

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Uptravi 100 mikrogramų plėvele dengtos tabletės
Uptravi 200 mikrogramų plėvele dengtos tabletės
Uptravi 400 mikrogramų plėvele dengtos tabletės
Uptravi 600 mikrogramų plėvele dengtos tabletės
Uptravi 800 mikrogramų plėvele dengtos tabletės
Uptravi 1 000 mikrogramų plėvele dengtos tabletės
Uptravi 1 200 mikrogramų plėvele dengtos tabletės
Uptravi 1 400 mikrogramų plėvele dengtos tabletės
Uptravi 1 600 mikrogramų plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Uptravi 100 mikrogramų plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 100 mikrogramų seleksipago (*selexipagum*).

Uptravi 200 mikrogramų plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 200 mikrogramų seleksipago (*selexipagum*).

Uptravi 400 mikrogramų plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 400 mikrogramų seleksipago (*selexipagum*).

Uptravi 600 mikrogramų plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 600 mikrogramų seleksipago (*selexipagum*).

Uptravi 800 mikrogramų plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 800 mikrogramų seleksipago (*selexipagum*).

Uptravi 1 000 mikrogramų plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 1 000 mikrogramų seleksipago (*selexipagum*).

Uptravi 1 200 mikrogramų plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 1 200 mikrogramų seleksipago (*selexipagum*).

Uptravi 1 400 mikrogramų plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 1 400 mikrogramų seleksipago (*selexipagum*).

Uptravi 1 600 mikrogramų plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 1 600 mikrogramų seleksipago (*selexipagum*).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė

Uptravi 100 mikrogramų plėvele dengtos tabletės

Apvalios, 3 mm skersmens, šviesiai geltonos plėvele dengtos tabletės su įspaudu „1“ vienoje pusėje.

Uptravi 200 mikrogramų plėvele dengtos tabletės

Apvalios, 7,3 mm skersmens, šviesiai geltonos plėvele dengtos tabletės su įspaudu „2“ vienoje pusėje.

Uptravi 400 mikrogramų plėvele dengtos tabletės

Apvalios, 7,3 mm skersmens, raudonos plėvele dengtos tabletės su įspaudu „4“ vienoje pusėje.

Uptravi 600 mikrogramų plėvele dengtos tabletės

Apvalios, 7,3 mm skersmens, šviesiai violetinės plėvele dengtos tabletės su įspaudu „6“ vienoje pusėje.

Uptravi 800 mikrogramų plėvele dengtos tabletės

Apvalios, 7,3 mm skersmens, žalios plėvele dengtos tabletės su įspaudu „8“ vienoje pusėje.

Uptravi 1 000 mikrogramų plėvele dengtos tabletės

Apvalios, 7,3 mm skersmens, oranžinės plėvele dengtos tabletės su įspaudu „10“ vienoje pusėje.

Uptravi 1 200 mikrogramų plėvele dengtos tabletės

Apvalios, 7,3 mm skersmens, tamsiai violetinės plėvele dengtos tabletės su įspaudu „12“ vienoje pusėje.

Uptravi 1 400 mikrogramų plėvele dengtos tabletės

Apvalios, 7,3 mm skersmens, tamsiai geltonos plėvele dengtos tabletės su įspaudu „14“ vienoje pusėje.

Uptravi 1 600 mikrogramų plėvele dengtos tabletės

Apvalios, 7,3 mm skersmens, rudos plėvele dengtos tabletės su įspaudu „16“ vienoje pusėje.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Uptravi skirtas ilgalaikiam suaugusių pacientų II–III PSO funkcinės klasės (FK) plaučių arterinės hipertenzijos (PAH) gydymui arba kaip kombinuotoji terapija derinyje su kitais vaistiniais preparatais pacientams, kurių simptomai nepakankamai kontroliuojami endotelino receptorių antagonistais (ERA) ir (arba) 5 tipo fosfodiesterazės (FDE-5) inhibitoriumi, arba kaip monoterapija pacientams, kuriems šie gydymo būdai netinka.

Veiksmingumas įrodytas gydant PAH sergančių pacientų populiaciją, įskaitant idiopatinę ir paveldimą PAH, su jungiamojo audinio ligomis susijusią PAH ir su koreguotomis paprastomis įgimtomis širdies ydomis susijusią PAH (žr. 5.1 skyrių).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą gali skirti ir stebėti tik PAH gydymo patirties turintis gydytojas.

Dozavimas

Individualus laipsniškas dozės pritaikymas

Kiekvienam pacientui dozę reikia laipsniškai didinti iki didžiausios individualiai toleruojamos dozės, kuri gali svyruoti nuo 200 mikrogramų du kartus per parą iki 1 600 mikrogramų du kartus per parą (individuali palaikomoji dozė).

Rekomenduojama pradinė dozė yra 200 mikrogramų du kartus per parą, skiriant apytiksliai kas 12 valandų. Dozė palaipsniui didinama po 200 mikrogramų du kartus per parą, paprastai savaitės intervalais. Gydymo pradžioje ir kiekvieno didinimo etapo metu pirmąją dozę rekomenduojama suvartoti vakare. Laipsniškai didinant dozę gali atsirasti nepageidaujamų reakcijų, atspindinčių selekspago veikimo mechanizmą (pvz., galvos skausmas, viduriavimas, pykinimas ir vėmimas, žandikaulio skausmas, mialgija, galūnių skausmas, artralgija ir paraudimas). Jos paprastai yra laikinos ar valdomos taikant simptominių gydymą (žr. 4.8 skyrių). Tačiau jeigu pasiekama dozė, kurios pacientas netoleruoja, dozę reikia sumažinti iki ankstesnės.

Pacientams, kuriems laipsniškas dozės didinimas buvo ribojamas ne dėl nepageidaujamų reakcijų, atspindinčių selekspago veikimo mechanizmą, o dėl kitų priežasčių, galima svarstyti antrą mėginimą tęsti laipsnišką dozės didinimą iki didžiausios individualiai toleruojamos dozės – didžiausios 1 600 mikrogramų du kartus per parą dozės.

Individuali palaikomoji dozė

Reikia vartoti didžiausią toleruojamą dozę, pasiektą laipsniškai didinant. Jeigu gydymas šia doze per laiką tampa prasčiau toleruojamas, reikia apsvarstyti simptominių gydymą ir (arba) dozės sumažinimą iki kitos mažesnės dozės.

Pertaukimas ir sustabdymas

Jei dozė praleidžiama, ją reikia suvartoti kiek įmanoma greičiau. Praleistos dozės vartoti nereikia, jeigu iki kitos suplanuotos dozės liko apytiksliai 6 valandos.

Jeigu gydymas praleistas 3 dienas ar ilgiau, Uptravi reikia pradėti vartoti mažesne doze ir po to ją laipsniškai didinti.

Yra nedaug patirties apie staigų selekspago vartojimo nutraukimą PAH sergantiems pacientams. Staigaus atkryčio požymių pastebėta nebuvo.

Tačiau nusprendus nutraukti Uptravi vartojimą, tai reikia daryti palaipsniui, kol bus pradėtas alternatyvus gydymas.

Dozės koregavimas vartojant kartu su vidutinio stiprumo CYP2C8 inhibitoriais

Kai vartojama kartu su vidutinio stiprumo CYP2C8 inhibitoriais (pvz., klopidoireliu, deferaziroksu ir teriflunomidu), bendrą Uptravi paros dozę reikia sumažinti per pusę, skiriant po pusę kiekvienos dozės du kartus per parą. Kitu atveju, siekiant vartoti pusę paros dozės, Uptravi dozavimo kartą per parą dažnis gali toliau būti taikomas pacientams, kurių būklė jau yra gerai kontroliuojama skiriant dozavimo vieną kartą per parą režimą, arba toks gydymo režimas gali būti taikomas pacientams, kuriems nėra tinkamo stiprumo vaistinio preparato, kad būtų galima dozę vartoti dukart per parą skiriant perpus mažesnę dozę. Jeigu gydymas nėra toleruojamas vartojant paskirtą dozę, reikia apsvarstyti skirti simptominių gydymą ir (arba) dozės mažinimą iki kitos mažesnės dozės. Kai yra nutraukiamas kartu vartojamo vidutinio stiprumo CYP2C8 inhibitoriaus vartojimas, jei reikia, bendra Uptravi paros dozė turi būti padidinta. Negalima viršyti didžiausios 1 600 mikrogramų du kartus per parą dozės (žr. 4.5 skyrių).

Ypatingos populiacijos

Senyviems (≥ 65 metų) pacientams

Senyviems pacientams dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių). Klinikinė patirtis gydant vyresnius kaip 75 metų pacientus yra ribota, todėl šios populiacijos pacientai Uptravi turi vartoti atsargiai (žr. 4.4 skyrių).

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Uptravi negalima skirti pacientams, kuriems nustatytas sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (*Child-Pugh C* klasė; žr. 4.4 skyrių). Pacientams, kurių kepenų funkcijos sutrikimas yra vidutinio sunkumo (*Child-Pugh B* klasė), pradinė gydymo dozė turi būti 100 mikrogramų du kartus per parą ir ją reikia didinti savaitės intervalais po 100 mikrogramų du kartus per parą, kol atsiras seleksipago veikimo mechanizmą atspindinčių nepageidaujamų reakcijų, kurių negalima toleruoti ar mediciniškai koreguoti. Didžiausia šiems pacientams skiriama dozė, vartojama per du kartus per parą, yra 800 mikrogramų. Kitu atveju, siekiant vartoti pusę paros dozės, Uptravi dozavimo kartą per parą dažnis gali toliau būti taikomas pacientams, kurių būklė jau yra gerai kontroliuojama skiriant dozavimo vieną kartą per parą režimą, arba toks gydymo režimas gali būti taikomas pacientams, kuriems nėra tinkamo stiprumo vaistinio preparato, kad būtų galima dozę vartoti dukart per parą skiriant perpus mažesnę dozę. Pacientams, kurių kepenų funkcijos sutrikimas yra lengvas (*Child-Pugh A* klasė), dozės koreguoti nereikia.

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Pacientams, kurių inkstų funkcijos sutrikimas lengvas ar vidutinio sunkumo, dozės koreguoti nereikia. Pacientams, kurių inkstų funkcijos sutrikimas sunkus (apskaičiuotas glomerulų filtracijos greitis [GFG] < 30 ml/min./1,73 m²), pradinės dozės keisti nereikia; šiems pacientams dozę palaipsniui didinti reikia atsargiai (žr. 4.4 skyrių).

Vaikų populiacija

Seleksipago saugumas ir veiksmingumas vaikams nuo 2 iki mažiau kaip 18 metų dar neištirti. Turimi duomenys pateikiami 5.1 ir 5.2 skyriuose, tačiau dozavimo rekomendacijų pateikti negalima. Seleksipago skirti vaikams nerekomenduojama.

Seleksipago saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 2 metų vaikams netirtas, nes tyrimai su gyvūnais rodo padidėjusią žarnų invaginacijos riziką. Klinikinė šių duomenų reikšmė nežinoma (žr. 5.3 skyrių).

Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

Plėvele dengtos tabletės turi būti vartojamos per burną ryte ir vakare. Siekiant pagerinti toleravimą, rekomenduojama Uptravi vartoti valgio metu ir kiekvienos laipsniško dozės didinimo fazės pradžioje pirmą padidintą dozę suvartoti vakare.

Plėvele dengtas tabletes reikia nuryti užgeriant vandeniu.

Tablečių negalima dalinti ar traiškyti, nes tabletės plėvelė apsaugo veikliąją medžiagą nuo šviesos.

Pacientams, kurių rega prasta ar kurie yra akli, būtina nurodyti prašyti kito asmens pagalbos vartojant Uptravi laipsniško dozės pritaikymo laikotarpiu.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Sunki išeminė širdies liga ar nestabili krūtinės angina.
- Miokardo infarktas per pastaruosius 6 mėnesius.
- Dekompensuotas širdies nepakankamumas, jeigu pacientas nėra atidžiai prižiūrimas gydytojų.
- Sunkūs širdies ritmo sutrikimai.

- Cerebrovaskuliniai reiškiniai (pvz., praeinantis smegenų išemijos priepuolis, insultas) per pastaruosius 3 mėnesius.
- Įgimta ar įgyta širdies vožtuvų yda, lydima kliniškai reikšmingų miokardo funkcijos sutrikimų, nesusijusių su plautine hipertenzija.
- Vartojimas kartu su stipriais CYP2C8 inhibitoriais (pvz., gemfibroziliu; žr. 4.5 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Hipotenzija

Seleksipagas pasižymi vazodilatacinėmis savybėmis, kas gali sumažinti kraujospūdį. Prieš paskirdamas Uptravi, gydytojas turi nuodugniai apsvarstyti, ar vazodilatacinis poveikis gali turėti neigiamos įtakos pacientams, sergantiems tam tikra liga (pvz., vaistinių preparatų nuo hipertenzijos vartojantiems pacientams ar pacientams, kuriems yra ramybės hipotenzija, hipovolemija, sunki kairiojo skilvelio išvartymo trakto obstrukcija ar autonominė disfunkcija) (žr. 4.8 skyrių).

Hipertirozė

Vartojant Uptravi pastebėta hipertirozė. Esant hipertirozės požymių ar simptomų rekomenduojama atlikti skydliaukės funkcijos tyrimus, kaip kliniškai būtina (žr. 4.8 skyrių).

Plaučių venų okliuzinė liga

Vazodilatoriais (dažniausiai prostaciklinais) gydant pacientus, sergančius plaučių venų okliuzine liga, pasitaikė plaučių edemos atvejų. Dėl to, skiriant Uptravi PAH sergantiems pacientams, kuriems pasireiškė plaučių edemos požymių, reikia atsižvelgti į plaučių venų okliuzinės ligos tikimybę. Patvirtinus šią diagnozę gydymą reikia nutraukti.

Senyviems (≥ 65 metų) pacientams

Klinikinė patirtis seleksipagu gydant vyresnius kaip 75 metų amžiaus pacientus yra ribota, todėl šios populiacijos pacientai Uptravi vartoti turi atsargiai (žr. 4.2 skyrių).

Pacientai, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Klinikinės patirties seleksipagu gydant pacientus, kuriems nustatytas sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (*Child-Pugh C* klasė), nėra, todėl šiems pacientams gydymo skirti negalima. Seleksipago ir jo veikliojo metabolito ekspozicija padidėjo tiriamiesiems, kuriems nustatytas vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (*Child-Pugh B* klasė, žr. 5.2 skyrių). Pacientams, kuriems nustatytas vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, reikia sumažinti bendrą Uptravi paros dozę (žr. 4.2 skyrių).

Pacientai, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Laipsniškai pritaikant dozę pacientams, kuriems nustatytas sunkus inkstų funkcijos sutrikimas ($GFR < 30 \text{ ml/min./1,73 m}^2$), reikia imtis atsargumo priemonių. Pacientų, kuriems atliekamos dializės, gydymo Uptravi patirties nėra (žr. 5.2 skyrių), todėl šiems pacientams Uptravi vartoti negalima.

Vaisingos moterys

Vaisingos moterys, vartodamos seleksipagą, turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą (žr. 4.6 skyrių).

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Kitų vaistinių preparatų poveikis seleksipagui

Karboksilesterazės hidrolizuoja seleksipagą į veiklųjį metabolitą (žr. 5.2 skyrių). Veikiant daugiausia CYP2C8 ir šiek tiek mažiau CYP3A4, vyksta seleksipago ir jo veikliojo metabolito oksidacinis metabolizmas. Veikliojo metabolito gliukuronidaciją katalizuoja UGT1A3 ir UGT2B7. Seleksipagas ir jo veiklusis metabolitas yra OATP1B1 ir OATP1B3 substratai. Seleksipagas yra silpnas P-gp eliminacijos siurblio substratas. Veiklusis metabolitas yra silpnas atsparumo krūties vėžiui baltymo (angl. *breast cancer resistance protein*, BCRP) substratas.

Varfarinas seleksipago ir jo veikliojo metabolito farmakokinetikai poveikio nedaro.

CYP2C8 inhibitoriai

Du kartus per parą vartojant po 600 mg gemfibrozilio, kuris yra stiprus CYP2C8 inhibitorius, seleksipago ekspozicija padidėjo maždaug 2 kartus, o veikliojo metabolito, kuris yra svarbiausias veiksmingumą lemiantis veiksnys, ekspozicija padidėjo maždaug 11 kartų. Uptravi negalima vartoti kartu su stipriais CYP2C8 inhibitoriais (pvz., gemfibroziliu) (žr. 4.3 skyrių).

Kartu vartojant Uptravi ir vidutinio stiprumo CYP2C8 inhibitorių klopido grelį (300 mg pradinė dozė arba 75 mg palaikomoji dozė kartą per parą), reikšmingo poveikio seleksipago ekspozicijai nebuvo, tačiau aktyviojo metabolito ekspozicija, pavartojus pradinę dozę ir palaikomąją dozę, atitinkamai padidėjo maždaug 2,2 ir 2,7 karto. Bendra Uptravi paros dozė turi būti sumažinta, kiekvieną dozę mažinant per pusę, kai vartojama kartu su vidutinio stiprumo CYP2C8 inhibitoriais (pvz., klopido greliu, deferaziroksu, teriflunomidu). Kitu atveju, siekiant vartoti pusę paros dozės, Uptravi dozavimo kartą per parą dažnis gali toliau būti taikomas pacientams, kurių būklė jau yra gerai kontroliuojama skiriant dozavimo vieną kartą per parą režimą, arba toks gydymo režimas gali būti taikomas pacientams, kuriems nėra tinkamo stiprumo vaistinio preparato, kad būtų galima dozę vartoti dukart per parą skiriant perpus mažesnę dozę. Kai yra nutraukiamas kartu vartojamo vidutinio stiprumo CYP2C8 inhibitoriaus vartojimas, jei reikia, turi būti padidinta bendra Uptravi paros dozė. Negalima viršyti didžiausios 1 600 mikrogramų du kartus per parą dozės (žr. 4.2 skyrių).

CYP2C8 induktoriai

Kartą per parą vartojant 600 mg rifampicino, kuris yra CYP2C8 (ir UGT fermentų) induktorius, seleksipago ekspozicija nepasikeitė, o veikliojo metabolito ekspozicija sumažėjo per pusę. Jei kartu skiriama CYP2C8 induktorių (pvz., rifampicino, karbamazepino, fenitoino), gali prireikti koreguoti seleksipago dozę.

UGT1A3 ir UGT2B7 inhibitoriai

Stiprių UGT1A3 ir UGT2B7 inhibitorių (valpro rūgšties, probenecido ir flukonazolo) poveikis seleksipago ir jo veikliojo metabolito ekspozicijai netirtas. Šiuos vaistinius preparatus skirti kartu su Uptravi reikia atsargiai. Negalima atmesti farmakokinetinės sąveikos su stipriais UGT1A3 ir UGT2B7 inhibitoriais tikimybės.

CYP3A4 inhibitoriai ir induktoriai

Vartojant 400 mg/100 mg lopinaviro / ritonaviro, stipraus CYP3A4 inhibitoriaus, du kartus per parą, seleksipago ekspozicija padidėjo apytiksliai 2 kartus, o seleksipago veikliojo metabolito ekspozicija nepasikeitė. Atsižvelgiant į 37 kartus didesnį veikliojo metabolito stiprumą, šis poveikis yra kliniškai nereikšmingas. Kadangi stiprus CYP3A4 inhibitorius neveikė veikliojo metabolito farmakokinetikos (tai reiškia, kad CYP3A4 kelias nėra svarbus šalinant veiklųjį metabolitą), CYP3A4 induktorių poveikio veikliojo metabolito farmakokinetikai nesitikima.

Specifiniai PAH gydymo metodai

3 fazės placebo kontroliuojamame tyrime PAH sergantiems pacientams, seleksipagą vartojant tiek derinyje su ERA, tiek su FDE-5 inhibitoriumi, veikliojo metabolito ekspozicija buvo 30 % mažesnė.

