vrijeme razdoblja titracije doze kad Vam se povećava doza, nego također i kasnije nakon uzimanja iste doze dulje vrijeme.

Ako primijetite otečeno lice, usne, usta, jezik ili grlo, što može dovesti do poteškoća s gutanjem ili disanjem (angioedem), morate se odmah obratiti svom liječniku.

Ako osjetite bilo koju od ovih nuspojava: glavobolja, proljev, mučnina, povraćanje, bol u čeljusti, bol u mišićima, bol u nogama, bol u zglobovima ili crvenilo lica, koju ne možete podnositi ili se ne može liječiti, morate se javiti svom liječniku jer je doza koju uzimate možda prevelika za Vas i možda se mora smanjiti.

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- glavobolja
- navale crvenila (crvenilo lica)
- mučnina i povraćanje
- proljev
- bolovi u čeljusti, bolovi u mišićima, bolovi u zglobovima, bolovi u nogama
- nazofaringitis (začepljen nos)

Česte nuspojave (mogu se javiti u najviše 1 na 10 osoba)

- anemija (niska razina crvenih krvnih stanica)
- hipertireoza (pretjeran rad štitnjače)
- reducirani apetit
- gubitak na težini
- hipotenzija (nizak krvni tlak)
- bolovi u trbuhu, uključujući probavne tegobe
- bolovi
- promjene nalaza testova krvi, uključujući mjerenja broja krvnih stanica ili funkcije štitnjače
- osipi, uključujući koprivnjaču, mogu uzrokovati osjećaj pečenja ili bockanja te crvenilo kože
- angioedem i njegovi simptomi opisani na početku ovog dijela

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u najviše 1 na 100 osoba)

- povećana frekvencija srca

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. **Kako čuvati Uptravi**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Uptravi se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i blisteru ili naljepnici boce iza oznake "EXP". Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Upotrijebite Uptravi 100 mikrograma filmom obložene tablete unutar 5 mjeseci od prvog otvaranja ili do isteka roka valjanosti (štogod nastupi prvo).

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Uptravi sadrži

Djelatna tvar je seleksipag.

Uptravi 100 mikrograma filmom obložene tablete sadrže 100 mikrograma seleksipaga

Uptravi 200 mikrograma filmom obložene tablete sadrže 200 mikrograma seleksipaga

Uptravi 400 mikrograma filmom obložene tablete sadrže 400 mikrograma seleksipaga

Uptravi 600 mikrograma filmom obložene tablete sadrže 600 mikrograma seleksipaga

Uptravi 800 mikrograma filmom obložene tablete sadrže 800 mikrograma seleksipaga

Uptravi 1000 mikrograma filmom obložene tablete sadrže 1000 mikrograma seleksipaga

Uptravi 1200 mikrograma filmom obložene tablete sadrže 1200 mikrograma seleksipaga

Uptravi 1400 mikrograma filmom obložene tablete sadrže 1400 mikrograma seleksipaga

Uptravi 1600 mikrograma filmom obložene tablete sadrže 1600 mikrograma seleksipaga

Pomoćne tvari su:

Jezgra tablete

Manitol (E421)

Kukuruzni škrob

Djelomično supstituirana hidroksipropilceluloza

Hidroksipropilceluloza

Magnezijev stearat

Film ovojnica

Hipromeloza (E464)

Propilenglikol (E1520)

Titanijev dioksid (E171)

Željezovi oksidi (E172)

Karnauba vosak

Uptravi 100 mikrograma filmom obložene tablete sadrže željezov oksid, žuti i crni (E172) i talk.

Uptravi 200 mikrograma filmom obložene tablete sadrže željezov oksid, žuti (E172).

Uptravi 400 mikrograma filmom obložene tablete sadrže željezov oksid, crveni (E172).

Uptravi 600 mikrograma filmom obložene tablete sadrže željezov oksid crveni i crni (E172).

Uptravi 800 mikrograma filmom obložene tablete sadrže željezov oksid, žuti i crni (E172).

Uptravi 1000 mikrograma filmom obložene tablete sadrže željezov oksid, crveni i žuti (E172).

Uptravi 1200 mikrograma filmom obložene tablete sadrže željezov oksid, crni i crveni (E172).

Uptravi 1400 mikrograma filmom obložene tablete sadrže željezov oksid, žuti (E172).

Uptravi 1600 mikrograma filmom obložene tablete sadrže željezov oksid, crni, crveni i žuti (E172).

Kako Uptravi izgleda i sadržaj pakiranja

Uptravi 100 mikrograma filmom obložene tablete: Okrugle, svijetlo žute, filmom obložene tablete promjera 3,0 mm, s oznakom „1“ na jednoj strani.

Uptravi 200 mikrograma filmom obložene tablete: Okrugle, svijetlo žute, filmom obložene tablete promjera 7,3 mm, s oznakom „2“ na jednoj strani.

Uptravi 400 mikrograma filmom obložene tablete: Okrugle, crvene, filmom obložene tablete promjera 7,3 mm, s oznakom „4“ na jednoj strani.

Uptravi 600 mikrograma filmom obložene tablete: Okrugle, svijetlo ljubičaste, filmom obložene tablete promjera 7,3 mm, s oznakom „6“ na jednoj strani.

Uptravi 800 mikrograma filmom obložene tablete: Okrugle, zelene, filmom obložene tablete promjera 7,3 mm, s oznakom „8“ na jednoj strani.

Uptravi 1000 mikrograma filmom obložene tablete: Okrugle, narančaste, filmom obložene tablete promjera 7,3 mm, s oznakom „10“ na jednoj strani.

