

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Uptravi 100 mikrogramu apvalkotās tabletes
Uptravi 200 mikrogramu apvalkotās tabletes
Uptravi 400 mikrogramu apvalkotās tabletes
Uptravi 600 mikrogramu apvalkotās tabletes
Uptravi 800 mikrogramu apvalkotās tabletes
Uptravi 1 000 mikrogramu apvalkotās tabletes
Uptravi 1 200 mikrogramu apvalkotās tabletes
Uptravi 1 400 mikrogramu apvalkotās tabletes
Uptravi 1 600 mikrogramu apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Uptravi 100 mikrogramu apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 100 mikrogramus seleksipaga (*selexipagum*).

Uptravi 200 mikrogramu apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 200 mikrogramus seleksipaga (*selexipagum*).

Uptravi 400 mikrogramu apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 400 mikrogramus seleksipaga (*selexipagum*).

Uptravi 600 mikrogramu apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 600 mikrogramus seleksipaga (*selexipagum*).

Uptravi 800 mikrogramu apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 800 mikrogramus seleksipaga (*selexipagum*).

Uptravi 1 000 mikrogramu apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 1 000 mikrogramus seleksipaga (*selexipagum*).

Uptravi 1 200 mikrogramu apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 1 200 mikrogramus seleksipaga (*selexipagum*).

Uptravi 1 400 mikrogramu apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 1 400 mikrogramus seleksipaga (*selexipagum*).

Uptravi 1 600 mikrogramu apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 1 600 mikrogramus seleksipaga (*selexipagum*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete

Uptravi 100 mikrogramu apvalkotās tabletes

Apāļas, gaiši dzeltenas, apvalkotas 3,0 mm diametra tabletes, kurām vienā pusē iespiests “1”.

Uptravi 200 mikrogramu apvalkotās tabletes

Apāļas, gaiši dzeltenas, apvalkotas 7,3 mm diametra tabletes, kurām vienā pusē iespiests “2”.

Uptravi 400 mikrogramu apvalkotās tabletes

Apāļas, sarkanas, apvalkotas 7,3 mm diametra tabletes, kurām vienā pusē iespiests “4”.

Uptravi 600 mikrogramu apvalkotās tabletes

Apāļas, gaiši violetas, apvalkotas 7,3 mm diametra tabletes, kurām vienā pusē iespiests “6”.

Uptravi 800 mikrogramu apvalkotās tabletes

Apāļas, zaļas, apvalkotas 7,3 mm diametra tabletes, kurām vienā pusē iespiests “8”.

Uptravi 1 000 mikrogramu apvalkotās tabletes

Apāļas, oranžas, apvalkotas 7,3 mm diametra tabletes, kurām vienā pusē iespiests “10”.

Uptravi 1 200 mikrogramu apvalkotās tabletes

Apāļas, tumši violetas, apvalkotas 7,3 mm diametra tabletes, kurām vienā pusē iespiests “12”.

Uptravi 1 400 mikrogramu apvalkotās tabletes

Apāļas, tumši dzeltenas, apvalkotas 7,3 mm diametra tabletes, kurām vienā pusē iespiests “14”.

Uptravi 1 600 mikrogramu apvalkotās tabletes

Apāļas, brūnas, apvalkotas 7,3 mm diametra tabletes, kurām vienā pusē iespiests “16”.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Uptravi ir paredzēts ilgtermiņa lietošanai, lai ārstētu plaušu arteriālu hipertensiju (PAH) pieaugušiem pacientiem ar PVO II–III funkcionālo klasi, vai nu kombinētas terapijas ietvaros pacientiem, kuru stāvokli nevar pietiekami kontrolēt ar endotelīna receptoru antagonistu (ERA) un/vai 5. tipa fosfodiesterāzes (FDE-5) inhibitoru terapiju, vai monoterapijā pacientiem, kuri nav šo terapiju kandidāti.

Efektivitāte ir pierādīta, ārstējot populāciju ar PAH, tostarp idiopātisku un pārmantotu PAH, ar saistaudu sistēmas bojājumiem saistītu PAH, kā arī PAH, kas saistīta ar koriģētu vienkāršu iedzimtu sirds kaiti (skatīt 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšanu drīkst uzsākt un uzraudzīt tikai ārsts, kuram ir pieredze PAH ārstēšanā.