Pernešėjų inhibitoriai (lopinaviras / ritonaviras)

Vartojant 400 mg/100 mg lopinaviro / ritonaviro, stipraus OATP (OATP1B1 ir OATP1B3) ir P-gp inhibitoriaus, du kartus per parą, seleksipago ekspozicija padidėjo apytiksliai 2 kartus, o seleksipago veikliojo metabolito ekspozicija nepasikeitė. Atsižvelgiant į tai, kad didžioji farmakologinio poveikio dalis yra nulemta veikliojo metabolito, šis poveikis nėra kliniškai svarbus.

Seleksipago poveikis kitiems vaistiniams preparatams

Esant kliniškai reikšmingoms koncentracijoms, seleksipagas ir jo veiklusis metabolitas neslopina ir neaktyvina citochromo P450 fermentų bei pernašos baltymų.

Antikoagulantai ar trombocitų agregacijos inhibitoriai

In vitro seleksipagas yra trombocitų agregacijos inhibitorius. 3 fazės placebo kontroliuojamame tyrime su PAH sergančiais pacientais nebuvo nustatyta padidėjusios kraujavimo rizikos seleksipagą lyginant su placebo, įskaitant atvejus, kai seleksipagas buvo skiriamas su antikoaguliantais (pvz., heparinu, kumarino tipo antikoaguliantais) ar trombocitų agregacijos inhibitoriais. Tyrime su sveikais tiriamaisiais seleksipagas (400 mikrogramų du kartus per parą) nekeitė S-varfarino (CYP2C9 substrato) ar R-varfarino (CYP3A4 substrato) ekspozicijos po vienos 20 mg varfarino dozės. Seleksipagas nedarė įtakos varfarino farmakodinaminiam poveikiui tarptautiniam normalizuotam santykiui.

Midazolamas

Nustatyta, kad po laipsniško dozės didinimo iki 1 600 mikrogramų seleksipago du kartus per parą susidarius pusiausvyrinei koncentracijai, jautraus žarnyno ir kepenų CYP3A4 substrato midazolamo ar jo metabolito 1-hidroksimidazolamo ekspozicijos kliniškai reikšmingai nepakito. Skiriant seleksipagą kartu su CYP3A4 substratais dozės koreguoti nereikia.

Hormoniniai kontraceptikai

Specialių vaistų sąveikos tyrimų su hormoniniais kontraceptikais neatlikta. Kadangi seleksipagas neveikia CYP3A4 substratų midazolamo ir R-varfarino ar CYP2C9 substrato S-varfarino ekspozicijos, nesitikima, kad sumažės hormoninių kontraceptikų veiksmingumas.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys

Vaisingos moterys, vartodamos seleksipagą, turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą (žr. 4.4 skyrių).

Nėštumas

Duomenų apie seleksipago vartojimą nėščioms moterims nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai neparodė tiesioginio ar netiesioginio toksinio poveikio reprodukcijai. Seleksipago ir jo pagrindinio metabolito pajėgumas *in vitro* jungtis prie prostaciklino (IP) receptorių reprodukcinio toksiškumo tyrimuose naudojamų gyvūnų rūšims, buvo 20–80 kartų mažesnis, lyginant su žmonėmis. Todėl galimo IP receptorių sukeliama poveikio reprodukcijai saugumo ribos yra atitinkamai mažesnės nei su IP nesusijusio poveikio (žr. 5.3 skyrių).

Uptravi nerekomenduojama vartoti nėštumo metu ir vaisingoms moterims, kurios nenaudoja kontracepcijos.

Žindymas

Nežinoma, ar seleksipagas arba jo metabolitai išsiskiria į motinos pieną. Seleksipagas ar jo metabolitai išsiskiria į žiurkių pieną (žr. 5.3 skyrių). Pavojaus žindomam vaikui negalima atmesti. Uptravi negalima vartoti žindymo metu.

Vaisingumas

Klinikinių duomenų nėra. Tyrimuose su žiurkėmis didelės seleksipago dozės sukėlė laikinus rujos ciklo sutrikimus, kurie neturėjo įtakos vaisingumui (žr. 5.3 skyrių). Ryšys su žmonėmis nežinomas.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Uptravi gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai. Vertinant paciento gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus reikia atsižvelgti į klinikinę būklę ir nepageidaujamų seleksipago reakcijų duomenis (pvz., galvos skausmą ar hipotenziją, žr. 4.8 skyrių).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Dažniausios registruotos nepageidaujamos reakcijos yra galvos skausmas, viduriavimas, pykinimas ir vėmimas, žandikaulio skausmas, mialgija, galūnių skausmas, artralgija ir paraudimas. Šios reakcijos dažnesnės laipsniško dozės didinimo fazės metu. Dauguma šių reakcijų yra lengvos arba vidutinio intensyvumo.

Seleksipago saugumas vertintas ilgalaikio 3 fazės placebo kontroliuojamo tyrimo su 1 156 suaugusiais pacientais, sergančiais simptomine PAH, metu (tyrimas GRIPHON). Vidutinė seleksipagą vartojančių pacientų gydymo trukmė buvo 76,4 savaitės (mediana 70,7 savaitės), placebo vartojančių pacientų – 71,2 savaitės (mediana 63,7 savaitės). Seleksipago ekspozicija buvo iki 4,2 metų.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos, registruotos pagrindiniame klinikiniame tyrime GRIPHON ir stebint po pateikimo į rinką, yra nurodytos toliau lentelėje. Nepageidaujamos reakcijos yra suskirstytos pagal organų sistemų klases (OSK) ir dažnį ir išvardytos mažėjančio sunkumo tvarka. Dažnio kategorijos apibūdinamos taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai retas ($< 1/10\,000$).

Organų sistemų klasė	Labai dažnas	Dažnas	Nedažnas
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai		Anemija* Sumažėjęs hemoglobino kiekis*	
Endokrininiai sutrikimai		Hipertirozė* Sumažėjęs skydliaukę stimuliuojančio hormono kiekis	
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai		Sumažėjęs apetitas Svorio sumažėjimas	
Nervų sistemos sutrikimai	Galvos skausmas*		
Širdies sutrikimai			Sinusinė tachikardija*
Kraujagyslių sutrikimai	Paraudimas*	Hipotenzija*	
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Nazofaringitas (neinfekcinės kilmės)	Nosies užgulimas	
Virškinimo trakto sutrikimai	Viduriavimas* Vėmimas* Pykinimas*	Pilvo skausmas Dispepsija*	

Odos ir poodinio audinio sutrikimai		Išbėrimas Dilgėlinė Eritema Angioneurozinė edema [†]	
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Žandikaulio skausmas* Mialgija* Artralgija* Galūnių skausmas*		
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai		Skausmas	

* Žr. skyrių „Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas“.

[†] Vaistinių preparatų pateikus į rinką gauta pranešimų apie angioneurozinės edemos atvejus, kurių latentinis laikotarpis gali trukti ilgiau nei 30 gydymo dienų.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Farmakologinis poveikis, susijęs su laipsnišku dozės pritaikymu ir palaikomuoju gydymu

Nepageidaujamos reakcijos, susijusios su seleksipago veikimo mechanizmu, buvo dažnos, ypač individualios dozės laipsniško pritaikymo fazės metu. Jos išvardytos toliau lentelėje.

Susijusios prostaciklino tipo nepageidaujamos reakcijos	Laipsniškas dozės pritaikymas		Palaikomasis gydymas	
	Seleksipagas	Placebas	Seleksipagas	Placebas
Galvos skausmas	64 %	28 %	40 %	20 %
Viduriavimas	36 %	12 %	30 %	13 %
Pykinimas	29 %	13 %	20 %	10 %
Žandikaulio skausmas	26 %	4 %	21 %	4 %
Mialgija	15 %	5 %	9 %	3 %
Galūnių skausmas	14 %	5 %	13 %	6 %
Vėmimas	14 %	4 %	8 %	6 %
Karščio pylimas	11 %	4 %	10 %	3 %
Artralgija	7 %	5 %	9 %	5 %

Šis poveikis paprastai yra laikinas arba valdomas skiriant simptominių gydymą. Dėl šių nepageidaujamų reakcijų 7,5 % seleksipagą vartojusių pacientų nutraukė gydymą. Apytikslis sunkių nepageidaujamų reakcijų dažnis buvo 2,3 % seleksipago grupėje ir 0,5 % placebo grupėje. Klinikinėje praktikoje pastebėta, kad virškinimo trakto reiškiniai gali būti išgydomi vaistiniais preparatais nuo viduriavimo, nuo vėmimo ir pykinimo ir (arba) vaistiniais preparatais nuo funkcinio virškinimo trakto sutrikimų. Su skausmu susijusios reakcijos dažnai buvo gydomos analgetikais (pvz., paracetamoliu).

Hemoglobino kiekio sumažėjimas

3 fazės placebo kontroliuojamame tyrime PAH sergančių pacientų vidutiniai absoliutūs hemoglobino pokyčiai reguliarių vizitų metu buvo lyginami su pradiniu lygiu ir svyravo nuo –0,34 iki –0,02 g/dl seleksipago grupėje ir nuo –0,05 iki 0,25 g/dl placebo grupėje. Hemoglobino koncentracijos sumažėjimas, palyginus su pradiniu lygiu, iki mažiau nei 10 g/dl buvo nustatytas 8,6 % seleksipagu gydytų pacientų ir 5,0 % placebo gydytų pacientų.

3 fazės placebo kontroliuojamo tyrimo metu pacientams, kuriems buvo naujai diagnozuota PAH, vidutinis absoliutus hemoglobino pokytis reguliarių vizitų metu, lyginant su pradiniu lygiu, svyravo nuo –1,77 iki –1,26 g/dl gydymo trimis vaistiniais preparatais grupėje (kai buvo vartojami seleksipagas, macitentan, tadafafilis), lyginant su svyravimais nuo –1,61 iki –1,28 g/dl gydymo dviem vaistiniais preparatais grupėje (kai buvo vartojami placebo, macitentan ir tadafafilis). Hemoglobino koncentracija nuo pradinio lygio iki žemiau nei 10 g/dl sumažėjo 19,0 % pacientų gydymo trimis vaistiniais preparatais grupėje ir 14,5 % pacientų gydymo dviem vaistiniais preparatais

grupėje. Anemija pasireiškė labai dažnai (13,4 %) gydymo trimis vaistiniais preparatais grupėje, lyginant su dažnu pasireiškimu (8,3 %) gydymo dviem vaistiniais preparatais grupėje.

Skydliaukės funkcijos tyrimai

3 fazės placebo kontroliuojamame tyrime su PAH sergančiais pacientais hipertirozė buvo registruota 1,6 % pacientų seleksipago grupėje, o placebo grupėje tokių atvejų nebuvo (žr. 4.4 skyrių). Daugumos vizitų metu seleksipago grupėje buvo nustatytas vidutinės skydliaukę stimuliuojančio hormono koncentracijos sumažėjimas (iki $-0,3$ mV/l nuo $2,5$ mV/l pradinio lygio medianos). Placebo grupėje buvo akivaizdus nedidelis medianos reikšmių pokytis. Trijodtironino ar tiroksino vidutinių kiekių pokyčių nebuvo nė vienoje grupėje.

Širdies susitraukimų dažnio padidėjimas

3 fazės placebo kontroliuojamame tyrime su PAH sergančiais pacientais praėjus 2–4 valandoms po dozės pavartojimo buvo pastebėtas laikinas vidutinio širdies susitraukimų dažnio padidėjimas 3–4 k./min. Elektrokardiografiniai tyrimai parodė sinusinę tachikardiją 11,3 % pacientų seleksipago grupėje, lyginant su 8,8 % placebo grupėje (žr. 5.1 skyrių).

Hipotenzija

3 fazės placebo kontroliuojamame tyrime su PAH sergančiais pacientais apie hipotenziją buvo pranešta 5,8 % pacientų seleksipago grupėje, lyginant su 3,8 % pacientų placebo grupėje. Vidutinis absoliutus sistolinio kraujospūdžio pokytis reguliarių vizitų metu, lyginant su pradiniu vertinimu, svyravo nuo $-2,0$ iki $-1,5$ mmHg seleksipago grupėje, lyginant su svyravimu nuo $-1,3$ iki $0,0$ mmHg placebo grupėje, o diastolinio kraujospūdžio pokytis svyravo nuo $-1,6$ iki $-0,1$ mmHg seleksipago grupėje, lyginant su svyravimu nuo $-1,1$ iki $0,3$ mmHg placebo grupėje. Sistolinio kraujospūdžio sumažėjimas žemiau 90 mmHg buvo užfiksuotas 9,7 % pacientų seleksipago grupėje, lyginant su 6,7 % pacientų placebo grupėje.

Dispepsija

3 fazės placebo kontroliuojamo tyrimo metu pacientams, kuriems buvo naujai diagnozuota PAH, pranešta apie dispepsiją, kurios pasireiškimas buvo labai dažnas (16,8 %) pacientams gydymo trimis vaistiniais preparatais grupėje (vartojant seleksipagą, macitentaną, tadafafilį), lyginant su dažnu pasireiškimu (8,3 %) pacientams gydymo dviem vaistiniais preparatais grupėje (vartojant placebo, macitentaną ir tadafafilį).

Ilgalaikis saugumas

Iš 1 156 pacientų, dalyvavusių pagrindiniame tyrime, 709 pacientai buvo įtraukti į ilgalaikį atvirąjį tęstinį tyrimą (330 pacientų, kurie po GRIPHON tyrimo toliau vartojo seleksipagą, ir 379 pacientai, kurie tyrimo GRIPHON metu vartojo placebo ir perėjo prie seleksipago vartojimo). Ilgalaikis seleksipagu gydomų pacientų, kurių gydymo trukmės mediana buvo 30,5 mėnesio, o didžiausia trukmė iki 103 mėnesių, stebėjimas parodė, kad saugumo duomenys buvo panašūs į stebėtus anksčiau aprašyto pagrindinio klinikinio tyrimo metu.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.**

4.9 Perdozavimas

Užregistruota pavienių perdozavimo iki 3 200 mikrogramų atvejų suaugusiesiems. Vienintelė pastebėta pasekmė buvo lengvas praeinantis pykinimas. Perdozavus pagal poreikį reikia imtis palaikomųjų priemonių. Neatrodė, kad būtų veiksminga dializė, nes seleksipagas ir jo veiklusis metabolitas gerai jungiasi su baltymais.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antitromboziniai vaistiniai preparatai, trombocitų agregacijos inhibitoriai, išskyrus hepariną, ATC kodas – B01AC27

Veikimo mechanizmas

Seleksipagas yra selektyvusis IP receptorių agonistas, kuris skiriasi nuo prostaciklino ir jo analogų. Seleksipagą hidrolizuoja karboksilesterazės ir gaunamas veiklusis metabolitas, apytiksliai 37 kartus stipresnis už seleksipagą. Seleksipagas ir veiklusis metabolitas yra didelio afiniteto IP receptorių agonistai, kurių selektyvumas IP receptoriams yra didelis, palyginti su kitais prostanoidiniais receptoriais (EP₁–EP₄, DP, FP ir TP). Selektivumas EP₁, EP₃, FP ir TP yra svarbus, nes tai gerai aprašyti kontraktiliniai receptoriai virškinimo trakte ir kraujagyslėse. Selektivumas EP₂, EP₄ ir DP₁ svarbus todėl, kad šie receptoriai dalyvauja imuninio atsako slopinime.

Seleksipagai ir veikliajam metabolitui dirginant IP receptorių sukelia vazodilatacija, taip pat ir antiproliferacinis bei antifibrozinis poveikis. Seleksipagas užkerta kelią širdies ir plaučių sistemos remodeliavimui žiurkių PAH modelyje ir sukelia proporcingą plautinio ir periferinio spaudimo sumažėjimą – tai rodo, kad periferinė vazodilatacija atspindi farmakodinaminį veiksmingumą plaučiams. Žiurkių modelyje seleksipagas nesukelia IP receptorių jautrumo sumažėjimo *in vitro* ar tachifilaksijos.

Farmakodinaminis poveikis

Širdies elektrofiziologija

Išsamaus QT tyrimo su sveikais suaugusiais tiriamaisiais metu kartotinės 800 ir 1600 mikrogramų du kartus per parą seleksipago dozės nesukėlė poveikio širdies repoliarizacijai (QT_c intervalui) ar laidumui (PR intervalo ir QRS komplekso trukmei) ir pasižymėjo lengvu širdies susitraukimų dažnį didinančiu poveikiu (koreguotas pagal placebą, pradinis patikslintas širdies susitraukimų dažnio padidėjimas buvo 6–7 k./min. praėjus 1,5–3 val. po dozės pavartojimo skiriant 800 mikrogramų seleksipago ir 9–10 k./min. tais pačiais laiko momentais po 1600 mikrogramų seleksipago dozės suvartojimo).

Krešėjimo faktoriai

1 ir 2 fazės seleksipago tyrimuose buvo pastebėtas nedidelis von Willebrand faktoriaus (vWF) kiekio sumažėjimas plazmoje. vWF reikšmės išliko virš apatinės normos ribos.

Plaučių hemodinamika

2 fazės dvigubai koduotame placebo kontroliuojamame klinikiname tyrime buvo vertinti hemodinamikos kintamieji po 17 savaičių gydymo suaugusiems pacientams, sergantiems II–III FK PAH pagal PSO ir kartu vartojantiems ERA ir (arba) FDE-5 inhibitorių. Pacientams, palaipsniui pritaikius seleksipago dozę iki individualios toleruojamos dozės (nuo 200 mikrogramų du kartus per parą didinant iki 800 mikrogramų du kartus per parą; N = 33), buvo pasiektas statistiškai reikšmingas vidutinis 30,3 % (95 % pasikliautinis intervalas [PI]: –44,7 %, –12,2 %; p = 0,0045) plaučių kraujagyslių rezistentiškumo sumažėjimas ir širdies indekso padidėjimas (vidutinis gydymo poveikis) 0,48 l/min./m² (95 % PI: 0,13, 0,83), lyginant su placebo (N = 10).

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Veiksmingumas PAH sergantiems suaugusiems pacientams (GRIPHON)

Seleksipago poveikis PAH progresavimui buvo įrodytas daugiacentriame ilgalaikiame (didžiausia ekspozicijos trukmė apytiksliai 4,2 metų) dvigubai koduotame placebo kontroliuojamame lygiagrečių grupių reikšminiais pagrįstame 3 fazės tyrime (GRIPHON) su 1156 pacientais, sergančiais simptomine (I–IV FK pagal PSO) PAH. Pacientai buvo atsitiktinai atrinkti arba į placebo (N = 582), arba į seleksipago (N = 574), vartojamų du kartus per parą grupę. Dozė buvo didinama savaitės intervalais

po 200 mikrogramų du kartus per parą doze, siekiant nustatyti individualią palaikomąją dozę (200–1 600 mikrogramų du kartus per parą).

Pirminė (pagrindinė) tyrimo vertinamoji baigtis buvo laikas iki pirmo pasireišimo (apimant iki gydymo pabaigos) sergamumo ar mirštamumo įvykio, apibūdinamo kaip mirties (dėl bet kokių priežasčių); ar hospitalizavimo dėl PAH; ar PAH progresavimo, dėl kurio gali reikėti transplantuoti plaučius ar atlikti balioninę prieširdžių septostomiją; ar parenterinės prostanoidų terapijos ar ilgalaikės deguonies terapijos pradėjimo; ar kitų ligos progresavimo reiškinių (pacientams, kurių pradinio lygio FK pagal PSO buvo II ar III), patvirtintų per 6 minutes nueito atstumo (6MNA) (angl. *6-minute walk distance*, 6MWD) sumažėjimu, palyginti su pradiniu lygiu ($\geq 15\%$), ir FK pagal PSO sumažėjimu arba (pacientams, kurių pradinė FK pagal PSO buvo III ar IV) patvirtintu sumažėjusiu 6MNA, palyginti su pradiniu lygiu ($\geq 15\%$), ir papildomo PAH specifinio gydymo poreikio derinys.