Uptravi 1200 mikrograma filmom obložene tablete: Okrugle, tamno ljubičaste, filmom obložene tablete promjera 7,3 mm, s oznakom „12“ na jednoj strani.

Uptravi 1400 mikrograma filmom obložene tablete: Okrugle, tamno žute, filmom obložene tablete promjera 7,3 mm, s oznakom „14“ na jednoj strani.

Uptravi 1600 mikrograma filmom obložene tablete: Okrugle, smeđe, filmom obložene tablete promjera 7,3 mm, s oznakom „16“ na jednoj strani.

Uptravi 100 mikrograma filmom obložene tablete isporučuju se u bocama sa 60 i 140 tableta (pakiranje za titraciju doze).

Uptravi 200 mikrograma filmom obložene tablete isporučuju se u blister pakiranjima od 10 ili 60 tableta i 60 ili 140 tableta (pakiranja za titraciju doze).

Uptravi 400 mikrograma, 600 mikrograma, 800 mikrograma, 1000 mikrograma, 1200 mikrograma, 1400 mikrograma, i 1600 mikrograma filmom obložene tablete isporučuju se u blister pakiranjima od 60 tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgija

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

Magyarország

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

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 ehf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia

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

Κόπος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

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

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.

VODIČ ZA TITRACIJU - PAKIRANJE ZA TITRACIJU DOZE

Stranica 1

Uptravi 200 mikrograma filmom obložene tablete seleksipag

Vodič za titraciju

Početak liječenja lijekom Uptravi

Molimo Vas da prije početka liječenja pročitate priloženu uputu o lijeku. Recite svom liječniku ako Vam se jave nuspojave, jer Vaš liječnik može preporučiti da promijenite dozu lijeka Uptravi. Recite svom liječniku ako uzimate druge lijekove, jer Vaš liječnik može preporučiti da lijek Uptravi uzimate samo jednom dnevno.

Stranica 2

Sadržaj

Kako trebate uzimati Uptravi?	4
Kako si trebate povećavati dozu?	6
Koji su koraci?	8
Kada trebate smanjiti dozu?	10
Smanjivanje doze	12

Stranica 3

Kad prelazite na dozu održavanja	14
Ako zaboravite uzeti Uptravi	16
Ako prestanete uzimati Uptravi	17
Dnevnik titracije	18

Stranica 4

Kako trebate uzimati Uptravi?

Uptravi je lijek koji se uzima svakog jutra i svake večeri za liječenje plućne arterijske hipertenzije, koja se također naziva i PAH.

Početna doza lijeka Uptravi je 200 mikrograma **jednom ujutro i jednom navečer.**

Prvo uzimanje lijeka Uptravi treba biti navečer. Svaku dozu trebate uzeti s čašom vode, najbolje tijekom obroka.

Stranica 5

Postoje 2 faze liječenja lijekom Uptravi:

Titracija

U prvih nekoliko tjedana surađivat ćete sa svojim liječnikom kako biste odredili pravu dozu lijeka Uptravi za Vas. Vaš liječnik može Vam povećavati dozu lijeka Uptravi od početne doze prema većima. Vaš liječnik može Vam smanjiti dozu. Taj se proces naziva titracija. On omogućuje Vašem tijelu da se postupno prilagodi lijeku.

Održavanje

Kad Vaš liječnik odredi pravu dozu za Vas, to će biti doza koju trebate redovno uzimati. To se zove doza održavanja.

Kako si trebate povećavati dozu?

Počete ćete s dozom od 200 mikrograma ujutro i navečer te nakon razgovora sa svojim liječnikom ili medicinskom sestrom prijeći na sljedeću veću dozu.

Prvo uzimanje povećane doze treba biti navečer. Svaki korak obično traje otprilike 1 tjedan. Pronalaženje prave doze za Vas može potrajati nekoliko tjedana.

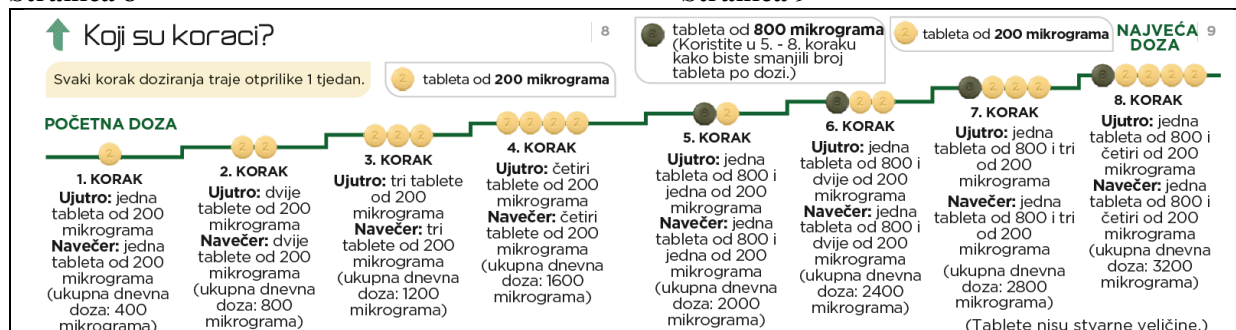
Cilj je dosegnuti dozu koja Vama najbolje odgovara za liječenje.

Ta doza bit će Vaša doza održavanja.

Svaki bolesnik s PAH-om je drugačiji. **Neće svatko imati istu dozu održavanja.**

Neki bolesnici mogu imati dozu od 200 mikrograma ujutro i navečer kao svoju dozu održavanja, dok će neki dosegnuti najveću dozu od 1600 mikrograma ujutro i navečer.

Drugi mogu dosegnuti dozu održavanja negdje između te dvije doze. Važno je da Vi dosegnete dozu koja Vama najbolje odgovara za liječenje.