Devas

Individualizēta devas titrēšana

Katram pacientam deva jātitrē, to palielinot līdz lielākajai individuāli panesamajai devai, kas var būt diapazonā no 200 mikrogramiem, lietojot divas reizes dienā, līdz 1 600 mikrogramiem, lietojot divas reizes dienā (individualizēta uzturošā deva).

Ieteicamā sākuma deva ir 200 mikrogrami, lietojot divas reizes dienā ar aptuveni 12 stundu intervālu. Deva parasti tiek palielināta reizi nedēļā ar 200 mikrogramu soli, lietojot zāles divas reizes dienā. Ārstēšanas sākumā un pie katra devas palielināšanas soļa pirmo devu ieteicams lietot vakarā. Devas titrēšanas laikā var rasties dažas nevēlamas blakusparādības, kas parāda seleksipaga darbības veidu (piemēram, galvassāpes, caureja, slikta dūša un vemšana, sāpes žoklī, mialģija, sāpes ekstremitātēs, artralģija un pietūkums). Tās parasti ir pārejošas vai pakļaujas simptomātiskai ārstēšanai (skatīt 4.8. apakšpunktu). Tomēr, ja pacientam ir sasniegta deva, kas nav panesama, deva ir jāsamazina līdz iepriekšējam devas līmenim.

Pacienti, kuriem devas palielināšanu ierobežo citi iemesli, nevis nevēlamās blakusparādības, kas parāda seleksipaga darbības veidu, var apsvērt otru mēģinājumu turpināt devas palielināšanu līdz lielākajai individuāli panesamajai devai ar maksimālo devu 1 600 mikrogrami divas reizes dienā.

Individualizēta uzturošā deva

Devas titrēšanas laikā sasniegtā lielākā panesamā deva ir jāuztur. Ja laika gaitā terapijas panesamība ar noteikto devu samazinās, jāapsver simptomātiska ārstēšana un/vai devas samazināšana līdz nākamajai mazākai devai.

Pauzes un pārtraukšana

Ja deva ir izlaista, tā jālieto, cik drīz vien iespējams. Izlaisto devu nedrīkst lietot, ja nākamā plānotā deva jālieto aptuveni 6 stundu laikā.

Ja ārstēšana ir pārtraukta uz 3 vai vairāk dienām, jāatsāk lietot mazāku Uptravi devu, kas pēc tam jāpalielina.

Pieredze par pēkšņu seleksipaga lietošanas pārtraukšanu pacientiem ar PAH ir ierobežota. Pierādījumi par akūtu recidīvu nav iegūti.

Tomēr, ja tiek pieņemts lēmums pārtraukt Uptravi lietošanu, tas jā dara pakāpeniski, kamēr tiek uzsākta cita terapija.

Devas pielāgošana, lietojot vienlaicīgi ar vidēji spēcīgiem CYP2C8 inhibitoriem

Lietojo vienlaicīgi ar vidēji spēcīgiem CYP2C8 inhibitoriem (piemēram, klopidoģrelu, deferaziroksu un teriflunomīdu), Uptravi kopējā dienas deva ir jāsamazina uz pusi, lietojot pusi katras devas divas reizes dienā. Alternatīva iespēja, lai sasniegtu pusi Uptravi dienas devas, ir turpināt lietot Uptravi vienu reizi dienā, ja pacienta stāvoklis ir labi kontrolēts, zāles lietojot vienu reizi dienā, vai arī zāles var lietot vienu reizi dienā, ja pacientam nav pieejams(-i) atbilstošs(-i) devu stiprums(-i), kas devu ļautu lietot divas reizes dienā pa pusei devas. Ja terapija ar konkrēto devu nav panesama, jāapsver simptomātiska terapija un/vai devas samazināšana līdz nākamajai mazākajai devai. Kad vidēji spēcīgā CYP2C8 inhibitora vienlaicīgā lietošana tiek pārtraukta, atbilstoši jāpalielina Uptravi kopējā dienas deva. Nedrīkst pārsniegt maksimālo devu 1600 mikrogramus divas reizes dienā (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Īpašas populācijas

Gados vecāki cilvēki (≥ 65 gadi)