Visus reiškinius patvirtino nepriklausomas vertinimo komitetas, kuris nežinojo, koks gydymas paskirtas kiekvienam pacientui.

Vidutinis amžius buvo 48,1 metų (intervalas nuo 18 iki 80 metų), dauguma tiriamųjų buvo europidai (65,0 %) ir moterys (79,8 %). 17,9 % pacientų buvo ≥ 65 , 1,1 % ≥ 75 metų amžiaus. Maždaug 1 %, 46 %, 53 % ir 1 % pacientų pradžioje buvo priskiriami atitinkamai I, II, III ir IV FK pagal PSO.

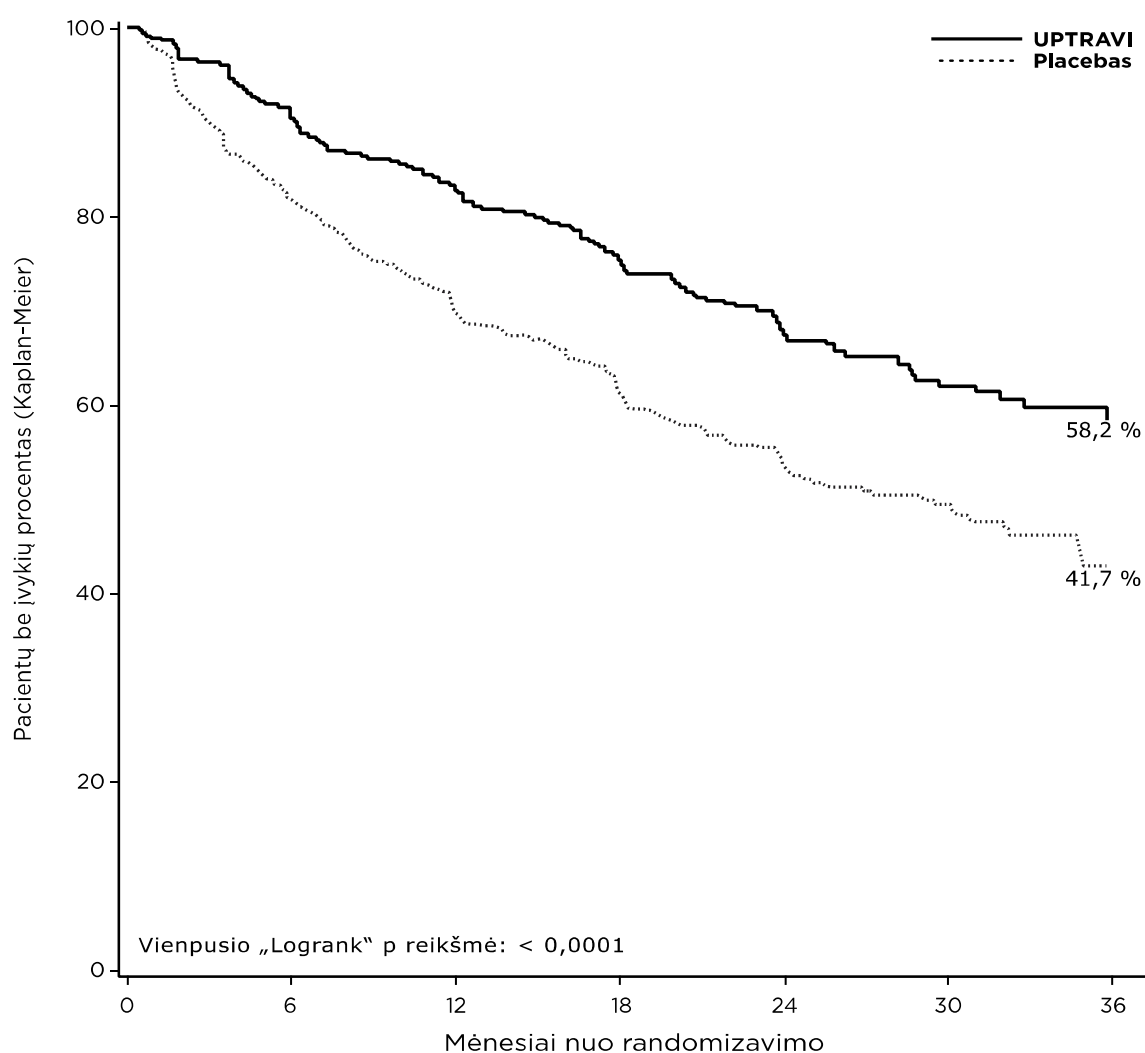
Tyrimo populiacijoje dažniausia etiologija buvo idiopatinė ir paveldima PAH (58 %), antroje vietoje buvo dėl jungiamojo audinio ligų atsiradusi PAH (29 %), su paprastomis koreguotomis įgimtomis širdies ydomis susijusi PAH (10 %) ir kitos etiologijos PAH (vaistai ir toksinai [2 %] ir ŽIV [1 %]).

Pradžioje dauguma į tyrimą įtrauktų pacientų (80 %) buvo gydomi pastovia specifinės PAH terapijos, arba ERA (15 %), arba FDE-5 inhibitoriaus (32 %), arba ERA ir FDE-5 inhibitoriaus (33 %), doze.

Bendros dvigubai koduoto gydymo trukmės mediana buvo 63,7 savaitės placebo grupėje ir 70,7 savaitės seleksipago grupėje. 23 % seleksipagą vartojančių pacientų pasiekta 200–400 mikrogramų palaikomoji dozė, 31 % pasiekta 600–1 000 mikrogramų palaikomoji dozė, 43 % – 1 200–1 600 mikrogramų palaikomoji dozė.

Gydant 200–1600 mikrogramų seleksipago du kartus per parą 40 % sumažėjo (rizikos santykis [angl. *hazard ratio*, HR] 0,60; 99 % PI: 0,46, 0,78; vienas pusė *log-rank* p reikšmė $< 0,0001$) sergamumo ir mirtingumo reišinių dažnis iki 7 dienų po paskutinės dozės pavartojimo, palyginti su placebo (1 pav.). Seleksipago teigiamas poveikis pirmiausia buvo priskirtas hospitalizavimo dėl PAH sumažėjimui ir kitų ligos progresavimo reišinių sumažėjimui (1 lentelė).

1 pav. Pirmojo sergamumo-mirtingumo įvykio vertinimas *Kaplan-Meier* metodu



UPTRAVI vartoję pacientai:

yra rizika	574	455	361	246	171	101	40
------------	-----	-----	-----	-----	-----	-----	----

Placebą vartoję pacientai:

yra rizika	582	433	347	220	149	88	28
------------	-----	-----	-----	-----	-----	----	----

1 lentelė Vertinamųjų baigčių reiškinų santrauka

Vertinimo kriterijai ir statistika	Pacientai, kuriems pasireiškė reiškinys		Gydymo palyginimas: seleksipagas su placebo			
	Placebas (N = 582)	Seleksipagas (N = 574)	Absolūtus rizikos sumažinimas	Santykinis rizikos sumažinimas (99 % PI)	HR (99 % PI)	p reikšmė
Sergamumo ar mirtingumo reiškinys ^a	58,3 %	41,8 %	16,5 %	40 % (22 %; 54 %)	0,60 (0,46; 0,78)	< 0,0001
Hospitalizavimas dėl PAH ^b n (%)	109 (18,7 %)	78 (13,6 %)	5,1 %	33 % (2 %; 54 %)	0,67 (0,46; 0,98)	0,04
Ligos progresavimas ^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. prostanoido vartojimas arba deguonies terapijos pradėjimas^{b c} n (%)	15 (2,6 %)	11 (1,9 %)	0,7 %	32 % (-90 %; 76 %)	0,68 (0,24; 1,90)	0,53
Mirtis iki gydymo pabaigos + 7 dienos^d n (%)	37 (6,4 %)	46 (8,0 %)	-1,7 %	-17 % (-107 %; 34 %)	1,17 (0,66; 2,07)	0,77
Mirtis iki tyrimo užbaigimo^d n (%)	105 (18,0 %)	100 (17,4 %)	0,6 %	3 % (-39 %; 32 %)	0,97 (0,68; 1,39)	0,42

PI = pasikliautinis intervalas; EOT = (angl. *end of treatment*) gydymo pabaiga; HR = (ngl. *hazard ratio*) rizikos santykis; i.v. = į veną; PAH = plaučių arterinė hipertenzija; s.c. = po oda.

^a Pacientų, kuriems pasireiškė reiškinys 36 mėnesį, % = $100 \times (1 - \text{Kaplan-Meier apskaičiavimas})$; rizikos santykio skaičiavimas taikant Cox proporcinės rizikos modelį; nestratifikuota, vienvusė *log-rank* p reikšmė

^b Pacientų, kuriems pasireiškė reiškinys, pirminės vertinamosios baigties dalis, iki EOT + 7 dienos, %; rizikos santykis apskaičiuotas taikant *Aalen Johansen* metodą; dvipusė p reikšmė taikant *Gray* testą

^c Įtrauktas plaučių transplantacijos ar prieširdžių septostomijos poreikis (1 pacientas, vartojantis seleksipagą, ir 2 placebo vartojantys pacientai)

^d Pacientų, kuriems pasireiškė reiškinys iki EOT + 7 dienos arba iki tyrimo užbaigimo, %; rizikos santykio skaičiavimas taikant Cox proporcinės rizikos modelį; nestratifikuota, vienvusė *log-rank* p reikšmė

Kiekybinis mirčių iki gydymo pabaigos + 7 dienos, bet ne iki tyrimo uždarymo padidėjimas buvo toliau tirtas matematiniu modeliavimu, parodžiusiu, kad mirčių disbalansas atitinka neutralaus poveikio PAH mirtingumui ir nemirtinų reiškinų sumažėjimo prielaidą.

Pastebėtas seleksipago poveikis, palyginti su placebo, pirminei (pagrindinei) vertinamajai baigčiai buvo pastovus tarp individualių palaikomųjų dozių, kaip rodo trijų nustatytų kategorijų rizikos santykis (0,60 – 200–400 mikrogramų du kartus per parą, 0,53 – 600–1 000 mikrogramų du kartus per parą, 0,64 – 1 200–1 600 mikrogramų du kartus per parą). Tai atitiko bendrą gydymo poveikį (0,60).

Seleksipago veiksmingumas pirminei (pagrindinei) vertinamajai baigčiai amžiaus, lyties, rasės, etiologijos, geografinio regiono, FK pagal PSO ir monoterapijos ar derinio su ERA ar FDE-5 inhibitoriumi ar trigubo derinio tiek su ERA, tiek su FDE-5 inhibitoriumi pogrupiuose buvo pastovus.

Laikas iki su PAH susijusios mirties ar hospitalizavimo dėl PAH buvo vertinamas kaip antrinė vertinamoji baigtis. Šios vertinamosios baigties reiškinio rizika seleksipagą vartojantiems pacientams sumažėjo 30 %, palyginti su vartojančiais placebo (HR 0,70, 99 % PI: 0,50, 0,98; vienvusis *log-rank* p = 0,0031). Pacientų, kuriems reiškinys pasireiškė 36 mėnesį, procentas buvo 28,9 % seleksipago grupėje ir 41,3 % placebo grupėje, o absoliutus rizikos sumažėjimas buvo 12,4 %.

Pacientų, kurie kaip pirmą įvykį patyrė mirtį dėl PAH ar hospitalizavimą dėl PAH iki gydymo pabaigos, skaičius buvo 102 (17,8 %) seleksipago grupėje ir 137 (23,5 %) placebo grupėje. Mirtis dėl PAH, kaip vertinamosios baigties komponentas, buvo nustatyta 16 (2,8 %) pacientų, vartojusių seleksipagą, ir 14 (2,4 %), vartojusių placebo. Hospitalizavimas dėl PAH buvo registruotas 86 (15,0 %) pacientams, vartojantiems seleksipagą, ir 123 (21,1 %), vartojantiems placebo. Seleksipagas sumažino hospitalizavimo dėl PAH, kaip pirmo baigties reiškinio, riziką, palyginti su placebo (HR 0,67, 99 % PI: 0,46, 0,98; vienvusis *log-rank* p = 0,04).

Bendras mirčių dėl visų priežasčių skaičius iki tyrimo užbaigimo buvo 100 (17,4 %) seleksipago grupėje ir 105 (18,0 %) placebo grupėje (HR 0,97, 99 % PI: 0,68, 1,39). Mirčių dėl PAH skaičius iki tyrimo užbaigimo buvo 70 (12,2 %) seleksipago grupėje ir 83 (14,3 %) placebo grupėje.

Simptominiai vertinimo kriterijai

Fizinis pajėgumas vertintas kaip antrinė vertinamoji baigtis. 6MNA mediana pradžioje buvo 376 m (intervalas: 90–482 m) seleksipagą vartojančių pacientų ir 369 m (intervalas: 50–515 m) placebo vartojančių pacientų. Gydytas seleksipagu sukėlė placebo koreguotą poveikį 6MNA medianai, išmatuotą žemiausiame poveikio laiko taške (t. y. apytiksliai 12 val. po dozės) – 12 m 26 savaitę (99 % PI: 1, 24 m; vienas pusė p reikšmė = 0,0027). Pacientams, kuriems tuo pačiu metu nebuvo taikomas specifinis PAH gydymas, placebo koreguotas gydymo poveikis, išmatuotas žemiausiame poveikio laiko taške, buvo 34 m (99 % PI: 10, 63 m).

Gyvenimo kokybė vertinta pacientų GRIPHON tyrimo pogrupyje taikant Kembridžo plautinės hipertenzijos pasekmių apžvalgos (angl. *Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review* – CAMPHOR) klausimyną. Nuo pradžios iki 26 savaitės reikšmingo gydymo poveikio nebuvo.

Ilgalaikiai PAH duomenys

Į pagrindinį tyrimą (GRIPHON) įtraukti pacientai galėjo dalyvauti ilgalaikiame atvirajame tęstiniame tyrime. Tyrimo GRIPHON metu seleksipagu iš viso buvo gydomi 574 pacientai, iš kurių 330 pacientų toliau atvirojo tęstinio tyrimo metu buvo gydomi seleksipagu. Stebėjimo trukmės mediana buvo 4,5 metų, o seleksipago ekspozicijos mediana buvo 3 metai. Stebėjimo metu 28,4 % pacientų gydymas seleksipagu buvo papildytas bent vienu kitoku vaistiniu preparatu PAH gydyti. Tačiau didžioji gydymo ekspozicijos dalis (86,3 %) visiems 574 pacientams buvo sukaupta papildomai neskiriant jokio naujo vaistinio preparato nuo PAH. *Kaplan-Meier* metodu įvertintas šių 574 pacientų, dalyvavusių GRIPHON ir ilgalaikiame tęstiniame tyrimuose, išgyvenamumas 1-ais, 2-ais, 5-ais ir 7-ais metais buvo atitinkamai 92 %, 85 %, 71 % ir 63 %. 273 pacientų, kuriems pagrindinio tyrimo pradžioje buvo II FK pagal PSO, išgyvenamumas 1-ais, 2-ais, 5-ais ir 7-ais metais buvo atitinkamai 97 %, 91 %, 80 % ir 70 %, ir 294 pacientų kuriems tyrimo pradžioje buvo III FK pagal PSO, išgyvenamumas buvo atitinkamai 88 %, 80 %, 62 % ir 56 %. Atsižvelgiant į tai, kad papildomas PAH gydymas buvo pradėtas mažai pacientų daliai ir kad tęstiniame tyrime nebuvo kontrolinės grupės, remiantis šiais duomenimis seleksipago naudos išgyvenamumui patvirtinti negalima.

Pradinis gydymas trijų vaistinių preparatų – seleksipago, macitentano ir tadalafilio – deriniu pacientams, kuriems naujai diagnozuota PAH

Dvigubai koduoto placebo kontroliuojamo tyrimo metu iš viso 247 pacientai, kuriems buvo naujai diagnozuota PAH, buvo randomizuoti įvertinti gydymo veiksmingumą skiriant pradinį gydymą trimis vaistiniais preparatais (seleksipagu, macitentanu ir tadalafilio) (N = 123) lyginant su pradiniu gydymu dviem vaistiniais preparatais (placebu, macitentanu ir tadalafilio) (N = 124).

Pirminė (pagrindinė) vertinamoji baigtis, plaučių kraujagyslių pasipriešinimo (PKP) pokytis 26-ąją savaitę, lyginant su pradiniu lygiu, neparodė statistiškai reikšmingo skirtumo tarp grupių, tačiau abiejose gydymo grupėse, lyginant su pradiniu lygiu, pasireiškė pagerėjimas (santykinis sumažėjimas pasireiškė 54 % pradinio gydymo trimis vaistiniais preparatais grupėje, lyginant su 52 % pradinio gydymo dviem vaistiniais preparatais grupėje).

Stebėjimo laikotarpio, kurio mediana buvo 2 metai, metu mirė 4 (3,4 %) pacientai gydymo trimis vaistiniais preparatais grupėje ir 12 (9,4 %) pacientų gydymo dviem vaistiniais preparatais grupėje.

Vaikų populiacija

Tarpiniai PAH sergančių vaikų veiksmingumo ir saugumo duomenys (SALTO)

Veiksmingumas ir saugumas ≥ 2 – < 18 metų vaikams, sergantiems PAH, buvo aprašomuoju būdu vertinamas daugiacentrio atsitiktinių imčių dvigubai koduoto placebo kontroliuojamo paralelinių grupių 3 fazės tyrimo (SALTO) metu. Viso santykiu 1:1 buvo randomizuoti 138 pacientai, jiems du kartus per parą buvo skiriamas seleksipagas (N = 69) arba placebo (N = 69). 100, 150 ar 200 mikrogramų seleksipago dozės buvo didinamos iki 800, 1 200 ar 1 600 mikrogramų du kartus per parą atsižvelgiant į paciento svorį ir toleravimą (žr. 5.2 skyrių). Tarpinė analizė buvo atlikta, kai 92 pacientai buvo gydomi 24 savaites.

Pirminė (pagrindinė) tyrimo vertinamoji baigtis buvo pirmasis Klinikinių reiškinų komiteto (KRK) patvirtintas ligos progresavimas per laikotarpį iki 7 dienų po paskutiniosios tiriamojo vaistinio preparato dozės. Antrinė ir žvalgomoji vertinamoji baigtis apėmė saugumą ir toleravimą, 6MNA, FK

pagal PSO ir smegenų natriuretinio peptido N-terminalinio prohormono (NT-proBNP) duomenų pokytį, echokardiografijos, fizinio aktyvumo ir gyvenimo kokybės rodiklius.

Iš viso gydymo trukmės mediana buvo 50 savaičių ir apytiksliai 50 % pacientų buvo gydomi 12 mėnesių. Daugumai pacientų buvo idiopatinė PAH (55,8 %), jie vartojo pagrindinį gydymą vaistinių preparatų deriniu (74,6 %) ir jiems buvo nustatyta II FK pagal PSO (76,8 %). Vidutinis amžius buvo 11,8 metų (intervalas 3–18 metų).

KRK patvirtinti ligos progresavimo reiškiniai buvo pranešti 16 (23,2 %) seleksipago grupės pacientų ir 11 (15,9 %) pacientų placebo grupėje.