**↓ Kada trebate smanjiti dozu?**

Kao i uz sve lijekove, uz Upravi se mogu javiti nuspojave kako prelazite na veće doze.

Ako Vam se jave nuspojave obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri. Postoje dostupni lijekovi koji mogu pomoći olakšati ih.

Najčešće nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba) koje možete iskusiti dok uzimate Upravi su:

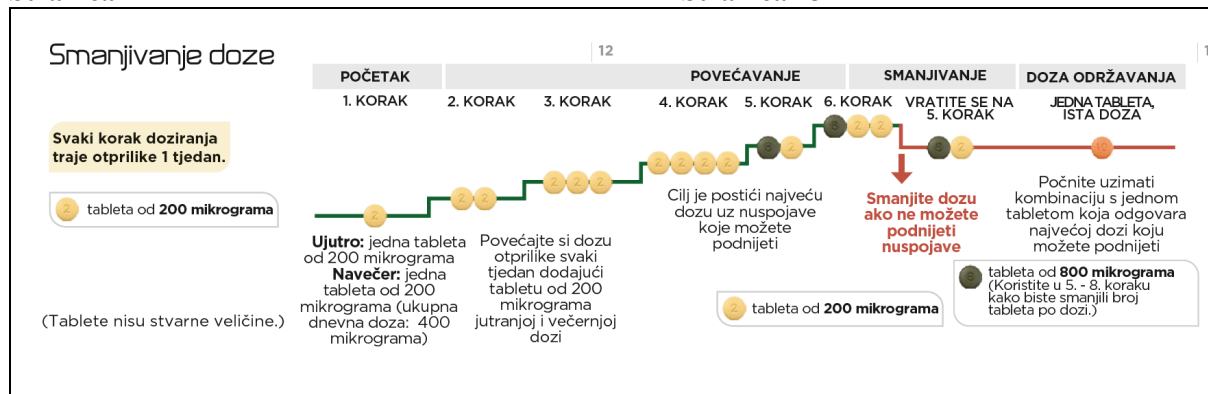
- glavobolja • proljev • mučnina • povraćanje
- bolovi u čeljusti • bolovi u mišićima • bolovi u nogama • bolovi u zglobovima • crvenilo lica

Za cjeloviti popis nuspojava pogledajte uputu o lijeku za daljnje informacije.

Ako ne možete podnijeti nuspojave čak ni nakon što su ih Vaš liječnik ili medicinska sestra pokušali liječiti, on ili ona Vam može preporučiti da si smanjite dozu.

Ako Vam Vaš liječnik ili medicinska sestra kaže da si smanjite dozu, trebate uzeti jednu tabletu od 200 mikrograma manje ujutro i jednu tabletu manje navečer.

Dozu trebate smanjiti samo nakon razgovora sa svojim liječnikom za PAH ili medicinskom sestrom. Taj proces smanjivanja doze pomoći će Vam da odredite pravu dozu za sebe, koja se također naziva i doza održavanja.



Kad prelazite na dozu održavanja

Najveća doza koju možete podnijeti tijekom titracije doze postat će Vaša **doza održavanja**. Doza održavanja je doza koju trebate nastaviti redovito uzimati. Vaš Vam liječnik ili medicinska sestra može propisati odgovarajuću **jačinu u jednoj tableti** za dozu održavanja. **To Vam omogućuje da uzimate samo jednu tabletu ujutro i jednu navečer, umjesto da svaki put uzimate više tableta.**

Na primjer, ako je najveća doza koju ste mogli podnijeti tijekom titracije bila 1200 mikrograma jednom ujutro i jednom navečer:



Tijekom vremena Vaš liječnik ili medicinska sestra može prilagoditi Vašu dozu održavanja prema potrebi.

Ako zaboravite uzeti Uptravi

Ako zaboravite uzeti dozu, uzmite ju čim se sjetite, a potom nastavite uzimati svoje tablete u uobičajeno vrijeme. Ako ima manje od 6 sati do vremena kad biste obično uzeli sljedeću dozu, trebate preskočiti zaboravljenu dozu i nastaviti uzimati svoj lijek u uobičajeno vrijeme. **Nemojte uzimati dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu tabletu.**

Ako prestanete uzimati Uptravi

Nemojte prekidati uzimanje lijeka Uptravi ukoliko Vam to ne kaže liječnik ili medicinska sestra. Ako, iz bilo kojeg razloga, prestanete uzimati Uptravi tijekom više od 3 uzastopna dana (ako propustite 6 doza zaredom), **odmah se javite svom liječniku za PAH ili medicinskoj sestri jer Vam se doza možda mora prilagoditi kako bi se izbjegle nuspojave.**

Vaš liječnik ili medicinska sestra može odlučiti da nastavite liječenje s nižom dozom i postupno ju povećavate do svoje prethodne doze održavanja

Stranica 18

Dnevnik titracije

Molimo Vas da pažljivo pročitate upute u uputi o lijeku.

Sljedeće stranice dnevnika pomažu Vam pratiti broj tableta koji trebate uzeti ujutro i navečer tijekom titracije.

Koristite ih za zapisivanje broja tableta koji uzimate ujutro i navečer.

Svaki korak obično traje otprilike 1 tjedan, ukoliko Vas liječnik ili medicinska sestra ne uputi drugačije. Ukoliko korak titracije traje dulje od 1 tjedna, postoje dodatne stranice u dnevniku za praćenje.



Koristite stranice 20 do 27 za praćenje prvih tjedana liječenja, dok uzimate samo tablete od 200 mikrograma (1.-4. korak).



Ako su Vam propisane i tablete od 200 i tablete od 800 mikrograma, koristite stranice 30 to 37 (5.-8. korak).