Gados vecākiem cilvēkiem nav nepieciešama dozēšanas shēmas pielāgošana (skatīt 5.2. apakšpunktu). Klīniskā pieredze par pacientiem, kuru vecums pārsniedz 75 gadus, ir ierobežota, tāpēc šajā populācijā Uptravi jālieto piesardzīgi (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Uptravi nedrīkst lietot pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas; skatīt 4.4. apakšpunktu). Pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (B klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) terapijas sākuma devai jābūt 100 mikrogramiem divas reizes dienā, un ar vienas nedēļas intervālu to palielina par 100 mikrogramiem, lietojot divas reizes dienā, līdz parādās nevēlamas blakusparādības, norādot uz seleksipaga darbības veidu, kas nav panesams vai medicīniski ārstējams. Šādiem pacientiem maksimālā deva ir 800 mikrogrami divas reizes dienā. Alternatīva iespēja, lai sasniegtu pusi Uptravi dienas devas, ir turpināt lietot Uptravi vienu reizi dienā, ja pacienta stāvoklis ir labi kontrolēts, zāles lietojot vienu reizi dienā, vai arī zāles var lietot vienu reizi dienā, ja pacientam nav pieejams(-i) atbilstošs(-i) devu stiprums(-i), kas devu ļautu lietot divas reizes dienā pa pusei devas. Pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (A klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) nav nepieciešama dozēšanas shēmas pielāgošana.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem nav nepieciešama dozēšanas shēmas pielāgošana. Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (aprēķinātais glomerulārās filtrācijas ātrums [eGFR] < 30 ml/min/1,73 m²) nav nepieciešams mainīt sākuma devu; šiem pacientiem deva jātitrē piesardzīgi (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Seleksipaga drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā no 2 līdz mazāk nekā 18 gadiem, līdz šim nav pierādīta. Pašlaik pieejamie starprezultāti ir aprakstīti 5.1. un 5.2. apakšpunktā, tomēr ieteikt devas nav iespējams. Seleksipaga lietošana pediatriskajai populācijai nav ieteicama.

Seleksipaga drošums un efektivitāte bērniem līdz divu gadu vecumam līdz šim nav pētīta, jo pētījumos ar dzīvniekiem tika konstatēts palielināts invaginācijas risks. Šo datu klīniskā nozīme nav zināma (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Apvalkotās tabletes jālieto iekšķīgi no rīta un vakarā. Lai uzlabotu panesamību, Uptravi ieteicams lietot kopā ar uzturu un titrēšanas fāzes katras devas palielināšanas sākumā pirmo palielināto devu ieteicams lietot vakarā.

Apvalkotās tabletes jānorij, uzdzerot ūdeni. Tabletes nedrīkst sadalīt vai sasmalcināt, jo tabletes apvalks aizsargā aktīvo vielu no gaismas.

Pacientiem, kuriem ir slikta redze vai kuri ir neredzīgi, jāsniedz norādījumi iegūt citas personas palīdzību, kamēr Uptravi tiek lietotas titrēšanas laikā.

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Smaga koronārā sirds slimība vai nestabila stenokardija.
- Miokarda infarkts pēdējo 6 mēnešu laikā.
- Dekompensēta sirds mazspēja, ja netiek nodrošināta stingra medicīniska uzraudzība.
- Smagas aritmijas.
- Cerebrovaskulāri notikumi (piemēram, tranzitora išēmiska lēkme, insults) pēdējo 3 mēnešu laikā.
- Iedzimti vai iegūti sirds vārstuļu defekti ar klīniski nozīmīgiem miokarda funkcijas traucējumiem, kas nav saistīti ar plaušu hipertensiju.
- Vienlaicīga spēcīgu CYP2C8 inhibitoru lietošana (piemēram, gemfibrozila lietošana, skatīt 4.5. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Hipotensija

Seleksipagam ir asinsvadus paplašinošas īpašības, līdz ar to var pazemināties asinsspiediens. Pirms Uptravi izrakstīšanas ārstiem ir rūpīgi jāapsver, vai pacientus ar noteiktām blakusslimībām varētu nelabvēlīgi ietekmēt asinsvadus paplašinošais efekts (piemēram, pacientus, kuri saņem ārstēšanu pret hipertensiju, vai pacientus, kuriem ir hipotensija miera stāvoklī, hipovolēmija, smaga kreisā kambara izplūdes trakta obstrukcija vai autonoma disfunkcija) (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Hipertireoze

Lietojot Uptravi, ir novērota hipertireoze. Ja ir hipertireozes pazīmes vai simptomi, atbilstoši klīniskajām indikācijām ieteicams veikt vairogdziedzera funkcionālos testus (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Plaušu vēnu okluzīvā slimība

Ir ziņots par plaušu tūskas gadījumiem, ja pacientiem ar plaušu vēnu okluzīvo slimību lieto asinsvadus paplašinošus līdzekļus (galvenokārt prostaciklīnus). Līdz ar to, ja pacientiem ar PAH Uptravi lietošanas laikā tiek novērotas plaušu tūskas pazīmes, jāapsver plaušu vēnu okluzīvās slimības iespējamība. Ja tā tiek apstiprināta, ārstēšana jāpārtrauc.