Praneštų nepageidaujamų reiškinių pobūdis nesiskyrė nuo žinomų seleksipago saugumo duomenų (daugiausia prostaciklino tipo nepageidaujamos reakcijos, žr. 4.8 skyrių) ir tikėtinų reiškinių PAH pacientų populiacijoje, įskaitant nepageidaujamus su PAH ligos progresavimu susijusius reiškinius. Lyginant su suaugusiais pacientais, dozės didinimo metu dažniau buvo gauta pranešimų apie vėmimą (19 [27,5 %] seleksipago grupėje ir 5 [7,2 %] placebo grupėje) (žr. 4.8 skyrių). PAH ligos progresavimas buvo dažniausias sunkus nepageidaujamas reiškinys, apie kurį buvo pranešta 8 (11,6 %) pacientams seleksipago grupėje, lyginant su 4 (5,8 %) pacientais placebo grupėje. Bendras mirčių dėl visų priežasčių skaičius buvo 7 (10,1 %) seleksipago grupėje ir 5 (7,2 %) placebo grupėje, iš kurių 5 (7,2 %) ir 3 (4,3 %) buvo fiksuotos gydymo metu atitinkamai seleksipagu ir placebo. Visos mirtys, išskyrus vieną, buvo susijusios su PAH.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Seleksipago ir veikliojo metabolito farmakokinetika pirmiausia tirta su sveikais tiriamaisiais. Seleksipago ir veikliojo metabolito farmakokinetika tiek po vienos, tiek po kartotinių dozių pavartojimo buvo proporcinga dozei iki vienos 800 mikrogramų dozės ir kelių iki 1800 mikrogramų du kartus per parą dozių. Paskyrus kelias dozes, seleksipago ir veikliojo metabolito pusiausvyrinė koncentracija buvo pasiekta per 3 paras. Paskyrus kartotines dozes, plazmoje nesikaupė nei pagrindinis junginys, nei veiklusis metabolitas.

Sveikų tiriamųjų seleksipago ir veikliojo metabolito ekspozicijos (ploto po kreive dozavimo intervalo metu) kintamumas tarp tiriamųjų (angl. *inter-subject variability*) esant pusiausvyrinei koncentracijai buvo atitinkamai 43 % ir 39 %. Seleksipago ir veikliojo metabolito ekspozicijos kintamumas kiekvieno tiriamojo organizme (angl. *intra-subject variability*) buvo atitinkamai 24 % ir 19 %.

PAH sergančių pacientų ir sveikų tiriamųjų seleksipago ir veikliojo metabolito ekspozicijos kintamumas esant pusiausvyrinei koncentracijai buvo panašus. PAH sergančių pacientų seleksipago ir veikliojo metabolito farmakokinetikai ligos sunkumas įtakos nedarė ir per laiką nesikeitė.

Absorbcija

Seleksipagas greitai absorbuojamas ir hidrolizuojamas karboksilesterazių į jo veiklųjį metabolitą.

Didžiausia stebėta seleksipago ir jo veikliojo metabolito koncentracija pavartojus per burną buvo pasiekta atitinkamai per 1–3 val. ir 3–4 val.

Seleksipago absoliutus biologinis prieinamumas žmonėms yra apie 49 %. Labiausiai tikėtina, kad taip yra dėl seleksipago metabolizmo pirmojo prasiskverbimo metu, nes veikliojo metabolito koncentracija plazmoje yra panaši po tokio pat paskyrimo per burną ir į veną.

Vartojant su maistu seleksipago ekspozicija po vienos 400 mikrogramų dozės europidų rasės tiriamiesiems padidėjo 10 %, tiriamiesiems japonams sumažėjo 15 %, o veikliojo metabolito ekspozicija sumažėjo 27 % (tiriamiesiems europidams) ir 12 % (tiriamiesiems japonams). Daugiau tiriamųjų pranešė apie nepageidaujamus reiškinius, kai vaistinio preparato buvo vartojama nevalgius nei su maistu.

Pasiskirstymas

Daug seleksipago ir jo veikliojo metabolito jungiasi su plazmos baltymais (apie 99 % iš viso ir vienoda apimtimi su albuminais ir alfa1 rūgščiuoju glikoproteinu). Seleksipago pasiskirstymo tūris esant pusiausvyrinei koncentracijai yra 11,7 l.

Biotransformacija

Karboksilesterazės kepenyse ir žarnyne hidrolizuoja seleksipagą į veiklųjį jo metabolitą. Daugiausia CYP2C8, šiek tiek mažiau CYP3A4 katalizuojamas oksidacinis metabolizmas sukelia hidroksilintų ir dealkilintų produktų susidarymą. UGT1A3 ir UGT2B7 dalyvauja veikliojo metabolito gliukuronidacijoje. Išskyrus veiklųjį metabolitą, nė vienas iš cirkuliuojančių metabolitų žmogaus plazmoje neviršija 3 % bendros su vaistu susijusios medžiagos. Vaistinio preparato pavartojus per burną, tiek sveikų tiriamųjų, tiek PAH sergančių pacientų veikliojo metabolito ekspozicija esant pusiausvyrinei koncentracijai yra 3–4 kartus didesnė nei pagrindinio junginio.

Eliminacija

Seleksipago eliminacija daugiausiai vyksta per metabolizmą, kai vidutinis galutinis pusperiodis yra 0,8–2,5 val. Veikliojo metabolito pusperiodis yra 6,2–13,5 val. Bendras seleksipago klirensas organizme yra 17,9 l/val. Šalinimas sveikiems tiriamiesiems baigėsi praėjus 5 paroms po suvartojimo, ir daugiausia buvo šalinama su išmatomis (93 % paskirtos dozės) lyginant su 12 %, kurie pasišalino su šlapimu.

Ypatingos populiacijos

Kliniškai reikšmingo lyties, rasės, amžiaus ar kūno svorio poveikio seleksipago ir jo veikliojo metabolito farmakokinetikai tarp sveikų tiriamųjų ar PAH sergančių pacientų pastebėta nebuvo.

Vaikų populiacija

Seleksipago farmakokinetika ≥ 2 –< 18 metų PAH sergančių vaikų organizme buvo tiriama atvirojo vienos grupės 2 fazės tyrimo (AC-065A203 [N = 62]) ir SALTO tyrimo (N = 36) metu (žr. 5.1 skyrių).

Pradžioje vaikams buvo skiriama 100 mikrogramų seleksipago du kartus per parą (kūno svoris ≥ 9 kg–< 25 kg), 150 mikrogramų seleksipago du kartus per parą (kūno svoris ≥ 25 kg–< 50 kg) ir 200 mikrogramų seleksipago du kartus per parą (kūno svoris ≥ 50 kg). Dozė buvo didinama iki didžiausios individualiai toleruojamos dozės, didžiausia dozė buvo 800 mikrogramų du kartus per parą (kai kūno svoris ≥ 9 kg–< 25 kg), 1 200 mikrogramų du kartus per parą (kai kūno svoris ≥ 25 kg–< 50 kg) ir 1 600 mikrogramų du kartus per parą (kai kūno svoris ≥ 50 kg). Dėl taikyto koreguojamo pagal kūno svorį dozavimo režimo seleksipago ir jo veikliojo metabolito bendra ekspozicija buvo panaši į ekspoziciją, stebėtą suaugusiems pacientams.

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Tiriamiesiems, kuriems nustatytas sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (GFG < 30 ml/min./1,73 m²), buvo pastebėta 1,4–1,7 karto didesnė seleksipago ir jo veikliojo metabolito ekspozicija (didžiausia koncentracija plazmoje ir plotas po koncentracijos plazmoje ir laiko kreivė).

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Tiriamiesiems, kurių kepenų funkcijos sutrikimas yra lengvas (*Child-Pugh* A klasė) ar vidutinio sunkumo (*Child-Pugh* B klasė), seleksipago ekspozicija buvo atitinkamai 2 ir 4 kartus didesnė, palyginti su sveikais tiriamaisiais. Veikliojo metabolito ekspozicija išliko beveik nepasikeitusi tiriamiesiems, kurių kepenų funkcijos sutrikimas lengvas, ir buvo dvigubai didesnė tiriamiesiems, kurių kepenų funkcijos sutrikimas vidutinio sunkumo. Seleksipago dozė buvo skirta tik dviem tiriamiesiems, kurių kepenų funkcijos sutrikimas sunkus (*Child-Pugh* C klasė). Šių dviejų tiriamųjų seleksipago ir jo veikliojo metabolito ekspozicija buvo panaši kaip ir tiriamųjų, kurių kepenų funkcijos sutrikimas vidutinio sunkumo (*Child-Pugh* B klasė).

Remiantis modeliavimo ir simuliacijos duomenimis iš tiriamųjų, kuriems nustatytas kepenų funkcijos sutrikimas, tyrimo, numatoma, kad tiriamųjų, kurių kepenų funkcijos sutrikimas vidutinio sunkumo (*Child-Pugh B* klasė), seleksipago ekspozicija esant pusiausvyrinei koncentracijai po dozavimo kartą per parą bus apie 2 kartus didesnė nei sveikų tiriamųjų skiriant du kartus per parą. Numatoma, kad šių pacientų veikliojo metabolito esant pusiausvyrinei koncentracijai ekspozicija skiriant dozę kartą per parą bus panaši į sveikų tiriamųjų, vartojančių dozę du kartus per parą. Tiriamųjų, kurių kepenų funkcijos sutrikimas sunkus (*Child-Pugh C* klasė), ekspozicija esant pusiausvyrinei koncentracijai buvo panaši į tiriamųjų, kurių kepenų funkcijos sutrikimas vidutinio sunkumo, skiriant dozę kartą per parą.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Kartotinių dozių toksiškumo tyrimuose su graužikais didelis kraujospūdžio sumažėjimas dėl itin padidėjusio farmakologinio poveikio sukėlė laikinus klinikinius požymius ir sumažino ėdalo suvartojimą bei kūno svorio didėjimą. Po gydymo seleksipagu kaip pagrindiniai tiksliniai suaugusių šunų ir šunų jauniklių organai buvo nustatyti žarnynas ir kaulai bei kaulų čiulpai. Šunų jaunikliams buvo pastebėtas šlaunikaulio ir (arba) blauzdikaulio epifizės augimo plokštelių užsidarymo sulėtėjimas. Nepastebėto neigiamo poveikio riba (angl. *no-observed-effect level*) nenustatyta. Buvo pastebėta šunų jauniklių sporadinių žarnų invaginacijų dėl su prostaciklinu susijusio poveikio žarnyno peristaltikai. Veikliojo metabolito saugumo ribos, adaptuotos pagal IP receptorių stiprumą, buvo 2 kartus didesnės (remiantis bendra ekspozicija), palyginti su žmonių terapine ekspozicija. Toks rezultatas nebuvo gautas pelių ar žiurkių toksiškumo tyrimuose. Dėl rūšims būdingo šunų polinkio į žarnų invaginaciją šis rezultatas laikomas nereikšmingu suaugusiems žmonėms.

Manoma, kad padidėjusią kaulų osifikaciją ir susijusius kaulų čiulpų pokyčius šunų tyrimuose lėmė šunų EP₄ receptorių aktyvinimas. Kadangi žmonių EP₄ receptorių seleksipagas ar veiklusis jo metabolitas neaktyvina, šis poveikis specifinis rūšiai ir todėl žmonėms nereikšmingas.

Remiantis bendrais atliktų genotoksiškumo tyrimų įrodymais, seleksipagas ir jo veiklusis metabolitas nėra genotoksiški.

2 metų trukmės kancerogeniškumo tyrimuose seleksipagas padidino skydliaukės adenomų dažnį pelėms ir *Leydig* ląstelių adenomų dažnį žiurkėms. Mechanizmas yra specifinis graužikams. Tik žiurkėms po 2 metų gydymo pastebėtas tinklainės arterijų vingiuotumas. Manoma, kad poveikį mechanškai sukėlė ilgalaikė vazodilatacija ir dėl to atsiradę akių hemodinamikos pokyčiai. Papildomi histopatologiniai seleksipago rezultatai buvo nustatyti tik kai ekspozicija pakankamai viršijo didžiausią ekspoziciją žmogui, todėl jų klinikinė reikšmė žmonėms maža.

Su žiurkėmis atliktuose vaisingumo tyrimuose esant 173 kartus didesnei nei terapinė ekspozicijai (remiantis bendra ekspozicija) pastebėtas rujos ciklo pailgėjimas, dėl kurio padaugėjo dienų iki pastebėto poravimosi, o nepastebėto nepageidaujamo poveikio riba 30 kartų viršijo terapinę ekspoziciją. Kitais atžvilgiais vaisingumo parametrai nebuvo paveikti.

Seleksipagas nebuvo teratogeniškas žiurkėms ir triušiams (seleksipago ekspozicijos ribos viršijant terapinę ekspoziciją buvo 13 kartų didesnės, o veikliojo metabolito – 43 kartus didesnės, remiantis bendra ekspozicija). Galimo su IP receptoriais susijusio poveikio reprodukcijai saugumo ribos buvo 20 žiurkių ir triušių vaisingumui ir atitinkamai 5 bei 1 (remiantis laisva ekspozicija) embriono ir vaisiaus vystymuisi, kai adaptuojama pagal receptorių pajėgumą. Žiurkių prenatalinio ir postnatalinio vystymosi tyrime seleksipagas nesukėlė jokio poveikio motinos ir palikuonių reprodukcinei funkcijai.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės šerdis
Manitolis (E421)

Kukurūzų krakmolas
Mažai pakeista hidroksipropilceliuliozė
Hidroksipropilceliuliozė
Magnio stearatas

Plėvelė

Uptravi 100 mikrogramų plėvelė dengta tabletė

Hipromeliozė (E464)
Propilenglikolis (E1520)
Titano dioksidas (E171)
Geltonasis geležies oksidas (E172)
Juodasis geležies oksidas (E172)
Karnaubo vaškas
Talkas

Uptravi 200 mikrogramų plėvelė dengta tabletė

Hipromeliozė (E464)
Propilenglikolis (E1520)
Titano dioksidas (E171)
Geltonasis geležies oksidas (E172)
Karnaubo vaškas

Uptravi 400 mikrogramų plėvelė dengta tabletė

Hipromeliozė (E464)
Propilenglikolis (E1520)
Titano dioksidas (E171)
Raudonasis geležies oksidas (E172)
Karnaubo vaškas

Uptravi 600 mikrogramų plėvelė dengta tabletė

Hipromeliozė (E464)
Propilenglikolis (E1520)
Titano dioksidas (E171)
Raudonasis geležies oksidas (E172)
Juodasis geležies oksidas (E172)
Karnaubo vaškas

Uptravi 800 mikrogramų plėvelė dengta tabletė

Hipromeliozė (E464)
Propilenglikolis (E1520)
Titano dioksidas (E171)
Geltonasis geležies oksidas (E172)
Juodasis geležies oksidas (E172)
Karnaubo vaškas

Uptravi 1 000 mikrogramų plėvelė dengta tabletė

Hipromeliozė (E464)
Propilenglikolis (E1520)
Titano dioksidas (E171)
Raudonasis geležies oksidas (E172)
Geltonasis geležies oksidas (E172)
Karnaubo vaškas

Uptravi 1 200 mikrogramų plėvelė dengta tabletė

Hipromeliozė (E464)
Propilenglikolis (E1520)
Titano dioksidas (E171)

Juodasis geležies oksidas (E172)
Raudonasis geležies oksidas (E172)
Karnaubo vaškas

Uptravi 1 400 mikrogramų plėvele dengta tabletė

Hipromeliozė (E464)
Propilenglikolis (E1520)
Titano dioksidas (E171)
Geltonasis geležies oksidas (E172)
Karnaubo vaškas

Uptravi 1 600 mikrogramų plėvele dengta tabletė

Hipromeliozė (E464)
Propilenglikolis (E1520)
Titano dioksidas (E171)
Juodasis geležies oksidas (E172)
Raudonasis geležies oksidas (E172)
Geltonasis geležies oksidas (E172)
Karnaubo vaškas

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

Lizdinė plokštelė: 4 metai.

Neatidarytas buteliukas: 18 mėnesių. Pirmą kartą atidarius buteliuką: 3 mėnesiai arba iki tinkamumo laiko pabaigos (žiūrint, kas įvyks pirmiau).

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Uptravi 100 mikrogramų plėvele dengtos tabletės

Didelio tankio polietileno (DTPE) buteliukas su atsukamu vaikų sunkiai atidaromu uždoriu, kurio dangtelyje yra 1 g silicio dioksido sausiklio kapsulė ir karščiu užsandarintas įdėklas.

Kartono dėžutės po 60 plėvele dengtų tablečių (buteliukai).

Kartono dėžutės po 140 plėvele dengtų tablečių (titravimo pakuotė, buteliukai).

Uptravi 200 mikrogramų plėvele dengtos tabletės

Poliamido / aliuminio / DTPE / PE su įtvirtinta sausiklio medžiaga / DTPE lizdinė plokštelė, užsandarinta aliuminio folija.

Kiekvienoje lizdinėje plokštelėje yra 10 plėvele dengtų tablečių.

Kartono dėžutės po 10 arba 60 plėvele dengtų tablečių (1 arba 6 lizdinės plokštelės).

Kartono dėžutės po 60 arba 140 plėvele dengtų tablečių (dozės pritaikymo pakuotės, 6 arba 14 lizdinių plokštelių).

Uptravi 400 mikrogramų, 600 mikrogramų, 800 mikrogramų, 1000 mikrogramų, 1200 mikrogramų, 1400 mikrogramų ir 1600 mikrogramų plėvele dengtos tabletės

Poliamido / aliuminio / DTPE / PE su įtvirtinta sausiklio medžiaga / DTPE lizdinė plokštelė, užsandarinta aliuminio folija.

Kiekvienoje lizdinėje plokštelėje yra 10 plėvele dengtų tablečių.

Dėžutės po 60 plėvele dengtų tablečių (6 lizdinės plokštelės).

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2016 m. gegužės 12 d.

Paskutinio perregistravimo data: 2020 m. gruodžio 14 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <https://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgija

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

• Papildomos rizikos mažinimo priemonės

Prieš pateikdamas Upravi rinkai kiekvienoje valstybėje narėje, registruotojas privalo suderinti su nacionaline kompetentinga institucija kontroliuojamos prieigos sistemos turinį ir formatą.

Kontroliuojamos prieigos sistema siekiama palengvinti vaistą skiriančių gydytojų identifikavimą, pateikti jiems atitinkamą informaciją apie saugų ir veiksmingą Upravi vartojimą ir suteikti rizikos mažinimo priemones, ypač dėl galimos gydymo vaistais klaidos rizikos. Kontroliuojamos prieigos sistema turi apimti tris pagrindinius principus, kurie bus įtraukti į kiekvieną sistemą visose valstybėse narėse. Tai yra:

- visų Upravi skiriančių gydytojų sąrašo sudarymas ir priežiūra;
- rinkinių platinimas visiems nustatytiems vaistą skiriantiems gydytojams, kad iš esmės sumažėtų gydymo vaistu klaidų;
- sekimas, ar vaistą skiriantys gydytojai gavo rinkinius.

Registruotojas užtikrins, kad kiekvienoje valstybėje narėje, kurioje Upravi registruotas, visiems sveikatos priežiūros specialistams, kurie tikimasi, išrašys ir (arba) išduos Upravi, būtų pateiktas vaistą skiriančio gydytojo rinkinys, kuriame bus:

- Uptravi preparato charakteristikų santrauka;
- lydraštis sveikatos priežiūros specialistui;
- laminuotas (-i) A4 formato dozės laipsniško pritaikymo vadovas (-ai) sveikatos priežiūros specialistui;
- dozės laipsniško pritaikymo vadovas (-ai) pacientui;
- pakuotės lapelis.

Lydraštyje sveikatos priežiūros specialistui turi būti paaiškinta, kad mokymo medžiagos tikslas yra sumažinti gydymo vaistais klaidų dėl kelių tablečių rūšių ir dozių stiprumų riziką, ir joje turi būti pateiktas vaistų skiriančio gydytojo rinkinio turinio sąrašas.

A4 formato laminuotų pradinių seleksipago 100 mikrogramų ir 200 mikrogramų dozių laipsniško pritaikymo vadovų sveikatos priežiūros specialistui paskirtis – sumažinti gydymo vaistais klaidų dėl dozės laipsniško pritaikymo fazės gydymo Uptravi pradžioje skaičių. Jame turi būti aprašyti šie pagrindiniai elementai:

- dozavimo ir dozės laipsniško pritaikymo koncepcija;
- perėjimas prie palaikomosios dozės (dozės laipsniško pritaikymo fazė);
- nepageidaujamų reakcijų tikimybė ir jų gydymas dozės laipsniško pritaikymo fazės metu;
- raginimas ir rekomendacijos sveikatos priežiūros specialistams aiškiai išdėstyti informaciją pacientui pirmojo vizito metu ir įsipareigoti susisiekti su pacientu dozės laipsniško pritaikymo fazės metu, kad palengvėtų sveikatos priežiūros specialisto ir paciento bendravimas (susisiekimui ir telefono skambučių planavimo poreikis).