Stranica 19

Sjetite se redovito razgovarati sa svojim liječnikom za PAH ili medicinskom sestrom.

Zapišite si upute svog liječnika ili medicinske sestre:

Telefon i e-adresa liječničke ordinacije:

Telefon ljekarnika:

Bilješke:

Stranica 20

TJEDAN 1	Svaki dan u kućice ispod upišite koliko ste tableta uzeli ujutro i navečer. Razgovarao sam sa svojim liječnikom ili medicinskom sestrom DD/MM/GG. Datum: _____	20	TJEDAN #	Zapišite redni broj tjedna liječenja u gornji lijevi kut. Svaki dan u kućice ispod upišite koliko ste tableta uzeli ujutro i navečer. Razgovarao sam sa svojim liječnikom ili medicinskom sestrom DD/MM/GG. Datum: _____	21										
Jutro 200 mikrograma	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	Jutro 200 mikrograma	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Večer 200 mikrograma	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	Večer 200 mikrograma	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Prvo uzimanje lijeka Upravi treba biti navečer								Prvo uzimanje povećane doze lijeka Upravi treba biti navečer							

Stranica 21

Stranica 22

TJEDAN #	Zapišite redni broj tjedna liječenja u gornji lijevi kut. Svaki dan u kućice ispod upišite koliko ste tableta uzeli ujutro i navečer. Razgovarao sam sa svojim liječnikom ili medicinskom sestrom DD/MM/GG. Datum: _____	22	TJEDAN #	Zapišite redni broj tjedna liječenja u gornji lijevi kut. Svaki dan u kućice ispod upišite koliko ste tableta uzeli ujutro i navečer. Razgovarao sam sa svojim liječnikom ili medicinskom sestrom DD/MM/GG. Datum: _____	23										
Jutro 200 mikrograma	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	Jutro 200 mikrograma	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Večer 200 mikrograma	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	Večer 200 mikrograma	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Ako Vam liječnik propiše tablete od 800 mikrograma preskočite do 28. stranice															

Stranica 23

Stranica 24

Zapišite redni broj tjedna liječenja u gornji lijevi kut. Svaki dan u kućice ispod upišite koliko ste tableta uzeli ujutro i navečer. Razgovarao sam sa svojim liječnikom ili medicinskom sestrom DD/MM/GG.

Datum: _____

JEDAN	#	24	TJEDAN							
Jutro	200 mikrograma	#	#	#	#	#	#	#		
									Večer	200 mikrograma

Ako Vam liječnik propiše tablete od 800 mikrograma preskočite do 28. stranice

Stranica 25

Zapišite redni broj tjedna liječenja u gornji lijevi kut. Svaki dan u kućice ispod upišite koliko ste tableta uzeli ujutro i navečer. Razgovarao sam sa svojim liječnikom ili medicinskom sestrom DD/MM/GG.

Datum: _____

JEDAN	#	25	TJEDAN							
Jutro	200 mikrograma	#	#	#	#	#	#	#		
									Večer	200 mikrograma

Ako Vam liječnik propiše tablete od 800 mikrograma preskočite do 28. stranice

Stranica 26

Zapišite redni broj tjedna liječenja u gornji lijevi kut. Svaki dan u kućice ispod upišite koliko ste tableta uzeli ujutro i navečer. Razgovarao sam sa svojim liječnikom ili medicinskom sestrom DD/MM/GG.

Datum: _____

TJEDAN	#	26	TJEDAN							
Jutro	200 mikrograma	#	#	#	#	#	#	#		
									Večer	200 mikrograma

Ako Vam liječnik propiše tablete od 800 mikrograma preskočite do 28. stranice

Stranica 27

Zapišite redni broj tjedna liječenja u gornji lijevi kut. Svaki dan u kućice ispod upišite koliko ste tableta uzeli ujutro i navečer. Razgovarao sam sa svojim liječnikom ili medicinskom sestrom DD/MM/GG.

Datum: _____

TJEDAN	#	27	TJEDAN							
Jutro	200 mikrograma	#	#	#	#	#	#	#		
									Večer	200 mikrograma

Ako Vam liječnik propiše tablete od 800 mikrograma preskočite do 28. stranice

Stranica 28

Sljedeće stranice dnevnika koristite ako Vam Vaš liječnik ili medicinska sestra propiše tablete od 800 mikrograma uz tablete od 200 mikrograma.

Na stranicama dnevnika zabilježite da ste uzeli **jednu** tabletu od 800 mikrograma svakog dana ujutro i navečer zajedno s propisanim brojem tableta od 200 mikrograma.

- tableta od **200 mikrograma**
- tableta od **800 mikrograma**
(Koristite u 5. - 8. koraku kako biste smanjili broj tableta po dozi.)

Stranica 29

Sjetite se redovito razgovarati sa svojim liječnikom za PAH ili medicinskom sestrom.

Zapišite si upute svog liječnika ili medicinske sestre:

Telefon i e-adresa liječničke ordinacije:

Telefon ljekarnika:

Bilješke:

Stranica 30

Zapišite redni broj tjedna liječenja u gornji lijevi kut. Svaki dan u kućice ispod upišite koliko ste tableta uzeli ujutro i navečer. Razgovarao/la sam sa svojim liječnikom ili medicinskom sestrom DD/MM/GG.

Datum: _____

TJEDAN	#	30	TJEDAN							
Jutro	200 mikrograma	800 mikrograma	1	1	1	1	1	1		
									Večer	200 mikrograma

Stranica 31

Zapišite redni broj tjedna liječenja u gornji lijevi kut. Svaki dan u kućice ispod upišite koliko ste tableta uzeli ujutro i navečer. Razgovarao/la sam sa svojim liječnikom ili medicinskom sestrom DD/MM/GG.