Gados vecāki cilvēki (≥ 65 gadi)

Klīniskā pieredze par seleksipaga lietošanu pacientiem, kuru vecums pārsniedz 75 gadus, ir ierobežota, tāpēc šajā populācijā Uptravi jālieto piesardzīgi (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Klīniskas pieredzes par seleksipaga lietošanu pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) nav, tāpēc šiem pacientiem to nevajadzētu lietot. Seleksipagam un tā aktīvajam metabolītam ir pastiprināta iedarbība uz pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (B klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas; skatīt 5.2. apakšpunktu). Pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem Uptravi kopējā dienas deva ir jāsamazina (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Titrējot devu pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem ($\text{eGFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), jāievēro piesardzība. Pieredzes par Uptravi lietošanu pacientiem, kuriem tiek veikta dialīze, nav (skatīt 5.2. apakšpunktu), tāpēc šiem pacientiem nevajadzētu lietot Uptravi.

Sievietes ar reproduktīvo potenciālu

Sievietēm ar reproduktīvo potenciālu seleksipaga lietošanas laikā jālieto efektīva kontracepcijas metode (skatīt 4.6. apakšpunktu).

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Citu zāļu ietekme uz seleksipagu

Seleksipagu par tā aktīvo metabolītu hidrolizē karboksilesterāzes (skatīt 5.2. apakšpunktu). Seleksipags un tā aktīvais metabolīts ir pakļauts oksidatīvajam metabolismam, ko galvenokārt nodrošina CYP2C8, un mazākā mērā – arī CYP3A4. Aktīvā metabolīta glikuronizēšanos katalizē UGT1A3 un UGT2B7. Seleksipags un tā aktīvais metabolīts ir OATP1B1 un OATP1B3 substrāti. Seleksipags ir vājš P-gp efliksa sūkņa substrāts. Aktīvais metabolīts ir vājš krūts vēža rezistences proteīna (*breast cancer resistance protein*, BCRP) substrāts.

Varfarīns neietekmē seleksipaga un tā aktīvā metabolīta farmakokinētiku.

CYP2C8 inhibitori

Lietojot 600 mg gemfibrozila (spēcīgs CYP2C8 inhibitors) divas reizes dienā, seleksipaga iedarbība palielinājās aptuveni 2 reizes, bet tā aktīvā metabolīta (galvenais iedarbības veicinātājs) iedarbība palielinājās aptuveni 11 reizes. Uptravi vienlaicīga lietošana ar spēcīgiem CYP2C8 inhibitoriem (piemēram, gemfibrozilu) ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Uptravi lietošana vienlaicīgi ar klopidoģrelu (piesātinošā deva 300 mg vai uzturošā deva 75 mg vienreiz dienā), vidēji spēcīgu CYP2C8 inhibitoru, neradīja nozīmīgu ietekmi uz seleksipaga iedarbību, bet palielināja aktīvā metabolīta iedarbību aptuveni 2,2 un 2,7 reizes attiecīgi pēc piesātinošās devas un pēc balstdevas lietošanas. Lietojot vienlaicīgi ar vidēji spēcīgiem CYP2C8 inhibitoriem (piemēram, klopidoģrelu, deferaziroksu, teriflunomīdu), Uptravi kopējā dienas deva jāsamazina, katru atsevišķu devu samazinot uz pusi. Alternatīva iespēja, lai sasniegtu pusi Uptravi dienas devas, ir turpināt lietot Uptravi vienu reizi dienā, ja pacienta stāvoklis ir labi kontrolēts, zāles lietojot vienu reizi dienā, vai arī zāles var lietot vienu reizi dienā, ja pacientam nav pieejams(-i) devu stiprums(-i), kas devu ļautu lietot divas reizes dienā pa pusei devas. Kad vidēji spēcīga CYP2C8 inhibitora vienlaicīgā lietošana tiek pārtraukta, atbilstoši jāpalielina Uptravi kopējā dienas deva. Nedrīkst pārsniegt maksimālo devu 1600 mikrogramus divas reizes dienā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

CYP2C8 inducētāji

Lietojot 600 mg rifampicīna, CYP2C8 (un UGT enzīmu) induktoru, vienreiz dienā, seleksipaga iedarbība nemainījās, bet tā aktīvā metabolīta iedarbība samazinājās uz pusi. Vienlaicīgi lietojot ar CYP2C8 inducētājiem (piemēram, rifampicīnu, karbamazepīnu, fenitoīnu), var būt nepieciešama seleksipaga devas pielāgošana.