Yra tiekiami pradinių seleksipago 100 mikrogramų ir 200 mikrogramų dozių laipsniško pritaikymo vadovai pacientui. Paciento dozės laipsniško pritaikymo vadove, kurį sveikatos priežiūros specialistai turi naudoti aptardami informaciją su pacientu, turi būti šie pagrindiniai elementai:

- A4 formato laminuoto sveikatos priežiūros specialisto dozės laipsniško pritaikymo vadovo versija nespecialistui suprantama kalba;
- dienynas, skirtas Uptravi vartojimui palengvinti ir tarnaujantis kaip priminimas pacientui (pvz., susisiekti su savo gydytoju) ir įrašų apie tablečių vartojimą registracijos žurnalas;
- informacija apie saugų ir veiksmingą Uptravi vartojimą nespecialistui suprantama kalba.

Paciento dozės laipsniško pritaikymo vadovas, atitinkantis paciento pradinę seleksipago 100 mikrogramų ar 200 mikrogramų dozę, po demonstravimo turi būti duodamas pacientui kartu su pakuotės lapeliu. Pacientai gaus dozės laipsniško pritaikymo vadovą ir pakuotės lapelį savo Uptravi dozės laipsniško pritaikymo pakuotėse.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ – DOZĖS PRITAIKYMO PAKUOTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Uptravi 100 mikrogramų plėvele dengtos tabletės
selexipagum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 100 mikrogramų seleksipago.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė

Dozės pritaikymo pakuotė
140 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Negalima dalyti ar traiškyti.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį ir dozės pritaikymo vadovą.
Vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP
Pirmą kartą atidarius suvartoti per 3 mėnesius.

Atidarymo data:

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/15/1083/013

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Upravi 100 mikrogramų

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Uptravi 100 mikrogramų plėvele dengtos tabletės
selexipagum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 100 mikrogramų seleksipago.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Plėvele dengta tabletė

60 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Negalima dalyti ar traiškyti.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP
Pirmą kartą atidarius suvartoti per 3 mėnesius.

Atidarymo data:

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/15/1083/012

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Upravi 100 mikrogramų

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

BUTELIUKO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Uptravi 100 mikrogramų plėvele dengtos tabletės
selexipagum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 100 mikrogramų seleksipago.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė

60 plėvele dengtų tablečių
140 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Negalima dalyti ar traiškyti.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP
Pirmą kartą atidarius suvartoti per 3 mėnesius.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)
--

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

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA
--

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS
--

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ – DOZĖS PRITAIKYMO PAKUOTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Uptravi 200 mikrogramų plėvele dengtos tabletės
selexipagum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 200 mikrogramų seleksipago.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Plėvele dengta tabletė

Dozės pritaikymo pakuotė
60 plėvele dengtų tablečių
140 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Negalima dalyti ar traiškyti.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį ir dozės pritaikymo vadovą.
Vartoti per burną

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Uptravi 200 mikrogramų

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Uptravi 200 mikrogramų plėvele dengtos tabletės
Uptravi 400 mikrogramų plėvele dengtos tabletės
Uptravi 600 mikrogramų plėvele dengtos tabletės
Uptravi 800 mikrogramų plėvele dengtos tabletės
Uptravi 1 000 mikrogramų plėvele dengtos tabletės
Uptravi 1 200 mikrogramų plėvele dengtos tabletės
Uptravi 1 400 mikrogramų plėvele dengtos tabletės
Uptravi 1 600 mikrogramų plėvele dengtos tabletės
selexipagum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 200 mikrogramų seleksipago.
Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 400 mikrogramų seleksipago.
Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 600 mikrogramų seleksipago.
Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 800 mikrogramų seleksipago.
Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 1 000 mikrogramų seleksipago.
Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 1 200 mikrogramų seleksipago.
Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 1 400 mikrogramų seleksipago.
Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 1 600 mikrogramų seleksipago.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė

10 plėvele dengtų tablečių
60 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Negalima dalyti ar traiškyti.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Uptravi 200 mikrogramų
Uptravi 400 mikrogramų
Uptravi 600 mikrogramų
Uptravi 800 mikrogramų
Uptravi 1 000 mikrogramų
Uptravi 1 200 mikrogramų

Uptravi 1 400 mikrogramų
Uptravi 1 600 mikrogramų

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS
--

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖS PLOKŠTELĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Uptravi 200 mikrogramų tabletės
Uptravi 400 mikrogramų tabletės
Uptravi 600 mikrogramų tabletės
Uptravi 800 mikrogramų tabletės
Uptravi 1 000 mikrogramų tabletės
Uptravi 1 200 mikrogramų tabletės
Uptravi 1 400 mikrogramų tabletės
Uptravi 1 600 mikrogramų tabletės
selexipagum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Janssen-Cilag Int

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Uptravi 100 mikrogramų plėvele dengtos tabletės
Uptravi 200 mikrogramų plėvele dengtos tabletės
Uptravi 400 mikrogramų plėvele dengtos tabletės
Uptravi 600 mikrogramų plėvele dengtos tabletės
Uptravi 800 mikrogramų plėvele dengtos tabletės
Uptravi 1 000 mikrogramų plėvele dengtos tabletės
Uptravi 1 200 mikrogramų plėvele dengtos tabletės
Uptravi 1 400 mikrogramų plėvele dengtos tabletės
Uptravi 1 600 mikrogramų plėvele dengtos tabletės
seleksipagas (*selexipagum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti šį vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Uptravi ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Uptravi
3. Kaip vartoti Uptravi
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Uptravi
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Uptravi ir kam jis vartojamas

Uptravi – vaistas, kurio sudėtyje yra veikliosios medžiagos seleksipago. Jis veikia kraujagysles taip pat, kaip ir natūrali medžiaga prostaciklinas, tad kraujagyslės atsipalaiduoja ir išsiplečia.

Uptravi vartojamas suaugusių pacientų plaučių arterinės hipertenzijos (PAH) ilgalaikiam gydymui, kai simptomai nepakankamai kontroliuojami kito tipo vaistais nuo PAH, vadinamais endotelino receptorių antagonistais ir 5 tipo fosfodiesterazės inhibitoriais. Uptravi galima vartoti vieną, jeigu pacientui tie vaistai netinka.

PAH yra didelis kraujospūdis kraujagyslėse, kuriomis kraujas transportuojamas iš širdies į plaučius (plaučių arterijose). PAH sergantiems pacientams šios arterijos susiaurėja, todėl širdžiai tenka dirbti sunkiau, kad jomis galėtų tekėti kraujas. Dėl to žmonės gali jausti nuovargį, svaigulį, dusulį ar patirti kitų simptomų.

Šis vaistas, veikdamas panašiu būdu kaip natūrali medžiaga prostaciklinas, išplečia plaučių arterijas ir sumažina jų standėjimą. Dėl to širdžiai tampa lengviau varinėti kraują plaučių arterijomis. Uptravi sumažina spaudimą plaučių arterijoje, o tai palengvina PAH simptomus ir sulėtina PAH ligos progresavimą.

2. Kas žinotina prieš vartojant Uptravi

Uptravi vartoti draudžiama

- Jeigu yra alergija seleksipagui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

- Jeigu turite širdies sutrikimų, pvz.:
 - prasta širdies raumens kraujotaka (sunki išeminė širdies liga ar nestabili krūtinės angina), simptomai galėtų būti skausmas krūtinėje;
 - širdies smūgis per pastaruosius 6 mėnesius;
 - nusilpusi širdies veikla (nekompensuotas širdies nepakankamumas), jei nesate atidžiai prižiūrimas gydytojų;
 - sunkus neritmiškas širdies plakimas (sunkus širdies ritmo sutrikimas);
 - širdies vožtuvų yda (įgimta ar įgyta), dėl kurios širdis dirba silpnai (nesusiję su plautine hipertenzija).
- Jei per per pastaruosius 3 mėnesius patyrėte insultą arba bet kokią kitą įvykį, dėl kurio suprastėjo smegenų kraujotaka (pvz., praeinančią smegenų išemijos priepuolį).
- Jeigu vartojate gemfibrozilį (vaistą, vartojamą riebalų [lipidų] kiekiui kraujyje mažinti).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su PAH gydančiu gydytoju arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti Uptravi, jeigu:

- vartojate vaistų nuo didelio kraujospūdžio;
- yra mažas kraujospūdis, susijęs su simptomais, pvz., svaiguliu;
- neseniai netekote daug kraujo ar skysčių, pvz., smarkiai viduriavote ar vėmėte;
- turite skydliaukės problemų;
- turite sunkių inkstų problemų arba Jums atliekamos dializės;
- turite ar turėjote sunkių kepenų problemų ir kepenys tinkamai neveikia.

Pastebėję kurį nors iš šių požymių ar savo būklės pokyčių, **nedelsdami pasakykite gydytojui.**

Vaikams ir paaugliams

Šio vaisto neduokite jaunesniems kaip 18 metų amžiaus vaikams.

Senyvi pacientai

Yra nedaug Uptravi vartojimo patirties vyresniems kaip 75 metų amžiaus pacientams. Šiai amžiaus grupei Uptravi reikia skirti atsargiai.

Kiti vaistai ir Uptravi

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui. Kitų vaistų vartojimas gali turėti įtakos Uptravi veikimui.

Pasakykite PAH gydančiam gydytojui arba slaugytojui, jeigu vartojate šiuos vaistus:

- gemfibrozilį (vaistą, vartojamą riebalų [lipidų] kiekiui kraujyje mažinti);
- klopidoogrelį (vaistą, vartojamą išvengti kraujo krešulių susidarymo, sergant išemine širdies liga);
- deferaziroksą (vaistą, vartojamą pašalinti geležiai iš kraujotakos);
- teriflunomidą (vaistą recidyvuojančiai – remituojančiai išsėtinei sklerozei gydyti);
- karbamazepiną (vaistą kai kurių formų epilepsijai, nervų skausmui gydyti arba padėti kontroliuoti sunkius nuotaikos sutrikimus, kai neveikia kai kurie kiti vaistai);
- fenitoiną (vaistą epilepsijai gydyti);
- valpro rūgštį (vaistą epilepsijai gydyti);
- probenecidą (vaistą podagrai gydyti);
- flukonazolą, rifampiciną ar rifapentiną (infekcijoms gydyti vartojamus antibiotikus).

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Uptravi nerekomenduojama vartoti nėštumo ir žindymo metu. Jeigu esate galinti pastoti moteris, vartodama Uptravi turėtumėte naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą. Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Uptravi gali sukelti nepageidaujamą poveikį, pvz., galvos skausmą ir mažą kraujospūdį (žr. 4 skyrių), kuris gali daryti įtaką Jūsų gebėjimui vairuoti; Jūsų gebėjimas vairuoti taip pat gali sumažėti ir dėl ligos simptomų.

3. Kaip vartoti Uptravi

Uptravi gali skirti tik PAH gydymo patirties turintis gydytojas. Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate ar kilo klausimų, kreipkitės į gydytoją.

Pasakykite gydytojui, jeigu Jums pasireiškė šalutinis poveikis, nes gydytojas gali rekomenduoti Jums pakeisti Uptravi dozę.

Pasakykite gydytojui, jeigu Jūsų kepenų funkcija yra sutrikusi ar vartojate kitų vaistų, nes gydytojas gali rekomenduoti Jums vartoti mažesnę Uptravi dozę du kartus per parą arba vartoti tokią dozę tik vieną kartą per parą.

Jeigu Jūsų rega yra prasta arba Jums yra bet kokio tipo aklumas, vartojant Uptravi dozės titravimo (laipsniško dozės didinimo proceso) laikotarpiu prašykite kito asmens pagalbos.

Jums tinkamos dozės nustatymas

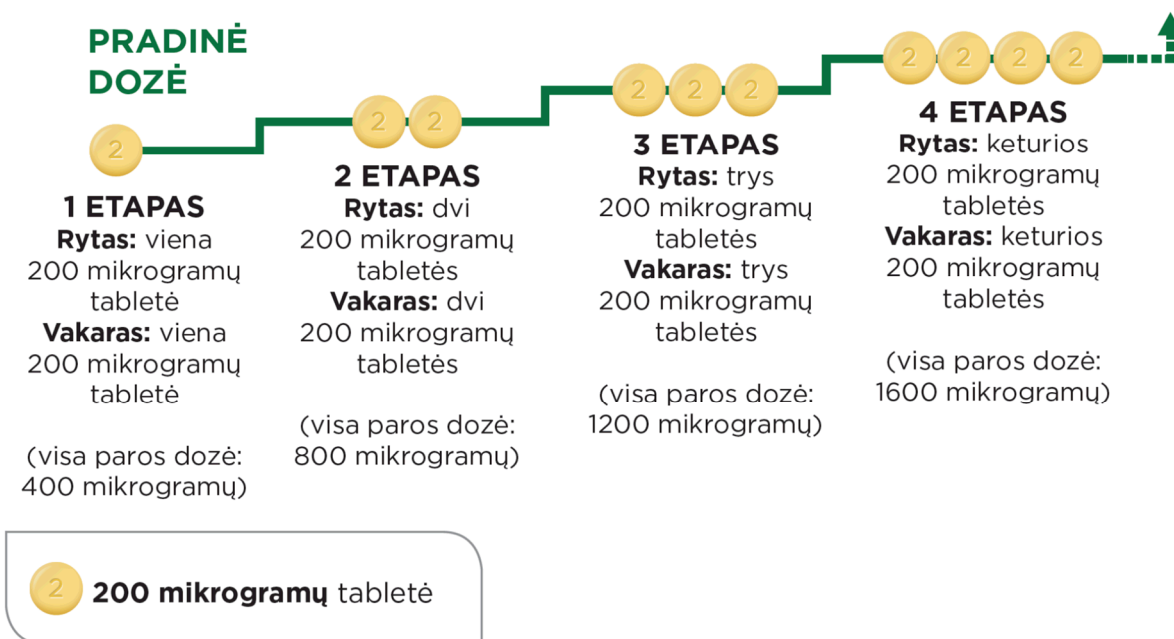
Jeigu gydytojas Jums paskyrė 200 mikrogramų tabletes

Gydymo pradžioje daugelis pacientų vartoja **200 mikrogramų tabletę ryte ir kitą 200 mikrogramų tabletę vakare, apytiksliai kas 12 valandų**. Gydymą rekomenduojama pradėti vakare. Gydytojas nurodys laipsniškai didinti dozę. Šis procesas vadinamas dozės laipsnišku pritaikymu. Tai leis organizmui prisitaikyti prie naujo vaisto. Dozės laipsniško pritaikymo tikslas yra pasiekti tinkamiausią dozę. Tai bus didžiausia dozė, kurią galite toleruoti – ji gali siekti didžiausią 1 600 mikrogramų dozę ryte ir vakare.

Pirmoje tablečių pakuotėje, kurią gausite, bus šviesiai geltonos 200 mikrogramų tabletės. Gydytojas lieps Jums dozę didinti etapais, paprastai kas savaitę, tačiau intervalai tarp didinimų gali būti ilgesni.

Su kiekvienu etapu pridėsite vieną 200 mikrogramų tabletę prie rytinės dozės ir 200 mikrogramų tabletę prie vakarinės dozės. **Padidintą dozę pirmą kartą rekomenduojama** suvartoti vakare. Toliau pateiktoje diagramoje pavaizduotas **kiekvieną rytą ir kiekvieną vakarą** vartotinų tablečių skaičius per pirmuosius 4 etapus.

Kiekvienas dozavimo etapas trunka apie 1 savaitę

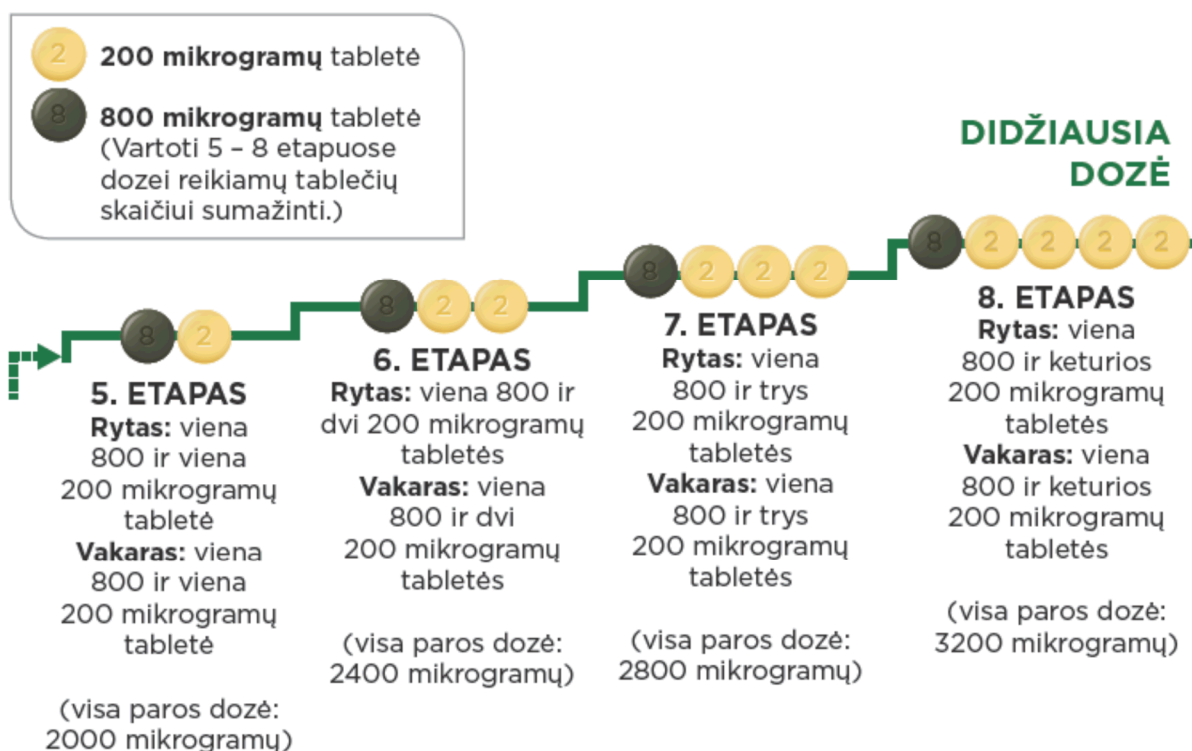


Jeigu gydytojas lieps toliau didinti dozę, su kiekvienu nauju etapu pridėsite vieną 200 mikrogramų tabletę prie rytinės dozės ir vieną 200 mikrogramų tabletę prie vakarinės dozės. Padidintą dozę pirmą kartą rekomenduojama suvartoti vakare.

Jeigu gydytojas nurodys toliau didinti dozę ir pereiti prie 5 etapo, tai galima padaryti suvartojant vieną žalią 800 mikrogramų tabletę ir vieną šviesiai geltoną 200 mikrogramų tabletę ryte ir vieną 800 mikrogramų tabletę ir vieną 200 mikrogramų tabletę vakare.

Didžiausia Uptravi dozė yra 1 600 mikrogramų ryte ir 1 600 mikrogramų vakare. Tačiau šią dozę pasieks ne visi pacientai, nes skirtingiems pacientams reikia skirtingos dozės.

Toliau pateiktoje diagramoje vaizduojamas kiekvieno etapo tablečių, kurias reikia išgerti **kiekvieną rytą** ir **kiekvieną vakarą**, skaičius, pradedant nuo 5 etapo.



Jeigu gydytojas Jums paskyrė 100 mikrogramų tabletes

Jeigu Jūsų kepenų funkcija yra sutrikusi ar vartojate kitų vaistų, gydytojas kaip pradinę dozę gali Jums skirti 100 mikrogramų tabletes.