Datum: _____

TJEDAN	#	31	TJEDAN							
Jutro	200 mikrograma	800 mikrograma	1	1	1	1	1	1		
									Večer	200 mikrograma

Stranica 32

TJEDAN | 32

Zapišite redni broj tjedna liječenja u gornji lijevi kut. Svaki dan u kućice ispod upišite koliko ste tableta uzeli ujutro i navečer. Razgovarao/la sam sa svojim liječnikom ili medicinskom sestrom DD/MM/GG.

Datum: _____

Jutro	200 mikrograma	#	#	#	#	#	#	#
	800 mikrograma	1	1	1	1	1	1	1
Večer	200 mikrograma	#	#	#	#	#	#	#
	800 mikrograma	1	1	1	1	1	1	1

Stranica 33

TJEDAN | 33

Zapišite redni broj tjedna liječenja u gornji lijevi kut. Svaki dan u kućice ispod upišite koliko ste tableta uzeli ujutro i navečer. Razgovarao/la sam sa svojim liječnikom ili medicinskom sestrom DD/MM/GG.

Datum: _____

Jutro	200 mikrograma	#	#	#	#	#	#	#
	800 mikrograma	1	1	1	1	1	1	1
Večer	200 mikrograma	#	#	#	#	#	#	#
	800 mikrograma	1	1	1	1	1	1	1

Stranica 34

TJEDAN | 34

Zapišite redni broj tjedna liječenja u gornji lijevi kut. Svaki dan u kućice ispod upišite koliko ste tableta uzeli ujutro i navečer. Razgovarao/la sam sa svojim liječnikom ili medicinskom sestrom DD/MM/GG.

Datum: _____

Jutro	200 mikrograma	#	#	#	#	#	#	#
	800 mikrograma	1	1	1	1	1	1	1
Večer	200 mikrograma	#	#	#	#	#	#	#
	800 mikrograma	1	1	1	1	1	1	1

Stranica 35

TJEDAN | 35

Zapišite redni broj tjedna liječenja u gornji lijevi kut. Svaki dan u kućice ispod upišite koliko ste tableta uzeli ujutro i navečer. Razgovarao/la sam sa svojim liječnikom ili medicinskom sestrom DD/MM/GG.

Datum: _____

Jutro	200 mikrograma	#	#	#	#	#	#	#
	800 mikrograma	1	1	1	1	1	1	1
Večer	200 mikrograma	#	#	#	#	#	#	#
	800 mikrograma	1	1	1	1	1	1	1

Stranica 36

TJEDAN | 36

Zapišite redni broj tjedna liječenja u gornji lijevi kut. Svaki dan u kućice ispod upišite koliko ste tableta uzeli ujutro i navečer. Razgovarao/la sam sa svojim liječnikom ili medicinskom sestrom DD/MM/GG.

Datum: _____

Jutro	200 mikrograma	#	#	#	#	#	#	#
	800 mikrograma	1	1	1	1	1	1	1
Večer	200 mikrograma	#	#	#	#	#	#	#
	800 mikrograma	1	1	1	1	1	1	1

Stranica 37

TJEDAN | 37

Zapišite redni broj tjedna liječenja u gornji lijevi kut. Svaki dan u kućice ispod upišite koliko ste tableta uzeli ujutro i navečer. Razgovarao/la sam sa svojim liječnikom ili medicinskom sestrom DD/MM/GG.

Datum: _____

Jutro	200 mikrograma	#	#	#	#	#	#	#
	800 mikrograma	1	1	1	1	1	1	1
Večer	200 mikrograma	#	#	#	#	#	#	#
	800 mikrograma	1	1	1	1	1	1	1

Stranica 38

Bilješke

Stranica 39

Stranica 40

Stranica 1

Upravi 100 mikrograma filmom obložene tablete seleksipag

Vodič za titraciju

Početak liječenja lijekom Upravi

Molimo Vas da prije početka liječenja pročitate priloženu uputu o lijeku. Recite svom liječniku ako Vam se jave nuspojave, jer Vaš liječnik može preporučiti da promijenite dozu lijeka Upravi.

Stranica 2

Sadržaj

Kako trebate uzimati Upravi?	4
Kako si trebate povećavati dozu?	6
Koji su koraci?	8
Kada trebate smanjiti dozu?	10
Smanjivanje doze	12

Stranica 3

Kad prelazite na dozu održavanja.....	14
Ako zaboravite uzeti Upravi.....	16
Ako prestanete uzimati Upravi	17
Dnevnik titracije	18

Stranica 4

Kako trebate uzimati Upravi?

Upravi je lijek koji se uzima svakog jutra i svake večeri za liječenje plućne arterijske hipertenzije, koja se također naziva i PAH.

Početna doza lijeka Upravi je 100 mikrograma **jednom ujutro i jednom navečer.**

Prvo uzimanje lijeka Upravi treba biti navečer. Svaku dozu trebate uzeti s čašom vode, najbolje tijekom obroka.

Stranica 5

Postoje 2 faze liječenja lijekom Upravi:

Titracija

U prvih nekoliko tjedana surađivat ćete sa svojim liječnikom kako biste odredili pravu dozu lijeka Upravi za Vas. Vaš liječnik može Vam povećavati dozu lijeka Upravi od početne doze prema većima. Vaš liječnik može Vam smanjiti dozu. Taj se proces naziva titracija. On omogućuje Vašem tijelu da se postupno prilagodi lijeku.

Održavanje

Kad Vaš liječnik odredi pravu dozu za Vas, to će biti doza koju trebate redovno uzimati. To se zove doza održavanja.