UGT1A3 un UGT2B7 inhibitori

Spēcīgu UGT1A3 un UGT2B7 inhibitoru (valproiskābe, probenecīds un flukonazols) ietekme uz seleksipaga un tā aktīvā metabolīta iedarbību nav pētīta. Jāievēro piesardzība, ja šīs zāles tiek lietotas vienlaicīgi ar Uptravi. Iespējamu farmakokinētisku mijiedarbību ar spēcīgiem UGT1A3 un UGT2B7 inhibitoriem nevar izslēgt.

CYP3A4 inhibitori un inducētāji

400 mg/100 mg lopinavīra/ritonavīra (lietojot divreiz dienā), spēcīga CYP3A4 inhibitora, klātbūtnē seleksipaga iedarbība palielinājās aptuveni 2 reizes, bet seleksipaga aktīvā metabolīta iedarbība nemainījās. Ņemot vērā aktīvā metabolīta 37 reižu lielāko potenci, šī ietekme nav klīniski nozīmīga. Tā kā spēcīgs CYP3A4 inhibitors neietekmēja aktīvā metabolīta farmakokinētiku, norādot, ka CYP3A4 ceļš aktīvā metabolīta izvadīšanā nav svarīgs, nav sagaidāma CYP3A4 inducētāju ietekme uz aktīvā metabolīta farmakokinētiku.

Specifiska PAH ārstēšana

3. fāzes ar placebo kontrolētā pētījumā pacientiem ar PAH bija par 30% mazāka aktīvā metabolīta iedarbība, kad seleksipagu lietoja gan kopā ar ERA, gan kopā ar FDE-5 inhibitoru.

Transportēšanas inhibitori (lopinavīrs/ritonavīrs)

400 mg/100 mg lopinavīra/ritonavīra (lietojot divreiz dienā), spēcīga OATP (OATP1B1 un OATP1B3) un P-gp inhibitora, klātbūtnē seleksipaga iedarbība palielinājās aptuveni 2 reizes, bet seleksipaga aktīvā metabolīta iedarbība nemainījās. Ņemot vērā, ka lielāko daļu farmakoloģiskās ietekmes izraisa aktīvais metabolīts, šī ietekme nav klīniski nozīmīga.

Seleksipaga ietekme uz citām zālēm

Seleksipags un tā aktīvais metabolīts neinhibē un neinducē citohroma P450 enzīmus un transportēšanas proteīnus klīniski nozīmīgās koncentrācijās.

Trombocītu agregācijas inhibitori un antikoagulanti

Seleksipags ir trombocītu agregācijas inhibitors *in vitro*. 3. fāzes ar placebo kontrolētā pētījumā pacientiem ar PAH netika noteikts paaugstināts asiņošanas risks, salīdzinot seleksipaga lietošanu ar placebo, tostarp lietojot seleksipagu kopā ar antikoagulantiem (piemēram, heparīnu, kumarīna grupas antikoagulantiem) vai trombocītu agregācijas inhibitoriem. Pētījumā ar veseliem indivīdiem seleksipags (400 mikrogrami divreiz dienā) neizmainīja S-varfarīna iedarbību (CYP2C9 substrāts) vai R-varfarīna iedarbību (CYP3A4 substrāts) pēc vienas varfarīna 20 mg devas. Seleksipags neietekmēja varfarīna farmakodinamisko ietekmi uz starptautisko normalizēto koeficientu.

Midalozāms

Līdzsvara stāvoklī pēc seleksipaga titrēšanas līdz 1 600 mikrogramiem divas reizes dienā netika novērotas klīniski nozīmīgas midazolāma, jutīga zarnu un aknu CYP3A4 substrāta, vai tā metabolīta 1-hidroksimidazolāma iedarbības izmaiņas. Lietojot seleksipagu vienlaicīgi ar CYP3A4 substrātiem, devas pielāgošana nav nepieciešama.