Gydymo pradžioje daugelis pacientų vartoja **vieną 100 mikrogramų tabletę ryte ir kitą 100 mikrogramų tabletę vakare, apytiksliai kas 12 valandų**. Gydymą rekomenduojama pradėti vakare. Gydytojas nurodys laipsniškai didinti dozę. Šis procesas vadinamas dozės laipsnišku pritaikymu. Tai leis organizmui prisitaikyti prie naujo vaisto. Dozės laipsniško pritaikymo tikslas yra pasiekti tinkamiausią dozę. Tai bus didžiausia dozė, kurią galite toleruoti – ji gali siekti didžiausią 800 mikrogramų dozę ryte ir vakare.

Gydytojas lieps Jums dozę didinti etapais, paprastai kas savaitę, tačiau intervalai tarp didinimų gali būti ilgesni.

Su kiekvienu etapu pridėsite vieną 100 mikrogramų tabletę prie rytinės dozės ir kitą 100 mikrogramų tabletę prie vakarinės dozės. **Padidintą dozę pirmą kartą rekomenduojama suvartoti vakare.** Nurodymai, kaip didinti dozę, yra pateikiami paciento dozės laipsniško pritaikymo vadove, tiekiamame su dozės laipsniško pritaikymo pakuote.

Pasakykite gydytojui, jei nutraukiate ar galite nutraukti kitų vaistų vartojimą, nes gali prireikti koreguoti seleksipago dozę.

Jeigu gydytojas liepia toliau didinti dozę, su kiekvienu nauju etapu pridėsite vieną 100 mikrogramų tabletę prie rytinės dozės ir vieną 100 mikrogramų tabletę prie vakarinės dozės. Padidintą dozę pirmą kartą rekomenduojama suvartoti vakare.

Jeigu gydytojas lieps toliau didinti dozę daugiau kaip 400 mikrogramų, tuomet galima vartoti vieną raudoną 400 mikrogramų tabletę ir vieną šviesiai geltoną 100 mikrogramų tabletę ryte bei vieną 400 mikrogramų tabletę ir vieną 100 mikrogramų tabletę vakare. Nurodymai, kaip didinti dozę, yra pateikiami paciento dozės laipsniško pritaikymo vadove, tiekiamame su dozės laipsniško pritaikymo pakuote.

Laipsniškai didinant dozę ir pridėdant po 100 mikrogramų tabletę, pasiekama didžiausia Uptravi dozė yra 800 mikrogramų ryte ir 800 mg vakare. Tačiau ne kiekvienam pacientui reikės tokios dozės, nes skirtingiems pacientams reikės skirtingų dozių.

Dozės laipsniško pritaikymo vadovo naudojimas dozės laipsniško pritaikymo metu

Jums bus įteikta dozės laipsniško pritaikymo pakuotė, kurioje yra dozės laipsniško pritaikymo vadovas ir pakuotės lapelis. Dozės laipsniško pritaikymo vadove yra pateikta informacija apie dozės laipsniško pritaikymo procesą ir kuriame galima įrašyti kasdien vartojamų tablečių skaičių.

Nepamirškite įrašyti kasdien suvartojamų tablečių skaičiaus į titravimo dienyną. Dozės laipsniško pritaikymo etapai paprastai trunka apie 1 savaitę. Jeigu gydytojas nurodo pailginti kiekvieną titravimo etapą iki daugiau nei 1 savaitės, dienyne yra papildomų puslapių, kad būtų galima tai atsekti. **Dozės laipsniško pritaikymo laikotarpiu neužmirškite reguliariai pasitarti su PAH gydančiu gydytoju ar slaugytoju.**

Perėjimas prie mažesnės dozės dėl šalutinio poveikio

Dozės laipsniško pritaikymo laikotarpiu galite patirti šalutinį poveikį, pvz., galvos skausmą, viduriavimą, pykinimą, vėmimą, žandikaulio skausmą, raumenų skausmą, kojų skausmą, sąnarių skausmą ar veido paraudimą (žr. 4 skyrių). Jeigu šį šalutinį poveikį sunkiai toleruojate, su gydytoju pasitarkite, kaip jį suvaldyti ar gydyti. Yra gydymo būdų, kurie gali palengvinti šalutinį poveikį. Pavyzdžiui, skausmą malšinantys vaistai, pvz., paracetamolis, gali padėti gydyti skausmą ir galvos skausmą.

Jeigu šalutinio poveikio negalima išgydyti ar jis palaipsniui nemažėja vartojant dozę, gydytojas gali pakoreguoti dozę sumažindamas šviesiai geltonų tablečių, kurias vartojate, po vieną ryte ir vakare, skaičių. Toliau pateiktoje diagramoje vaizduojamas perėjimas prie mažesnės dozės. Tai darykite, tik jeigu liepė gydytojas.

Dozės laipsniškas pritaikymas, skiriant 200 mikrogramų tabletes



Jeigu dozę laipsniškai didinate vartodami 100 mikrogramų tabletes, dozės mažinimo informaciją rasite paciento dozės laipsniško pritaikymo vadove, tiekiamame su dozės laipsniško pritaikymo pakuote.

Jeigu šalutinis poveikis sumažinus dozę yra kontroliuojamas, gydytojas gali nuspręsti, kad turėtumėte toliau vartoti tą dozę. Daugiau informacijos žr. tolesniame skyriuje „Palaikomoji dozė“.

Palaikomoji dozė

Didžiausia dozė, kurią galite toleruoti dozės laipsniško pritaikymo laikotarpiu, taps Jūsų palaikomąja dozė. Jūsų palaikomoji dozė yra dozė, kurią turite reguliariai vartoti toliau.

Palaikomajai dozei gauti gydytojas paskirs tinkamo (-ų) stiprumo tablečių (-es). **Tai suteiks Jums galimybę vartoti vieną tabletę ryte ir vieną vakare, vietoje kelių tablečių kiekvieną kartą.**

Visą Uptravi tablečių aprašymą, įskaitant spalvas ir žymes, rasite šio pakuotės lapelio 6 skyriuje.

Ilgainiui, jeigu reikėtų, gydytojas gali pakoreguoti palaikomąją dozę.

Jeigu bet kuriuo metu vartodami tą pačią dozę ilgą laiką patirsite šalutinį poveikį, kurio negalėsite toleruoti, ar šalutinį poveikį, kuris turi įtakos normaliai kasdieniui veiklai, kreipkitės į gydytoją – dozę gali reikėti sumažinti. Gydytojas gali paskirti mažesnę dozę. Nepamirškite išmesti nesuvartotų tablečių (žr. 5 skyrių).

Uptravi vartokite vieną kartą ryte ir vieną kartą vakare, apytiksliai kas 12 valandų.

Tabletes vartokite valgio metu, nes tai padeda geriau toleruoti vaistą. Tabletės plėvelė atlieka apsauginę funkciją. Tabletes nurykite visas (nesmulkintas) užgerdami vandens stikline. Tablečių nedalykite ar netraiškyskite.

Ką daryti pavartojus per didelę Uptravi dozę?

Jei pavartojote daugiau tablečių, nei buvo nurodyta, pasitarkite su gydytoju.

Pamiršus pavartoti Uptravi

Pamiršę pavartoti Uptravi tabletę, kitą dozę išgerkite iškart prisiminę, o paskui vaistą vartokite kaip įprastai. Jeigu greitai laikas kitai dozei (ją turėsite suvartoti per 6 valandas), turėtumėte praleisti pamirštą dozę ir toliau vaistą vartoti įprastu laiku. **Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą tabletę.**

Nustojus vartoti Uptravi

Staiga nutraukus gydymą Uptravi, Jūsų simptomai gali pasunkėti. Nenustokite vartoti Uptravi, nebent liepė gydytojas. Prieš visiškai nutraukiant vartojimą, gydytojas gali nurodyti palaipsniui sumažinti dozę.

Jeigu dėl bet kokios priežasties Uptravi liausitės vartoti ilgiau nei 3 paras iš eilės (jeigu praleisite 3 rytines ir 3 vakarines dozes ar 6 dozes ar daugiau iš eilės), **nedelsdami susisieki su savo gydytoju, nes gali reikėti koreguoti dozę, kad išvengtumėte šalutinio poveikio.** Gydytojas gali nuspręsti vėl pradėti gydymą mažesne doze, palaipsniui didindamas iki Jūsų ankstesnės palaikomosios dozės.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Šalutinį poveikį galite patirti ne tik dozės pritaikymo laikotarpiu, kai dozė didinama, bet ir vėliau ilgą laiką vartodami tą pačią dozę.

Jeigu Jums pasireiškė veido, lūpų, burnos, liežuvio ar gerklės (ryklės) patinimas, dėl kurio gali būti sunku ryti ar kvėpuoti (angioneurozinė edema), nedelsiant turite kreiptis į gydytoją.

Jeigu patyrėte bet kurį iš šių šalutinio poveikio reiškinių: galvos skausmą, viduriavimą, pykinimą, vėmimą, žandikaulio skausmą, raumenų skausmą, kojų skausmą, sąnarių skausmą ar veido paraudimą, kurių negalite toleruoti ar kurių negalima išgydyti, turite susisiekti su gydytoju, nes vartojama dozė galbūt Jums per didelė ir ją gali reikėti mažinti.

Labai dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Galvos skausmas.
- Veido paraudimas.
- Pykinimas ir vėmimas.
- Viduriavimas.
- Žandikaulio skausmas, raumenų skausmas, sąnarių skausmas, kojų skausmas.
- Nazofaringitas (užsikimšusi nosis).

Dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Anemija (sumažėjęs raudonųjų kraujo kūnelių skaičius).
- Hipertirozė (per didelis skydliaukės aktyvumas).
- Sumažėjęs apetitas.
- Svorio kritimas.
- Hipotenzija (mažas kraujospūdis).
- Skrandžio skausmas, įskaitant nevirškinimą.
- Skausmas.
- Kai kurių kraujo tyrimų rezultatų, įskaitant kraujo ląstelių skaičiaus ar skydliaukės funkcijos nustatymą, pokyčiai.
- Išbėrimas, įskaitant dilgėlinę, galintis sukelti deginimo ar dilgčiojimo jausmą ir odos paraudimą.
- Angioneurozinė edema ir jos simptomai, kaip aprašyta šio skyriaus pradžioje.

Nedažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)

- Padidėjęs širdies susitraukimų dažnis.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Uptravi

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir lizdinės plokštelės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Pirmą kartą atidarius buteliuką Uptravi 100 mikrogramų plėvele dengtas tabletes suvartoti per 3 mėnesius arba iki tinkamumo laiko pabaigos (žiūrint, kas įvyks pirmiau).

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Uptravi sudėtis

Veiklioji medžiaga yra seleksipagas.

Uptravi 100 mikrogramų plėvele dengtų tablečių sudėtyje yra 100 mikrogramų seleksipago.

Uptravi 200 mikrogramų plėvele dengtų tablečių sudėtyje yra 200 mikrogramų seleksipago.

Uptravi 400 mikrogramų plėvele dengtų tablečių sudėtyje yra 400 mikrogramų seleksipago.

Uptravi 600 mikrogramų plėvele dengtų tablečių sudėtyje yra 600 mikrogramų seleksipago.

Uptravi 800 mikrogramų plėvele dengtų tablečių sudėtyje yra 800 mikrogramų seleksipago.

Uptravi 1 000 mikrogramų plėvele dengtų tablečių sudėtyje yra 1 000 mikrogramų seleksipago.

Uptravi 1 200 mikrogramų plėvele dengtų tablečių sudėtyje yra 1 200 mikrogramų seleksipago.
Uptravi 1 400 mikrogramų plėvele dengtų tablečių sudėtyje yra 1 400 mikrogramų seleksipago.
Uptravi 1 600 mikrogramų plėvele dengtų tablečių sudėtyje yra 1 600 mikrogramų seleksipago.

Pagalbinės medžiagos yra:

Tabletės šerdis

Manitolis (E421)

Kukurūzų krakmolos

Mažai pakeista hidroksipropilceliuliozė

Hidroksipropilceliuliozė

Magnio stearatas

Plėvelė

Hipromeliozė (E464)

Propilenglikolis (E1520)

Titano dioksidas (E171)

Geležies oksidai (E172)

Karnaubo vaškas

Uptravi 100 mikrogramų plėvele dengtų tablečių sudėtyje yra geltonojo geležies oksido, juodojo geležies oksido (E172) ir talko.

Uptravi 200 mikrogramų plėvele dengtų tablečių sudėtyje yra geltonojo geležies oksido (E172).

Uptravi 400 mikrogramų plėvele dengtų tablečių sudėtyje yra raudonojo geležies oksido (E172).

Uptravi 600 mikrogramų plėvele dengtų tablečių sudėtyje yra raudonojo geležies oksido ir juodojo geležies oksido (E172).

Uptravi 800 mikrogramų plėvele dengtų tablečių sudėtyje yra geltonojo geležies oksido ir juodojo geležies oksido (E172).

Uptravi 1 000 mikrogramų plėvele dengtų tablečių sudėtyje yra raudonojo geležies oksido ir geltonojo geležies oksido (E172).

Uptravi 1 200 mikrogramų plėvele dengtų tablečių sudėtyje yra juodojo geležies oksido ir raudonojo geležies oksido (E172).

Uptravi 1 400 mikrogramų plėvele dengtų tablečių sudėtyje yra geltonojo geležies oksido (E172).

Uptravi 1 600 mikrogramų plėvele dengtų tablečių sudėtyje yra juodojo geležies oksido, raudonojo geležies oksido ir geltonojo geležies oksido (E172).

Uptravi išvaizda ir kiekis pakuotėje

Uptravi 100 mikrogramų plėvele dengtos tabletės: apvalios, 3,0 mm skersmens, šviesiai geltonos plėvele dengtos tabletės su žyme „1“ vienoje pusėje.

Uptravi 200 mikrogramų plėvele dengtos tabletės: apvalios, 7,3 mm skersmens, šviesiai geltonos plėvele dengtos tabletės su žyme „2“ vienoje pusėje.

Uptravi 400 mikrogramų plėvele dengtos tabletės: apvalios, 7,3 mm skersmens, raudonos plėvele dengtos tabletės su žyme „4“ vienoje pusėje.

Uptravi 600 mikrogramų plėvele dengtos tabletės: apvalios, 7,3 mm skersmens, šviesiai violetinės plėvele dengtos tabletės su žyme „6“ vienoje pusėje.

Uptravi 800 mikrogramų plėvele dengtos tabletės: apvalios, 7,3 mm skersmens, žalios plėvele dengtos tabletės, su žyme „8“ vienoje pusėje.

Uptravi 1000 mikrogramų plėvele dengtos tabletės: apvalios, 7,3 mm skersmens, oranžinės plėvele dengtos tabletės su žyme „10“ vienoje pusėje.

Uptravi 1 200 mikrogramų plėvele dengtos tabletės: apvalios, 7,3 mm skersmens, tamsiai violetinės plėvele dengtos tabletės su žyme „12“ vienoje pusėje.

Uptravi 1 400 mikrogramų plėvele dengtos tabletės: apvalios, 7,3 mm skersmens, tamsiai geltonos plėvele dengtos tabletės su žyme „14“ vienoje pusėje.

Uptravi 1 600 mikrogramų plėvele dengtos tabletės: apvalios, 7,3 mm skersmens, rudos plėvele dengtos tabletės su žyme „16“ vienoje pusėje.

Uptravi 100 mikrogramų plėvele dengtos tabletės tiekiamos buteliukais po 60 tablečių arba 140 tablečių (dozės pritaikymo pakuotės).

Uptravi 200 mikrogramų plėvele dengtos tabletės tiekiamos lizdinėmis plokštelėmis po 10, 60 tablečių ir po 60 arba 140 tablečių (dozės pritaikymo pakuotės).

Uptravi 400 mikrogramų, 600 mikrogramų, 800 mikrogramų, 1 000 mikrogramų, 1 200 mikrogramų, 1 400 mikrogramų ir 1 600 mikrogramų plėvele dengtos tabletės tiekiamos lizdinėmis plokštelėmis po 60 tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

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

Gamintojas

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu>.

DOZĖS PRITAIKYMO VADOVAS – DOZĖS PRITAIKYMO PAKUOTĖ

1 puslapis

Uptravi 200 mikrogramų plėvele dengtos tabletės
seleksipagas

Dozės pritaikymo vadovas

Gydymo Uptravi pradžia

Prieš pradėdami gydymą perskaitykite pridėtą pakuotės lapelį. Pasakykite gydytojui, jeigu Jums pasireiškė šalutinis poveikis, nes gydytojas gali rekomenduoti Jums pakeisti Uptravi dozę. Pasakykite gydytojui, jeigu Jūs vartojate kitų vaistų, nes gydytojas gali rekomenduoti Jums Uptravi vartoti tik vieną kartą per parą.

2 puslapis

Turinys

Kaip turėtumėte vartoti Uptravi?	4
Kaip turėtumėte didinti savo dozę?	6
Kokie yra etapai?	8
Kada turėtumėte mažinti dozę?	10
Dozės sumažinimas	12

3 puslapis

Kada pereisite prie savo palaikomosios dozės	14
Pamiršus pavartoti Uptravi.....	16
Nustojus vartoti Uptravi	17
Titravimo dienas.....	18

4 puslapis

Kaip turėtumėte vartoti Uptravi?

Uptravi yra vaistas, vartojamas kiekvieną rytą ir vakarą plaučių arterinei hipertenzijai, dar vadinamai PAH, gydyti.

Pradinė Uptravi dozė yra 200 mikrogramų **vieną kartą ryte ir vieną kartą vakare**.

Pirmą Uptravi dozę reikia suvartoti vakare.

Kiekvieną dozę turėtumėte suvartoti užsigėrdami stikline vandens, pageidautina valgio metu.

5 puslapis

Yra 2 gydymo Uptravi fazės:

Dozės pritaikymas

Pirmąsias kelias savaites kartu su savo gydytoju bandysite nustatyti Jums tinkamą Uptravi dozę. Gydytojas gali liepti pereiti nuo pradinės dozės prie didesnės Uptravi dozės. Gydytojas gali liepti pereiti prie mažesnės dozės. Šis procesas vadinamas titravimu. Tai leis Jūsų organizmui palaipsniui prisitaikyti prie vaisto.

Palaikomasis gydymas

Kai gydytojas nustatys Jums tinkamą dozę, tai bus dozė, kurią vartosite reguliariai. Ji vadinama palaikomoja doze.

6 puslapis

Kaip turėtumėte didinti savo dozę?

Pradėsite nuo 200 mikrogramų dozės ryte ir vakare ir, aptarę su savo gydytoju ar slaugytoju, pereisite prie kitos dozės.

Padidintą dozę pirmą kartą reikia suvartoti vakare.

Kiekvienas etapas paprastai trunka apie 1 savaitę. Kol bus nustatyta Jums tinkama dozė, gali praeiti kelios savaitės.

Tikslas yra pasiekti dozę, kuri labiausiai tinka Jums gydyti.

Ši dozė bus Jūsų palaikomoji dozė.

7 puslapis

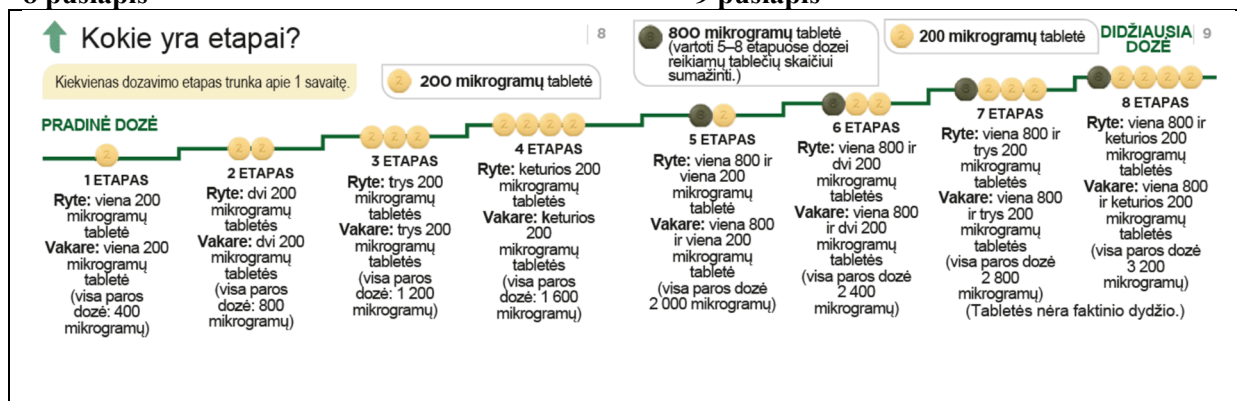
Kiekvienas PAH sergantis pacientas yra skirtingas. **Ne visų palaikomoji dozė bus tokia pati.**

Kai kurie pacientai kaip palaikomoją dozę gali vartoti 200 mikrogramų ryte ir vakare, o kai kurie pasieks didžiausią 1600 mikrogramų ryte ir vakare dozę.