Kako si trebate povećavati dozu?

Početećete s dozom od 100 mikrograma ujutro i navečer te nakon razgovora sa svojim liječnikom ili medicinskom sestrom prijeći na sljedeću veću dozu.

Prvo uzimanje povećane doze treba biti navečer. Svaki korak obično traje otprilike 1 tjedan. Pronalaženje prave doze za Vas može potrajati nekoliko tjedana.

Cilj je dosegnuti dozu koja Vama najbolje odgovara za liječenje.

Ta doza bit će Vaša doza održavanja.

Svaki bolesnik s PAH-om je drugačiji. Neće svatko imati istu dozu održavanja.

Neki bolesnici mogu imati dozu od 100 mikrograma ujutro i navečer kao svoju dozu održavanja, dok će neki dosegnuti najveću dozu od 800 mikrograma ujutro i navečer.

Drugi mogu dosegnuti dozu održavanja negdje između te dvije doze. Važno je da Vi dosegnete dozu koja Vama najbolje odgovara za liječenje.

Koji su koraci?

Svaki korak doziranja traje otprilike 1 tjedan.

POČETNA DOZA**1. KORAK**

Ujutro: jedna tableta od 100 mikrograma
Navečer: jedna tableta od 100 mikrograma (ukupna dnevna doza: 200 mikrograma)

2. KORAK

Ujutro: dvije tablete od 100 mikrograma
Navečer: dvije tablete od 100 mikrograma (ukupna dnevna doza: 400 mikrograma)

3. KORAK

Ujutro: tri tablete od 100 mikrograma
Navečer: tri tablete od 100 mikrograma (ukupna dnevna doza: 600 mikrograma)

4. KORAK

Ujutro: četiri tablete od 100 mikrograma
Navečer: četiri tablete od 100 mikrograma (ukupna dnevna doza: 800 mikrograma)

tableta od 400 mikrograma (Koristite u 5. - 8. koraku kako biste smanjili broj tableta po dozi.)

tableta od 100 mikrograma

NAJVEĆA DOZA

5. KORAK

Ujutro: jedna tableta od 400 i jedna od 100 mikrograma
Navečer: jedna tableta od 400 i jedna od 100 mikrograma (ukupna dnevna doza: 1000 mikrograma)

6. KORAK

Ujutro: jedna tableta od 400 i dvije od 100 mikrograma
Navečer: jedna tableta od 400 i dvije od 100 mikrograma (ukupna dnevna doza: 1200 mikrograma)

7. KORAK

Ujutro: jedna tableta od 400 i tri od 100 mikrograma
Navečer: jedna tableta od 400 i tri od 100 mikrograma (ukupna dnevna doza: 1400 mikrograma)

8. KORAK

Ujutro: jedna tableta od 400 i četiri od 100 mikrograma
Navečer: jedna tableta od 400 i četiri od 100 mikrograma (ukupna dnevna doza: 1600 mikrograma)

(Tablete nisu stvarne veličine.)

↓ Kada trebate smanjiti dozu?

Kao i uz sve lijekove, uz Upravi se mogu javiti nuspojave kako prelazite na veće doze.

Ako Vam se jave nuspojave obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri. Postoje dostupni lijekovi koji mogu pomoći olakšati ih.

Najčešće nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba) koje možete iskusiti dok uzimate Upravi su:

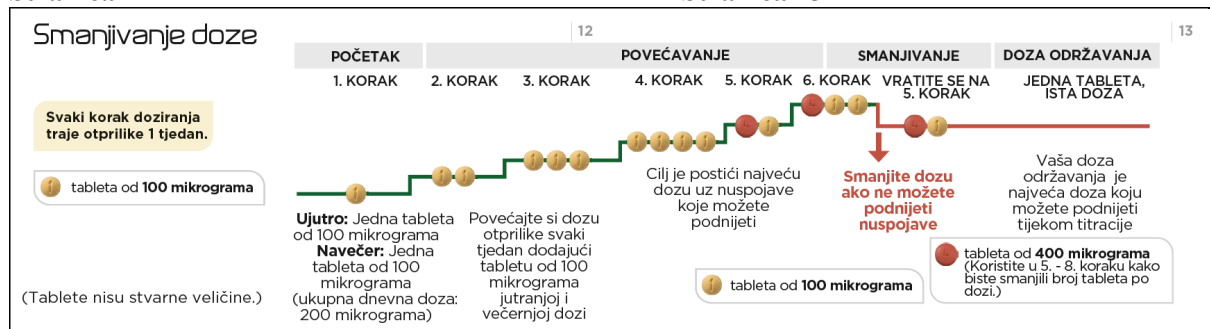
- glavobolja • proljev • mučnina • povraćanje
- bolovi u čeljusti • bolovi u mišićima • bolovi u nogama • bolovi u zglobovima • crvenilo lica

Za cjeloviti popis nuspojava pogledajte uputu o lijeku za daljnje informacije.

Ako ne možete podnijeti nuspojave čak ni nakon što su ih Vaš liječnik ili medicinska sestra pokušali liječiti, on ili ona Vam može preporučiti da si smanjite dozu.

Ako Vam Vaš liječnik ili medicinska sestra kaže da si smanjite dozu, trebate uzeti jednu tabletu od 100 mikrograma manje ujutro i jednu tabletu manje navečer.

Dozu trebate smanjiti samo nakon razgovora sa svojim liječnikom za PAH ili medicinskom sestrom. Taj proces smanjivanja doze pomoći će Vam da odredite pravu dozu za sebe, koja se također naziva i doza održavanja.