Hormonālie kontracepcijas līdzekļi

Īpaši pētījumi par zāļu mijiedarbību ar hormonālajiem kontracepcijas līdzekļiem nav veikti. Tā kā seleksipags neietekmēja CYP3A4 substrātu midazolāma un R varfarīna vai CYP2C9 substrāta S varfarīna iedarbību, nav sagaidāma samazināta hormonālo kontracepcijas līdzekļu efektivitāte.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes ar reproduktīvo potenciālu

Sievietēm ar reproduktīvo potenciālu seleksipaga lietošanas laikā jālieto efektīva kontracepcijas metode (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Grūtniecība

Dati par seleksipaga lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem nenorāda uz tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi saistībā ar reproduktīvo toksicitāti. Salīdzinot ar cilvēkiem, seleksipags un tā galvenais metabolīts uzrādīja 20 līdz 80 reizes mazāku prostaciklīna (IP) receptoru potenci *in vitro* dzīvnieku sugām, kuras izmanto reproduktīvās toksicitātes pētījumiem. Tāpēc drošuma robežas iespējamai IP receptoru mediētai ietekmei uz reprodukciju ir atbilstoši zemākas nekā ne-IP saistītajai ietekmei (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Uptravi grūtniecības laikā un sievietēm ar reproduktīvo potenciālu, neizmantojot kontracepcijas līdzekļus, lietot nav ieteicams.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai seleksipags vai tā metabolīti izdalās cilvēka pienā. Žurkām seleksipags vai tā metabolīti izdalās pienā (skatīt 5.3. apakšpunktu). Nevar izslēgt risku ar krūti barotam bērnam. Uptravi nav ieteicams barošanas ar krūti laikā.

Fertilitāte

Klīniskie dati nav pieejami. Pētījumos ar žurkām lielas seleksipaga devas izraisīja pārejošus meklēšanās cikla traucējumus, kas neietekmēja fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Nozīme cilvēkiem nav zināma.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Uptravi maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pacienta klīniskais statuss un seleksipaga nevēlamo blakusparādību profils (piemēram, galvassāpes vai hipotensija, skatīt 4.8. apakšpunktu) jāņem vērā, apsverot pacienta spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības ir galvassāpes, caureja, slikta dūša un vemšana, sāpes žoklī, mialģija, sāpes ekstremitātē, artralģija un pietvīkums. Visbiežāk šīs reakcijas novēro devas palielināšanas fāzē. Lielākā daļa šo reakciju ir vieglas vai vidēji smagas.

Seleksipaga drošums tika vērtēts ilgtermiņa 3. fāzes ar placebo kontrolētā pētījumā GRIPHON, kurā tika uzņemti 1156 pieauguši pacienti ar simptomātisku PAH. Vidējais ārstēšanas ilgums bija 76,4 nedēļas (mediāna 70,7 nedēļas) pacientiem, kuri saņēma seleksipagu, salīdzinot ar 71,2 nedēļām (mediāna 63,7 nedēļas) pacientiem, kuri saņēma placebo. Seleksipaga iedarbība ilga līdz pat 4,2 gadiem.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Tālāk tabulā parādītas nevēlamās blakusparādības, kuras tika konstatētas pivotālā klīniskā pētījumā GRIPHON un pēcreģistrācijas uzraudzības periodā. Katrā orgānu sistēmas klasē (OSK) nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas pēc biežuma un norādītas nopietnības samazināšanās secībā. Biežums ir definēts kā ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$) un ļoti reti ($< 1/10\,000$).

Orgānu sistēmu klase	Ļoti bieži	Bieži	Retāk
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi		Anēmija* Samazināts hemoglobīna daudzums*	
Endokrīnās sistēmas traucējumi		Hipertireoze* Tireoīdstimulējošā hormona daudzuma samazināšanās	
Vielmaiņas un uztures traucējumi		Samazināta ēstgriba Ķermeņa masas samazināšanās	
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes*		
Sirds funkcijas traucējumi			Sinusa tahikardija*
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Pietvīkums*	Hipotensija*	
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Nazofaringīts (neinfekciozas izcelsmes)	Aizlikts deguns	
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Caureja* Vemšana* Slikta dūša*	Sāpes vēderā Dispepsija*	
Ādas un zemādas audu bojājumi		Izsitumi Nātrene Eritēma Angioedēma [†]	
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Sāpes žoklī* Mialģija* Artralģija* Sāpes ekstremitātēs*		

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā		Sāpes	
---	--	-------	--

* Skatīt sadaļu "Atsevišķu nevēlamu blakusparādību apraksts".