Kai kurių pasiekta palaikomoji dozė bus tarpinė tarp šių dviejų reikšmių. Svarbu, kad pasiektumėte dozę, kuri labiausiai tinka Jums gydyti.

8 puslapis

9 puslapis



10 puslapis

11 puslapis

↓ Kada turėtumėte sumažinti dozę?

Kaip ir vartodami visus kitus vaistus, galite patirti Upravi šalutinį poveikį, kai pereisite prie didesnės dozės.

Pasakykite gydytojui ar slaugytojui, jeigu atsirado šalutinis poveikis. **Yra gydymo būdų, galinčių jį palengvinti.**

Dažniausias šalutinis poveikis (gali pasireikšti daugiau nei 1 žmogui iš 10), kurį galite patirti vartodami Upravi:

- galvos skausmas • viduriavimas • pykinimas • vėmimas • žandikaulio skausmas • raumenų skausmas • kojų skausmas • sąnarių skausmas • veido paraudimas

Visą šalutinio poveikio reakcijų sąrašą galite rasti pakuotės lapelyje.

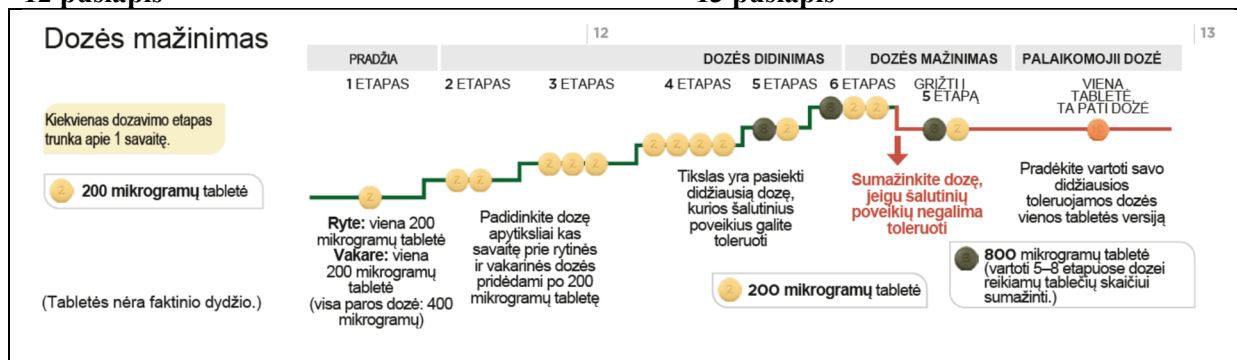
Jeigu negalite toleruoti šalutinio poveikio, nors gydytojas ar slaugytojas mėgino jį išgydyti, Jums gali būti rekomenduojama pereiti prie mažesnės dozės.

Jeigu gydytojas ar slaugytojas nurodo pereiti prie mažesnės dozės, turėtumėte vartoti viena 200 mikrogramų tabletę mažiau ryte ir viena mažiau vakare.

Pereiti prie mažesnės dozės turėtumėte tik pasitarę su savo PAH gydančiu gydytoju ar slaugytoju. Šis dozės mažinimo procesas padės nustatyti dozę, kuri Jums tinka, dar vadinamą palaikomąja doze.

12 puslapis

13 puslapis



14 puslapis

Kada pereisite prie savo palaikomosios dozės?

Didžiausia dozė, kurią galite toleruoti titravimo laikotarpiu, taps Jūsų **palaikomąja dozė**. Jūsų palaikomoji dozė yra dozė, kurią turite reguliariai vartoti toliau. Gydytojas ar slaugytojas gali paskirti tokio pat stiprumo **vienos tabletės** palaikomąją dozę. **Tad galėsite vieną tabletę suvartoti ryte ir vieną vakare, vietoje kelių tablečių kiekvienai dozei.**

15 puslapis

Pavyzdžiui, jeigu Jūsų didžiausia toleruojama dozė titravimo laikotarpiu buvo 1200 mikrogramų kartą ryte ir kartą vakare:



Jei reikėtų, laikui bėgant gydytojas ar slaugytojas gali pakoreguoti palaikomąją dozę.

16 puslapis

Pamiršus pavartoti Uptravi

Pamiršę pavartoti dozę, kitą dozę išgerkite iškart, kai prisiminsite, o paskui vaistą vartokite kaip įprastai. Jeigu iki kitos dozės liko ne daugiau kaip 6 valandos, užmirštą dozę turėtumėte praleisti ir toliau vartoti vaistą įprastu laiku.

Negalima vartoti dvigubos dozės, norint kompensuoti praleistą tabletę.

17 puslapis

Nustojus vartoti Uptravi

Nenustokite vartoti Uptravi, nebent liepė gydytojas ar slaugytojas. Jeigu dėl bet kokios priežasties Uptravi liausitės vartoti ilgiau nei 3 paras iš eilės (jei praleisite 6 dozes iš eilės), **nedelsdami susisiekite su PAH gydančiu gydytoju ar slaugytoju, nes gali reikėti koreguoti dozę, kad išvengtumėte šalutinio poveikio.**

Gydytojas ar slaugytojas gali nuspręsti atnaujinti gydymą mažesne doze ir palaipsniui didinti iki Jūsų ankstesnės palaikomosios dozės.

18 puslapis

Titravimo dienynas

Atidžiai perskaitykite pakuotės lapelyje pateiktas instrukcijas.

Šie dienyno puslapiai padeda Jums sekti tablečių, kurias turite vartoti ryte ir vakare titravimo laikotarpiu, skaičių.

Juose įrašykite tablečių, kurias suvartojote ryte ir vakare, skaičių.

Kiekvienas etapas paprastai trunka apie 1 savaitę, nebent gydytojas ar slaugytojas nurodė kitaip. Jeigu titravimas truktų ilgiau nei 1 savaitę, dienyne yra papildomų sekimo puslapių.



20–27 puslapius naudokite pirmosios savaitės gydymui sekti, kai vartojate tik 200 mikrogramų tabletes (1-4 etapai).



Jeigu Jums paskyrė tiek 200, tiek 800 mikrogramų tabletes, naudokite 30-37 puslapius (5–8 etapai).

19 puslapis

Nepamirškite reguliariai pasitarti su PAH gydytoju ar slaugytoju.

Užsirašykite savo gydytojo ar slaugytojo nurodymus:

Gydytojo kabineto telefono Nr. ir el. pašto adresas:

Vaistininko telefono Nr.:

Pastabos:

20 puslapis

SAVAITĖ 1 Į apačioje esančius langelius kiekvieną dieną įrašykite, kiek tablečių suvartojote ryte ir vakare. Su savo gydytoju (-a) ar slaugytoju (-a) kalbėjau MMMM/mm/dd. Data: _____								20	SAVAITĖ 21 Viršutiniame kairiajame kampe įrašykite gydymo savaitės numerį. Į apačioje esančius langelius kiekvieną dieną įrašykite, kiek tablečių suvartojote ryte ir vakare. Su savo gydytoju (-a) ar slaugytoju (-a) kalbėjau MMMM/mm/dd. Data: _____								21						
Rytas	200 mikrogramų	0	#	#	#	#	#	Rytas	200 mikrogramų	#	#	#	#	#	#	Rytas	200 mikrogramų	#	#	#	#	#	#
Vakaras	200 mikrogramų	#	#	#	#	#	#	Vakaras	200 mikrogramų	#	#	#	#	#	#	Vakaras	200 mikrogramų	#	#	#	#	#	#
Pirmą Uptravi tabletę reikia išgerti vakare								Pirmą padidintos Uptravi dozės tabletę reikia išgerti vakare															

22 puslapis

SAVAITĖ 22 Viršutiniame kairiajame kampe įrašykite gydymo savaitės numerį. Į apačioje esančius langelius kiekvieną dieną įrašykite, kiek tablečių suvartojote ryte ir vakare. Su savo gydytoju (-a) ar slaugytoju (-a) kalbėjau MMMM/mm/dd. Data: _____								22	SAVAITĖ 23 Viršutiniame kairiajame kampe įrašykite gydymo savaitės numerį. Į apačioje esančius langelius kiekvieną dieną įrašykite, kiek tablečių suvartojote ryte ir vakare. Su savo gydytoju (-a) ar slaugytoju (-a) kalbėjau MMMM/mm/dd. Data: _____								23						
Rytas	200 mikrogramų	#	#	#	#	#	#	Rytas	200 mikrogramų	#	#	#	#	#	#	Rytas	200 mikrogramų	#	#	#	#	#	#
Vakaras	200 mikrogramų	#	#	#	#	#	#	Vakaras	200 mikrogramų	#	#	#	#	#	#	Vakaras	200 mikrogramų	#	#	#	#	#	#
Jeigu gydytojas paskyrė 400 mikrogramų tabletes, pereikite į 28 puslapį								Jeigu gydytojas paskyrė 400 mikrogramų tabletes, pereikite į 28 puslapį															

24 puslapis

SAVAITĖ 24 Viršutiniame kairiajame kampe įrašykite gydymo savaitės numerį. Į apačioje esančius langelius kiekvieną dieną įrašykite, kiek tablečių suvartojote ryte ir vakare. Su savo gydytoju (-a) ar slaugytoju (-a) kalbėjau MMMM/mm/dd. Data: _____								24	SAVAITĖ 25 Viršutiniame kairiajame kampe įrašykite gydymo savaitės numerį. Į apačioje esančius langelius kiekvieną dieną įrašykite, kiek tablečių suvartojote ryte ir vakare. Su savo gydytoju (-a) ar slaugytoju (-a) kalbėjau MMMM/mm/dd. Data: _____								25						
Rytas	200 mikrogramų	#	#	#	#	#	#	Rytas	200 mikrogramų	#	#	#	#	#	#	Rytas	200 mikrogramų	#	#	#	#	#	#
Vakaras	200 mikrogramų	#	#	#	#	#	#	Vakaras	200 mikrogramų	#	#	#	#	#	#	Vakaras	200 mikrogramų	#	#	#	#	#	#
Jeigu gydytojas paskyrė 400 mikrogramų tabletes, pereikite į 28 puslapį								Jeigu gydytojas paskyrė 400 mikrogramų tabletes, pereikite į 28 puslapį															

26 puslapis

SAVAITĖ 26 Viršutiniame kairiajame kampe įrašykite gydymo savaitės numerį. Į apačioje esančius langelius kiekvieną dieną įrašykite, kiek tablečių suvartojote ryte ir vakare. Su savo gydytoju (-a) ar slaugytoju (-a) kalbėjau MMMM/mm/dd. Data: _____								26	SAVAITĖ 27 Viršutiniame kairiajame kampe įrašykite gydymo savaitės numerį. Į apačioje esančius langelius kiekvieną dieną įrašykite, kiek tablečių suvartojote ryte ir vakare. Su savo gydytoju (-a) ar slaugytoju (-a) kalbėjau MMMM/mm/dd. Data: _____								27						
Rytas	200 mikrogramų	#	#	#	#	#	#	Rytas	200 mikrogramų	#	#	#	#	#	#	Rytas	200 mikrogramų	#	#	#	#	#	#
Vakaras	200 mikrogramų	#	#	#	#	#	#	Vakaras	200 mikrogramų	#	#	#	#	#	#	Vakaras	200 mikrogramų	#	#	#	#	#	#
Jeigu gydytojas paskyrė 400 mikrogramų tabletes, pereikite į 28 puslapį								Jeigu gydytojas paskyrė 400 mikrogramų tabletes, pereikite į 28 puslapį															

27 puslapis

28 puslapis

Naudokite šiuos dienyno puslapius, jeigu gydytojas ar slaugytojas su Jūsų 200 mikrogramų tabletėmis paskyrė vartoti 800 mikrogramų tabletes.

Dienyno puslapiuose patikrinkite, ar vartojote vieną 800 mikrogramų tabletę kiekvieną dieną ryte ir vakare su savo paskirtų 200 mikrogramų tablečių skaičiumi.



29 puslapis

Nepamirškite reguliariai pasitarti su PAH gydančiu gydytoju ar slaugytoju.

Užsirašykite savo gydytojo ar slaugytojo nurodymus:

Gydytojo kabineto telefono Nr. ir el. pašto adresas:

Vaistininko telefono Nr.:

Pastabos:

30 puslapis

SAVAITĖ								SAVAITĖ								
Viršutiniame kairiajame kampe įrašykite gydymo savaitės numerį. 30								Viršutiniame kairiajame kampe įrašykite gydymo savaitės numerį. 31								
I apačioje esančius langelius kiekvieną dieną įrašykite, kiek tablečių suvartojote ryte ir vakare.								I apačioje esančius langelius kiekvieną dieną įrašykite, kiek tablečių suvartojote ryte ir vakare.								
Su savo gydytoju (-a) ar slaugytoju (-a) kalbėjau MMMM/mm/dd.								Su savo gydytoju (-a) ar slaugytoju (-a) kalbėjau MMMM/mm/dd.								
Data:								Data:								
Rytas	200 mikrogramų	1	1	1	1	1	1	Rytas	200 mikrogramų	1	1	1	1	1	1	1
Vakaras	200 mikrogramų	1	1	1	1	1	1	Vakaras	200 mikrogramų	1	1	1	1	1	1	1

31 puslapis

32 puslapis

SAVAITĖ								SAVAITĖ								
Viršutiniame kairiajame kampe įrašykite gydymo savaitės numerį. 32								Viršutiniame kairiajame kampe įrašykite gydymo savaitės numerį. 33								
I apačioje esančius langelius kiekvieną dieną įrašykite, kiek tablečių suvartojote ryte ir vakare.								I apačioje esančius langelius kiekvieną dieną įrašykite, kiek tablečių suvartojote ryte ir vakare.								
Su savo gydytoju (-a) ar slaugytoju (-a) kalbėjau MMMM/mm/dd.								Su savo gydytoju (-a) ar slaugytoju (-a) kalbėjau MMMM/mm/dd.								
Data:								Data:								
Rytas	200 mikrogramų	1	1	1	1	1	1	Rytas	200 mikrogramų	1	1	1	1	1	1	1
Vakaras	200 mikrogramų	1	1	1	1	1	1	Vakaras	200 mikrogramų	1	1	1	1	1	1	1

33 puslapis

34 puslapis

SAVAITĖ								SAVAITĖ								
Viršutiniame kairiajame kampe įrašykite gydymo savaitės numerį. 34								Viršutiniame kairiajame kampe įrašykite gydymo savaitės numerį. 35								
I apačioje esančius langelius kiekvieną dieną įrašykite, kiek tablečių suvartojote ryte ir vakare.								I apačioje esančius langelius kiekvieną dieną įrašykite, kiek tablečių suvartojote ryte ir vakare.								
Su savo gydytoju (-a) ar slaugytoju (-a) kalbėjau MMMM/mm/dd.								Su savo gydytoju (-a) ar slaugytoju (-a) kalbėjau MMMM/mm/dd.								
Data:								Data:								
Rytas	200 mikrogramų	1	1	1	1	1	1	Rytas	200 mikrogramų	1	1	1	1	1	1	1
Vakaras	200 mikrogramų	1	1	1	1	1	1	Vakaras	200 mikrogramų	1	1	1	1	1	1	1

35 puslapis

36 puslapis

37 puslapis

SAVAITĖ 36 Viršutiniame kairiajame kampe įrašykite gydymo savaitės numerį. I apačioje esančius langelius kiekvieną dieną įrašykite, kiek tablečių suvartojote ryte ir vakare. Su savo gydytoju (-a) ar slaugytoju (-a) kalbėjau MMMM/mm/dd. Data: _____								SAVAITĖ 37 Viršutiniame kairiajame kampe įrašykite gydymo savaitės numerį. I apačioje esančius langelius kiekvieną dieną įrašykite, kiek tablečių suvartojote ryte ir vakare. Su savo gydytoju (-a) ar slaugytoju (-a) kalbėjau MMMM/mm/dd. Data: _____							
Rytas 200 mikrogramų 800 mikrogramų	#	#	#	#	#	#	#	Rytas 200 mikrogramų 800 mikrogramų	#	#	#	#	#	#	#
	1	1	1	1	1	1	1		1	1	1	1	1	1	1
Vakaras 200 mikrogramų 800 mikrogramų	#	#	#	#	#	#	#	Vakaras 200 mikrogramų 800 mikrogramų	#	#	#	#	#	#	#
	1	1	1	1	1	1	1		1	1	1	1	1	1	1

38 puslapis

39 puslapis

Pastabos 	
---	--

40 puslapis

--	--

DOZĖS PRITAIKYMO VADOVAS – DOZĖS PRITAIKYMO PAKUOTĖ

1 puslapis

Uptravi 100 mikrogramų plėvele dengtos tabletės
seleksipagas

Dozės pritaikymo vadovas

Gydymo Uptravi pradžia

Prieš pradėdami gydymą perskaitykite pridėtą pakuotės lapelį. Pasakykite gydytojui, jeigu Jums pasireiškė šalutinis poveikis, nes gydytojas gali rekomenduoti Jums pakeisti Uptravi dozę.

2 puslapis

Turinys

Kaip turėtumėte vartoti Uptravi?	4
Kaip turėtumėte didinti savo dozę?	6
Kokie yra etapai?	8
Kada turėtumėte mažinti dozę?	10
Dozės sumažinimas	12

3 puslapis

Kada pereisite prie savo palaikomosios dozės	14
Pamiršus pavartoti Uptravi.....	16
Nustojus vartoti Uptravi	17
Titravimo dienynas.....	18

4 puslapis

Kaip turėtumėte vartoti Uptravi?

Uptravi yra vaistas, vartojamas kiekvieną rytą ir vakarą plaučių arterinei hipertenzijai, dar vadinamai PAH, gydyti.

Pradinė Uptravi dozė yra 100 mikrogramų **vieną kartą ryte ir vieną kartą vakare**.

Pirmą Uptravi dozę reikia suvartoti vakare.

Kiekvieną dozę turėtumėte suvartoti užsigėrdami stikline vandens, pageidautina valgio metu.

5 puslapis

Yra 2 gydymo Uptravi fazės:

Dozės pritaikymas

Pirmąsias kelias savaites kartu su savo gydytoju bandysite nustatyti Jums tinkamą Uptravi dozę. Gydytojas gali liepti pereiti nuo pradinės dozės prie didesnės Uptravi dozės. Gydytojas gali liepti pereiti prie mažesnės dozės. Šis procesas vadinamas titravimu. Tai leis Jūsų organizmui palaipsniui prisitaikyti prie vaisto.

Palaikomasis gydymas

Kai gydytojas nustatys Jums tinkamą dozę, tai bus dozė, kurią vartosite reguliariai. Ji vadinama palaikomoja dozė.

6 puslapis

Kaip turėtumėte didinti savo dozę?

Pradėsite nuo 100 mikrogramų dozės ryte ir vakare ir, aptarę su savo gydytoju ar slaugytoju, pereisite prie kitos dozės.

Padidintą dozę pirmą kartą reikia suvartoti vakare.

Kiekvienas etapas paprastai trunka apie 1 savaitę. Kol bus nustatyta Jums tinkama dozė, gali praeiti kelios savaitės.

Tikslas yra pasiekti dozę, kuri labiausiai tinka Jums gydyti.

Ši dozė bus Jūsų palaikomoji dozė.