Kad prelazite na dozu održavanja

Najveća doza koju možete podnijeti tijekom titracije doze postat će Vaša **doza održavanja**. Doza održavanja je doza koju trebate nastaviti redovito uzimati. Vaš Vam liječnik ili medicinska sestra može propisati odgovarajuću **jačinu u jednoj tableti ili u više tableta** za dozu održavanja.

To će Vam možda omogućiti da uzimate samo jednu tabletu ujutro i jednu navečer.

Na primjer, ako je najveća doza koju ste mogli podnijeti tijekom titracije bila 600 mikrograma jednom ujutro i jednom navečer:



Tijekom vremena Vaš liječnik ili medicinska sestra može prilagoditi Vašu dozu održavanja prema potrebi.

Ako zaboravite uzeti Uptravi

Ako zaboravite uzeti dozu, uzmite ju čim se sjetite, a potom nastavite uzimati svoje tablete u uobičajeno vrijeme. Ako ima manje od 6 sati do vremena kad biste obično uzeli sljedeću dozu, trebate preskočiti zaboravljenu dozu i nastaviti uzimati svoj lijek u uobičajeno vrijeme.

Nemojte uzimati dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu tabletu.

Ako prestanete uzimati Uptravi

Nemojte prekidati uzimanje lijeka Uptravi ukoliko Vam to ne kaže liječnik ili medicinska sestra. Ako, iz bilo kojeg razloga, prestanete uzimati Uptravi tijekom više od 3 uzastopna dana (ako propustite 6 doza zaredom), **odmah se javite svom liječniku za PAH ili medicinskoj sestri jer Vam se doza možda mora prilagoditi kako bi se izbjegle nuspojave.**

Vaš liječnik ili medicinska sestra može odlučiti da nastavite liječenje s nižom dozom i postupno ju povećavate do svoje prethodne doze održavanja.

Stranica 24

TJEDAN Zapišite redni broj tjedna liječenja u gornji lijevi kut. Svaki dan u kućice ispod upišite koliko ste tableta uzeli ujutro i navečer. Razgovarao sam sa svojim liječnikom ili medicinskom sestrom DD/MM/GG.

Datum: _____

Jutro	100 mikrograma	#	#	#	#	#	#	#
	100 mikrograma	#	#	#	#	#	#	#

Ako Vam liječnik propiše tablete od 400 mikrograma preskočite do 28. stranice

Stranica 25

TJEDAN Zapišite redni broj tjedna liječenja u gornji lijevi kut. Svaki dan u kućice ispod upišite koliko ste tableta uzeli ujutro i navečer. Razgovarao sam sa svojim liječnikom ili medicinskom sestrom DD/MM/GG.

Datum: _____

Jutro	100 mikrograma	#	#	#	#	#	#	#
	100 mikrograma	#	#	#	#	#	#	#

Ako Vam liječnik propiše tablete od 400 mikrograma preskočite do 28. stranice

Stranica 26

TJEDAN Zapišite redni broj tjedna liječenja u gornji lijevi kut. Svaki dan u kućice ispod upišite koliko ste tableta uzeli ujutro i navečer. Razgovarao sam sa svojim liječnikom ili medicinskom sestrom DD/MM/GG.

Datum: _____

Jutro	100 mikrograma	#	#	#	#	#	#	#
	100 mikrograma	#	#	#	#	#	#	#

Ako Vam liječnik propiše tablete od 400 mikrograma preskočite do 28. stranice

Stranica 27

TJEDAN Zapišite redni broj tjedna liječenja u gornji lijevi kut. Svaki dan u kućice ispod upišite koliko ste tableta uzeli ujutro i navečer. Razgovarao sam sa svojim liječnikom ili medicinskom sestrom DD/MM/GG.

Datum: _____

Jutro	100 mikrograma	#	#	#	#	#	#	#
	100 mikrograma	#	#	#	#	#	#	#

Ako Vam liječnik propiše tablete od 400 mikrograma preskočite do 28. stranice

Stranica 28

Sljedeće stranice dnevnika koristite ako Vam Vaš liječnik ili medicinska sestra propiše tablete od 400 mikrograma uz tablete od 100 mikrograma.

Na stranicama dnevnika zabilježite da ste uzeli **jednu** tabletu od 400 mikrograma svakog dana ujutro i navečer zajedno s propisanim brojem tableta od 100 mikrograma.

-  tableta od **100 mikrograma**
-  tableta od **400 mikrograma**
(Koristite u 5. - 8. koraku kako biste smanjili broj tableta po dozi.)

Stranica 29

Sjetite se redovito razgovarati sa svojim liječnikom za PAH ili medicinskom sestrom.

Zapišite si upute svog liječnika ili medicinske sestre:

Telefon i e-adresa liječničke ordinacije:

Telefon ljekarnika:

Bilješke:

Stranica 30

TJEDAN Zapišite redni broj tjedna liječenja u gornji lijevi kut. Svaki dan u kućice ispod upišite koliko ste tableta uzeli ujutro i navečer. Razgovarao sam sa svojim liječnikom ili medicinskom sestrom DD/MM/GG.

Datum: _____

Jutro	100 mikrograma	#	#	#	#	#	#	#
	400 mikrograma	1	1	1	1	1	1	1
Večer	100 mikrograma	#	#	#	#	#	#	#
	400 mikrograma	1	1	1	1	1	1	1

Stranica 31

TJEDAN Zapišite redni broj tjedna liječenja u gornji lijevi kut. Svaki dan u kućice ispod upišite koliko ste tableta uzeli ujutro i navečer. Razgovarao sam sa svojim liječnikom ili medicinskom sestrom DD/MM/GG.