† Pēcregistrācijas periodā ir ziņots par angioedēmas gadījumiem, kuru latentais periods var būt ilgāks par 30 terapijas dienām.

Atsevišķu nevēlamu blakusparādību apraksts

Farmakoloģiskā ietekme, kas saistīta ar titrēšanu un uzturošo ārstēšanu

Bieži novērotās nevēlamās blakusparādības, kas saistītas ar seleksipaga darbības veidu, jo īpaši individualizētās devas titrēšanas laikā, ir parādītas tabulā tālāk.

Prostaciklīna izraisītām reakcijām līdzīgas saistītas nevēlamās blakusparādības	Titrēšana		Uzturoša ārstēšana	
	Seleksipags	Placebo	Seleksipags	Placebo
Galvassāpes	64%	28%	40%	20%
Caureja	36%	12%	30%	13%
Slikta dūša	29%	13%	20%	10%
Sāpes žoklī	26%	4%	21%	4%
Mialģija	15%	5%	9%	3%
Sāpes ekstremitātēs	14%	5%	13%	6%
Vemšana	14%	4%	8%	6%
Pietvīkums	11%	4%	10%	3%
Artralģija	7%	5%	9%	5%

Šāda ietekme parasti ir pārejoša vai pakļaujas simptomātiskai ārstēšanai. 7,5% pacientu, kuri lietoja seleksipagu, pārtrauca tā lietošanu šo nevēlamo blakusparādību dēļ. Aptuvenais smago nevēlamo blakusparādību rādītājs bija 2,3% seleksipaga grupā un 0,5% placebo grupā. Klīniskajā praksē tika novērots, ka kuņģa-zarnu trakta notikumi reaģēja uz zālēm pret caureju, pret vemšanu un pret sliktu dūšu un/vai zālēm, kas paredzētas funkcionāliem kuņģa-zarnu trakta traucējumiem. Ar sāpēm saistīti notikumi bieži tiek ārstēti ar pretsāpju zālēm (piemēram, paracetamolu).

Hemoglobīna daudzuma samazināšanās

3. fāzes ar placebo kontrolētā pētījumā pacientiem ar PAH vidējās absolūtās hemoglobīna līmeņa izmaiņas regulārajās vizītēs, salīdzinot ar sākotnējiem rādītājiem, bija diapazonā no -0,34 līdz -0,02 g/dl seleksipaga grupā, salīdzinot ar diapazonu no -0,05 līdz 0,25 g/dl placebo grupā. Salīdzinot ar sākotnējiem rādītājiem, hemoglobīna koncentrācijas pazemināšanās līdz mazāk nekā 10 g/dl tika ziņota 8,6% pacientu, kuri ārstēti ar seleksipagu, un 5,0% pacientu, kuri saņēma placebo.

Ar placebo kontrolētā 3. fāzes pētījumā pacientiem ar jaundiagnosticētu PAH trīskāršās terapijas (seleksipaga, macitentanā un tadalafila) grupā vidējais absolūtais hemoglobīna līmenis regulāro vizīšu laikā salīdzinājumā ar sākotnējo līmeni bija pazeminājies par 1,77–1,26 g/dl, bet dubultterapijas (placebo, macitentanā un tadalafila) grupā tas bija pazeminājies par 1,61–1,28 g/dl. Ziņots, ka hemoglobīna sākotnējā koncentrācija līdz tādai, kas mazāka par 10 g/dl, bija samazinājusies 19,0% trīskāršās terapijas grupas pacientu un 14,5% dubultterapijas grupas pacientu. Ziņots, ka trīskāršās terapijas grupā anēmija radās "ļoti bieži" (13,4% pacientu) salīdzinājumā ar "bieži" (8,3% pacientu) dubultterapijas grupā.

Vairogdziedzera funkcionālie testi

3. fāzes ar placebo kontrolētā pētījumā pacientiem ar PAH par hipertireozi tika ziņots 1,6% pacientu seleksipaga grupā, salīdzinot ar nevienu gadījumu placebo grupā (skatīt 4.4. apakšpunktu). Lielākajā daļā seleksipaga grupas vizīšu tika novērots tireoīdstimulējošā hormona mediānas samazinājums (līdz -0,3 MV/l no sākotnējās mediānas, kas bija 2,5 MV/l). Placebo grupā bija novērojamas nelielas mediānas vērtības izmaiņas. Nevienā grupā nebija trijodotironīna vai tiroksīna vidējās vērtības izmaiņas.