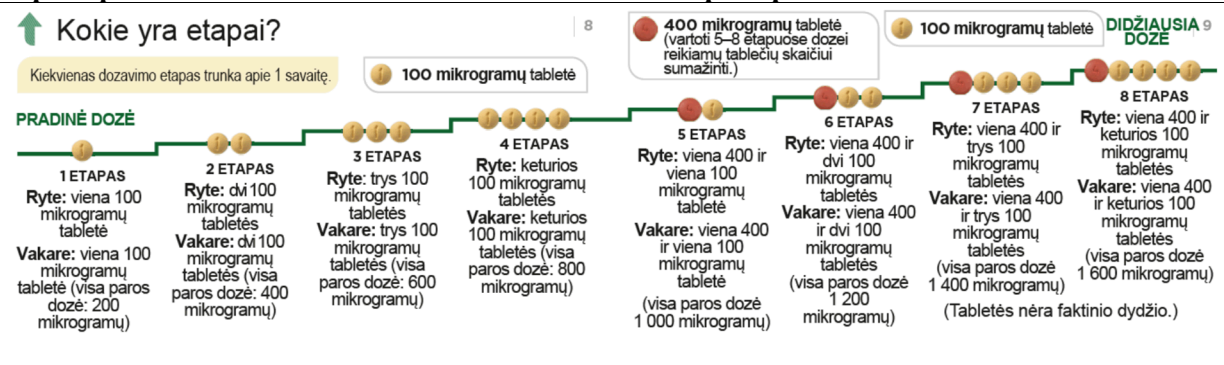
7 puslapis

Kiekvienas PAH sergantis pacientas yra skirtingas. **Ne visų palaikomoji dozė bus tokia pati.**

Kai kurie pacientai kaip palaikomoją dozę gali vartoti 100 mikrogramų ryte ir vakare, o kai kurie pasieks didžiausią 800 mikrogramų ryte ir vakare dozę.

Kai kurių pasiekta palaikomoji dozė bus tarpinė tarp šių dviejų reikšmių. Svarbu, kad pasiektumėte dozę, kuri labiausiai tinka Jums gydyti.

8 puslapis



9 puslapis

10 puslapis

↓ Kada turėtumėte sumažinti dozę?

Kaip ir vartodami visus kitus vaistus, galite patirti Upravi šalutinį poveikį, kai pereisite prie didesnės dozės.

Pasakykite gydytojui ar slaugytojui, jeigu atsirado šalutinis poveikis. **Yra gydymo būdų, galinčių jį palengvinti.**

Dažniausias šalutinis poveikis (gali pasireikšti daugiau nei 1 žmogui iš 10), kurį galite patirti vartodami Upravi:

- galvos skausmas • viduriavimas • pykinimas • vėmimas • žandikaulio skausmas • raumenų skausmas • kojų skausmas • sąnarių skausmas • veido paraudimas

Visą šalutinio poveikio reakcijų sąrašą galite rasti pakuotės lapelyje.

11 puslapis

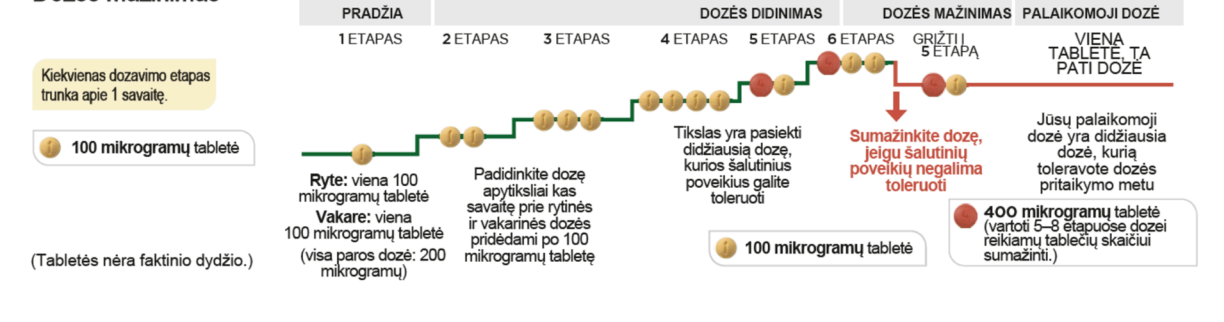
Jeigu negalite toleruoti šalutinio poveikio, nors gydytojas ar slaugytojas mėgino jį išgydyti, Jums gali būti rekomenduojama pereiti prie mažesnės dozės.

Jeigu gydytojas ar slaugytojas nurodo pereiti prie mažesnės dozės, turėtumėte vartoti viena 100 mikrogramų tabletę mažiau ryte ir viena mažiau vakare.

Pereiti prie mažesnės dozės turėtumėte tik pasitarę su savo PAH gydančiu gydytoju ar slaugytoju. Šis dozės mažinimo procesas padės nustatyti dozę, kuri Jums tinka, dar vadinamą palaikomąja doze.

12 puslapis

Dozės mažinimas



13 puslapis

14 puslapis

Kada pereisite prie savo palaikomosios dozės?

Didžiausia dozė, kurią galite toleruoti titravimo laikotarpiu, taps Jūsų **palaikomąja doze**. Jūsų palaikomoji dozė yra dozė, kurią turite reguliariai vartoti toliau. Gydytojas ar slaugytojas gali paskirti tokio pat stiprumo **vienos ar kelių tablečių** palaikomąją dozę.
Tai Jums leis vieną tabletę suvartoti ryte ir vieną vakare.

15 puslapis

Pavyzdžiui, jeigu Jūsų didžiausia toleruojama dozė titravimo laikotarpiu buvo 600 mikrogramų kartą ryte ir kartą vakare:



Jei reikėtų, laikui bėgant gydytojas ar slaugytojas gali pakoreguoti palaikomąją dozę.

16 puslapis

Pamiršus pavartoti Uptravi

Pamiršę pavartoti dozę, kitą dozę išgerkite iškart, kai prisiminsite, o paskui vaistą vartokite kaip įprastai. Jeigu iki kitos dozės liko ne daugiau kaip 6 valandos, užmirštą dozę turėtumėte praleisti ir toliau vartoti vaistą įprastu laiku.
Negalima vartoti dvigubos dozės, norint kompensuoti praleistą tabletę.

17 puslapis

Nustojus vartoti Uptravi

Nenustokite vartoti Uptravi, nebent liepė gydytojas ar slaugytojas. Jeigu dėl bet kokios priežasties Uptravi liausitės vartoti ilgiau nei 3 paras iš eilės (jei praleisite 6 dozes iš eilės), **nedelsdami susisieki su PAH gydančiu gydytoju ar slaugytoju, nes gali reikėti koreguoti dozę, kad išvengtumėte šalutinio poveikio.**

Gydytojas ar slaugytojas gali nuspręsti atnaujinti gydymą mažesne doze ir palaipsniui didinti iki Jūsų ankstesnės palaikomosios dozės.

18 puslapis

Titravimo dienynas

Atidžiai perskaitykite pakuotės lapelyje pateiktas instrukcijas.

Šie dienyno puslapiai padeda Jums sekti tablečių, kurias turite vartoti ryte ir vakare titravimo laikotarpiu, skaičių.

Juose įrašykite tablečių, kurias suvartojote ryte ir vakare, skaičių.

Kiekvienas etapas paprastai trunka apie 1 savaitę, nebent gydytojas ar slaugytojas nurodė kitaip. Jeigu titravimas truktų ilgiau nei 1 savaitę, dienyne yra papildomų sekimo puslapių.



20–27 puslapius naudokite pirmosios savaitės gydymui sekti, kai vartojate tik 100 mikrogramų tabletes (1–4 etapai).



Jeigu Jums paskyrė tiek 100, tiek 400 mikrogramų tabletes, naudokite 30–37 puslapius (5–8 etapai).

19 puslapis

Nepamirškite reguliariai pasitarti su PAH gydytoju ar slaugytoju.

Užsirašykite savo gydytojo ar slaugytojo nurodymus:

Gydytojo kabineto telefono Nr. ir el. pašto adresas:

Vaistininko telefono Nr.:

Pastabos:

20 puslapis

SAVAITĖ	Viršutiniame kairiajame kampe įrašykite gydymo savaitės numerį. I apačioje esančius langelius kiekvieną dieną įrašykite, kiek tablečių suvartojote ryte ir vakare. Su savo gydytoju (-a) ar slaugytoju (-a) kalbėjau MMMM/mm/dd. Data: _____							20								
1																
Rytas	100 mikrogramų	0	#	#	#	#	#	Rytas	100 mikrogramų	#	#	#	#	#	#	#
Vakaras	100 mikrogramų	#	#	#	#	#	#	Vakaras	100 mikrogramų	#	#	#	#	#	#	#
Pirmą Uptravi tabletę reikia išgerti vakare								Pirmą padidintos Uptravi dozės tabletę reikia išgerti vakare								

21 puslapis

22 puslapis

SAVAITĖ	Viršutiniame kairiajame kampe įrašykite gydymo savaitės numerį. I apačioje esančius langelius kiekvieną dieną įrašykite, kiek tablečių suvartojote ryte ir vakare. Su savo gydytoju (-a) ar slaugytoju (-a) kalbėjau MMMM/mm/dd. Data: _____							22								
#																
Rytas	100 mikrogramų	#	#	#	#	#	#	Rytas	100 mikrogramų	#	#	#	#	#	#	#
Vakaras	100 mikrogramų	#	#	#	#	#	#	Vakaras	100 mikrogramų	#	#	#	#	#	#	#
								Jeigu gydytojas paskyrė 400 mikrogramų tabletes, pereikite į 28 puslapį								

23 puslapis

24 puslapis

SAVAITĖ	Viršutiniame kairiajame kampe įrašykite gydymo savaitės numerį. I apačioje esančius langelius kiekvieną dieną įrašykite, kiek tablečių suvartojote ryte ir vakare. Su savo gydytoju (-a) ar slaugytoju (-a) kalbėjau MMMM/mm/dd. Data: _____							24								
#																
Rytas	100 mikrogramų	#	#	#	#	#	#	Rytas	100 mikrogramų	#	#	#	#	#	#	#
Vakaras	100 mikrogramų	#	#	#	#	#	#	Vakaras	100 mikrogramų	#	#	#	#	#	#	#
								Jeigu gydytojas paskyrė 400 mikrogramų tabletes, pereikite į 28 puslapį								

25 puslapis

26 puslapis

SAVAITĖ	Viršutiniame kairiajame kampe įrašykite gydymo savaitės numerį. I apačioje esančius langelius kiekvieną dieną įrašykite, kiek tablečių suvartojote ryte ir vakare. Su savo gydytoju (-a) ar slaugytoju (-a) kalbėjau MMMM/mm/dd. Data: _____							26								
#																
Rytas	100 mikrogramų	#	#	#	#	#	#	Rytas	100 mikrogramų	#	#	#	#	#	#	#
Vakaras	100 mikrogramų	#	#	#	#	#	#	Vakaras	100 mikrogramų	#	#	#	#	#	#	#
								Jeigu gydytojas paskyrė 400 mikrogramų tabletes, pereikite į 28 puslapį								

27 puslapis

28 puslapis

Naudokite šiuos dienyno puslapius, jeigu gydytojas ar slaugytojas kartu su Jūsų 100 mikrogramų tabletėmis paskyrė vartoti 400 mikrogramų tabletes.

Dienyno puslapiuose patikrinkite, ar vartojote vieną 400 mikrogramų tabletę kiekvieną dieną ryte ir vakare su savo paskirtą 100 mikrogramų tablečių skaičiumi.

-  **100 mikrogramų tabletė**
-  **400 mikrogramų tabletė**
(vartoti 5–8 etapuose dozei reikiamų tablečių skaičiui sumažinti.)

29 puslapis

Nepamirškite reguliariai pasitarti su PAH gydančiu gydytoju ar slaugytoju.

Užsirašykite savo gydytojo ar slaugytojo nurodymus:

Gydytojo kabineto telefono Nr. ir el. pašto adresas:

Vaistininko telefono Nr.:

Pastabos:

30 puslapis

SAVAITĖ	Viršutiniame kairiajame kampe įrašykite gydymo savaitės numerį. 30
#	Į apačioje esančius langelius kiekvieną dieną įrašykite, kiek tablečių suvartojote ryte ir vakare. Su savo gydytoju (-a) ar slaugytoju (-a) kalbėjau MMMM/mm/dd.
Data:	
Rytas	 100 mikrogramų  400 mikrogramų 1 1 1 1 1 1 1 1
Vakaras	 100 mikrogramų  400 mikrogramų 1 1 1 1 1 1 1 1

31 puslapis

SAVAITĖ	Viršutiniame kairiajame kampe įrašykite gydymo savaitės numerį. 31
#	Į apačioje esančius langelius kiekvieną dieną įrašykite, kiek tablečių suvartojote ryte ir vakare. Su savo gydytoju (-a) ar slaugytoju (-a) kalbėjau MMMM/mm/dd.
Data:	
Rytas	 100 mikrogramų  400 mikrogramų 1 1 1 1 1 1 1 1
Vakaras	 100 mikrogramų  400 mikrogramų 1 1 1 1 1 1 1 1

32 puslapis

SAVAITĖ	Viršutiniame kairiajame kampe įrašykite gydymo savaitės numerį. 32
#	Į apačioje esančius langelius kiekvieną dieną įrašykite, kiek tablečių suvartojote ryte ir vakare. Su savo gydytoju (-a) ar slaugytoju (-a) kalbėjauMM/mm/dd.
Data:	
Rytas	 100 mikrogramų  400 mikrogramų 1 1 1 1 1 1 1 1
Vakaras	 100 mikrogramų  400 mikrogramų 1 1 1 1 1 1 1 1

33 puslapis

SAVAITĖ	Viršutiniame kairiajame kampe įrašykite gydymo savaitės numerį. 33
#	Į apačioje esančius langelius kiekvieną dieną įrašykite, kiek tablečių suvartojote ryte ir vakare. Su savo gydytoju (-a) ar slaugytoju (-a) kalbėjauMM/mm/dd.
Data:	
Rytas	 100 mikrogramų  400 mikrogramų 1 1 1 1 1 1 1 1
Vakaras	 100 mikrogramų  400 mikrogramų 1 1 1 1 1 1 1 1

34 puslapis

SAVAITĖ	Viršutiniame kairiajame kampe įrašykite gydymo savaitės numerį. 34
#	Į apačioje esančius langelius kiekvieną dieną įrašykite, kiek tablečių suvartojote ryte ir vakare. Su savo gydytoju (-a) ar slaugytoju (-a) kalbėjau MMMM/mm/dd.
Data:	
Rytas	 100 mikrogramų  400 mikrogramų 1 1 1 1 1 1 1 1
Vakaras	 100 mikrogramų  400 mikrogramų 1 1 1 1 1 1 1 1

35 puslapis

SAVAITĖ	Viršutiniame kairiajame kampe įrašykite gydymo savaitės numerį. 35
#	Į apačioje esančius langelius kiekvieną dieną įrašykite, kiek tablečių suvartojote ryte ir vakare. Su savo gydytoju (-a) ar slaugytoju (-a) kalbėjau MMMM/mm/dd.
Data:	
Rytas	 100 mikrogramų  400 mikrogramų 1 1 1 1 1 1 1 1
Vakaras	 100 mikrogramų  400 mikrogramų 1 1 1 1 1 1 1 1

36 puslapis

SAVAITĖ 36 Viršutiniame kairiajame kampe įrašykite gydymo savaitės numerį. Į apačioje esančius langelius kiekvieną dieną įrašykite, kiek tablečių suvartojote ryte ir vakare. Su savo gydytoju (-a) ar slaugytoju (-a) kalbėjau .MMMM/mm/dd. Data: _____ <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="text-align: center;">☀️ Rytas</td> <td style="text-align: center;">100 mikrogramų</td> <td style="text-align: center;">#</td><td style="text-align: center;">#</td><td style="text-align: center;">#</td><td style="text-align: center;">#</td><td style="text-align: center;">#</td><td style="text-align: center;">#</td><td style="text-align: center;">#</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">400 mikrogramų</td> <td style="text-align: center;">1</td><td style="text-align: center;">1</td><td style="text-align: center;">1</td><td style="text-align: center;">1</td><td style="text-align: center;">1</td><td style="text-align: center;">1</td><td style="text-align: center;">1</td><td style="text-align: center;">1</td> </tr> </table> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="text-align: center;">🌙 Vakaras</td> <td style="text-align: center;">100 mikrogramų</td> <td style="text-align: center;">#</td><td style="text-align: center;">#</td><td style="text-align: center;">#</td><td style="text-align: center;">#</td><td style="text-align: center;">#</td><td style="text-align: center;">#</td><td style="text-align: center;">#</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">400 mikrogramų</td> <td style="text-align: center;">1</td><td style="text-align: center;">1</td><td style="text-align: center;">1</td><td style="text-align: center;">1</td><td style="text-align: center;">1</td><td style="text-align: center;">1</td><td style="text-align: center;">1</td><td style="text-align: center;">1</td> </tr> </table>	☀️ Rytas	100 mikrogramų	#	#	#	#	#	#	#	400 mikrogramų	1	1	1	1	1	1	1	1	🌙 Vakaras	100 mikrogramų	#	#	#	#	#	#	#	400 mikrogramų	1	1	1	1	1	1	1	1	SAVAITĖ 37 Viršutiniame kairiajame kampe įrašykite gydymo savaitės numerį. Į apačioje esančius langelius kiekvieną dieną įrašykite, kiek tablečių suvartojote ryte ir vakare. Su savo gydytoju (-a) ar slaugytoju (-a) kalbėjau .MMMM/mm/dd. Data: _____ <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="text-align: center;">☀️ Rytas</td> <td style="text-align: center;">100 mikrogramų</td> <td style="text-align: center;">#</td><td style="text-align: center;">#</td><td style="text-align: center;">#</td><td style="text-align: center;">#</td><td style="text-align: center;">#</td><td style="text-align: center;">#</td><td style="text-align: center;">#</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">400 mikrogramų</td> <td style="text-align: center;">1</td><td style="text-align: center;">1</td><td style="text-align: center;">1</td><td style="text-align: center;">1</td><td style="text-align: center;">1</td><td style="text-align: center;">1</td><td style="text-align: center;">1</td><td style="text-align: center;">1</td> </tr> </table> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="text-align: center;">🌙 Vakaras</td> <td style="text-align: center;">100 mikrogramų</td> <td style="text-align: center;">#</td><td style="text-align: center;">#</td><td style="text-align: center;">#</td><td style="text-align: center;">#</td><td style="text-align: center;">#</td><td style="text-align: center;">#</td><td style="text-align: center;">#</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">400 mikrogramų</td> <td style="text-align: center;">1</td><td style="text-align: center;">1</td><td style="text-align: center;">1</td><td style="text-align: center;">1</td><td style="text-align: center;">1</td><td style="text-align: center;">1</td><td style="text-align: center;">1</td><td style="text-align: center;">1</td> </tr> </table>	☀️ Rytas	100 mikrogramų	#	#	#	#	#	#	#	400 mikrogramų	1	1	1	1	1	1	1	1	🌙 Vakaras	100 mikrogramų	#	#	#	#	#	#	#	400 mikrogramų	1	1	1	1	1	1	1	1
☀️ Rytas	100 mikrogramų	#	#	#	#	#	#	#																																																																	
400 mikrogramų	1	1	1	1	1	1	1	1																																																																	
🌙 Vakaras	100 mikrogramų	#	#	#	#	#	#	#																																																																	
400 mikrogramų	1	1	1	1	1	1	1	1																																																																	
☀️ Rytas	100 mikrogramų	#	#	#	#	#	#	#																																																																	
400 mikrogramų	1	1	1	1	1	1	1	1																																																																	
🌙 Vakaras	100 mikrogramų	#	#	#	#	#	#	#																																																																	
400 mikrogramų	1	1	1	1	1	1	1	1																																																																	

37 puslapis

38 puslapis

Pastabos

39 puslapis

40 puslapis