Datum: _____

Jutro	100 mikrograma	#	#	#	#	#	#	#
	400 mikrograma	1	1	1	1	1	1	1
Večer	100 mikrograma	#	#	#	#	#	#	#
	400 mikrograma	1	1	1	1	1	1	1

Stranica 32

TJEDAN	Zapišite redni broj tjedna liječenja u gornji lijevi kut. Svaki dan u kućice ispod upišite koliko ste tableta uzeli ujutro i navečer. Razgovarao sam sa svojim liječnikom ili medicinskom sestrom DD/MM/CC.	32
#	Datum: _____	#
Jutro	100 mikrograma 400 mikrograma	<input type="text" value="#"/> <input type="text" value="#"/> <input type="text" value="#"/> <input type="text" value="#"/> <input type="text" value="#"/> <input type="text" value="#"/> <input type="text" value="#"/> <input type="text" value="#"/>
Večer	100 mikrograma 400 mikrograma	<input type="text" value="1"/> <input type="text" value="1"/> <input type="text" value="1"/> <input type="text" value="1"/> <input type="text" value="1"/> <input type="text" value="1"/> <input type="text" value="1"/> <input type="text" value="1"/>

Stranica 33

TJEDAN	Zapišite redni broj tjedna liječenja u gornji lijevi kut. Svaki dan u kućice ispod upišite koliko ste tableta uzeli ujutro i navečer. Razgovarao sam sa svojim liječnikom ili medicinskom sestrom DD/MM/CC.	33
#	Datum: _____	#
Jutro	100 mikrograma 400 mikrograma	<input type="text" value="1"/> <input type="text" value="1"/> <input type="text" value="1"/> <input type="text" value="1"/> <input type="text" value="1"/> <input type="text" value="1"/> <input type="text" value="1"/> <input type="text" value="1"/>
Večer	100 mikrograma 400 mikrograma	<input type="text" value="1"/> <input type="text" value="1"/> <input type="text" value="1"/> <input type="text" value="1"/> <input type="text" value="1"/> <input type="text" value="1"/> <input type="text" value="1"/> <input type="text" value="1"/>

Stranica 34

TJEDAN	Zapišite redni broj tjedna liječenja u gornji lijevi kut. Svaki dan u kućice ispod upišite koliko ste tableta uzeli ujutro i navečer. Razgovarao sam sa svojim liječnikom ili medicinskom sestrom DD/MM/CC.	34
#	Datum: _____	#
Jutro	100 mikrograma 400 mikrograma	<input type="text" value="1"/> <input type="text" value="1"/> <input type="text" value="1"/> <input type="text" value="1"/> <input type="text" value="1"/> <input type="text" value="1"/> <input type="text" value="1"/> <input type="text" value="1"/>
Večer	100 mikrograma 400 mikrograma	<input type="text" value="1"/> <input type="text" value="1"/> <input type="text" value="1"/> <input type="text" value="1"/> <input type="text" value="1"/> <input type="text" value="1"/> <input type="text" value="1"/> <input type="text" value="1"/>

Stranica 35

TJEDAN	Zapišite redni broj tjedna liječenja u gornji lijevi kut. Svaki dan u kućice ispod upišite koliko ste tableta uzeli ujutro i navečer. Razgovarao sam sa svojim liječnikom ili medicinskom sestrom DD/MM/CC.	35
#	Datum: _____	#
Jutro	100 mikrograma 400 mikrograma	<input type="text" value="1"/> <input type="text" value="1"/> <input type="text" value="1"/> <input type="text" value="1"/> <input type="text" value="1"/> <input type="text" value="1"/> <input type="text" value="1"/> <input type="text" value="1"/>
Večer	100 mikrograma 400 mikrograma	<input type="text" value="1"/> <input type="text" value="1"/> <input type="text" value="1"/> <input type="text" value="1"/> <input type="text" value="1"/> <input type="text" value="1"/> <input type="text" value="1"/> <input type="text" value="1"/>

Stranica 36

TJEDAN	Zapišite redni broj tjedna liječenja u gornji lijevi kut. Svaki dan u kućice ispod upišite koliko ste tableta uzeli ujutro i navečer. Razgovarao sam sa svojim liječnikom ili medicinskom sestrom DD/MM/CC.	36
#	Datum: _____	#
Jutro	100 mikrograma 400 mikrograma	<input type="text" value="1"/> <input type="text" value="1"/> <input type="text" value="1"/> <input type="text" value="1"/> <input type="text" value="1"/> <input type="text" value="1"/> <input type="text" value="1"/> <input type="text" value="1"/>
Večer	100 mikrograma 400 mikrograma	<input type="text" value="1"/> <input type="text" value="1"/> <input type="text" value="1"/> <input type="text" value="1"/> <input type="text" value="1"/> <input type="text" value="1"/> <input type="text" value="1"/> <input type="text" value="1"/>

Stranica 37

TJEDAN	Zapišite redni broj tjedna liječenja u gornji lijevi kut. Svaki dan u kućice ispod upišite koliko ste tableta uzeli ujutro i navečer. Razgovarao sam sa svojim liječnikom ili medicinskom sestrom DD/MM/CC.	37
#	Datum: _____	#
Jutro	100 mikrograma 400 mikrograma	<input type="text" value="1"/> <input type="text" value="1"/> <input type="text" value="1"/> <input type="text" value="1"/> <input type="text" value="1"/> <input type="text" value="1"/> <input type="text" value="1"/> <input type="text" value="1"/>
Večer	100 mikrograma 400 mikrograma	<input type="text" value="1"/> <input type="text" value="1"/> <input type="text" value="1"/> <input type="text" value="1"/> <input type="text" value="1"/> <input type="text" value="1"/> <input type="text" value="1"/> <input type="text" value="1"/>

Stranica 38

Bilješke

Stranica 39

--

Stranica 40

--