Sirds darbības ātruma palielināšanās

3. fāzes ar placebo kontrolētā pētījumā pacientiem ar PAH tika novērota pārejoša vidējā sirds darbības ātruma palielināšanās par 3–4 sitieniem minūtē 2–4 stundu laikā pēc devas. Sinusa tahikardija elektrokardiogrammā seleksipaga grupā tika novērota 11,3% pacientu, salīdzinot ar 8,8% placebo grupā (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Hipotensija

Ziņots, ka 3. fāzes ar placebo kontrolētā pētījumā, kurā piedalījās pacienti ar PAH, hipotensija radās 5,8% seleksipaga grupas pacientu salīdzinājumā ar 3,8% placebo grupas pacientu. Vidējās absolūtās sistoliskā asinsspiediena pārmaiņas regulāro vizīšu laikā salīdzinājumā ar sistolisko asinsspiedienu pētījuma sākumā bija no –2,0 līdz –1,5 mm Hg seleksipaga grupā un no –1,3 līdz 0,0 mm Hg placebo grupā, un vidējās absolūtās diastoliskā asinsspiediena pārmaiņas bija no –1,6 līdz –0,1 mm Hg seleksipaga grupā un no –1,1 līdz 0,3 mm Hg placebo grupā. Sistoliskā asinsspiediena pazemināšanās zem 90 mm Hg tika fiksēta 9,7% seleksipaga grupas pacientu un 6,7% placebo grupas pacientu.

Dispepsija

Ziņots, ka ar placebo kontrolētā 3. fāzes pētījumā pacientiem ar jaundiagnosticētu PAH trīskāršu terapiju (seleksipagu, macitentanu un tadalafilu) saņēmušiem pacientiem dispepsija radās “ļoti bieži” (16,8% pacientu), bet dubultterapiju (placebo, macitentanu un tadalafilu) saņēmušiem pacientiem tā radās “bieži” (8,3% pacientu).

Ilgtermiņa drošums

No 1156 pacientiem, kuri piedalījās pivotālajā pētījumā, 709 pacienti tika iekļauti ilgstošā atklātā pētījuma pagarinājumā (330 pacienti, kuri turpināja pētījumā GRIPHON uzsāktu seleksipaga lietošanu, un 379 pacienti, kuri pētījumā GRIPHON saņēma placebo un bija pārgājuši uz seleksipaga lietošanu). Ilgstoši novērojot ar seleksipagu ārstētos pacientus, kuru ārstēšanas ilguma mediāna bija 30,5 mēneši, bet ārstēšana nebija ilgāka par 103 mēnešiem, atklātās drošuma īpašības bija līdzīgas tām, kas tika novērotas iepriekš aprakstītajā pivotālajā pētījumā.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Tika ziņots par atsevišķiem gadījumiem, kuros notika pārdozēšana, pieaugušajiem lietojot līdz 3200 mikrogramiem. Vienīgās sekas, par kurām tika ziņots, bija viegla, pārejoša slikta dūša. Pārdozēšanas gadījumā pēc nepieciešamības jāveic atbalstoši pasākumi. Maz ticams, ka dialīze varētu būt efektīva, jo seleksipags un tā aktīvais metabolīts ir lielā mērā saistīts ar proteīniem.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: antitrombotiskie līdzekļi, trombocītu agregācijas inhibitori, izņemot heparīnu, ATĶ kods: B01AC27

Darbības mehānisms

Seleksipags ir selektīvs IP receptoru agonists, kas atšķiras no prostaciklīna un tā analogiem. Seleksipagu hidrolizē karboksilesterāzes, lai iegūtu tā aktīvo metabolītu, kas ir aptuveni 37 reizes spēcīgāks par seleksipagu. Seleksipags un tā aktīvais metabolīts ir augstas afinitātes IP receptoru

agonists, un tam ir augsta IP receptoru selektivitāte, salīdzinot ar citiem prostanoīdu receptoriem (EP₁–EP₄, DP, FP un TP). Selektivitāte pret EP₁, EP₃, FP un TP ir svarīga, jo tie ir labi aprakstīti kontraktilitātes receptori kuņģa-zarnu traktā un asinsvados. Selektivitāte pret EP₂, EP₄ un DP₁ ir svarīga, jo šie receptori mediē nomācošu ietekmi uz imūno sistēmu.

IP receptoru stimulēšana ar seleksipagu un tā aktīvo metabolītu izraisa asinsvadu paplašināšanos, kā arī antiproliferatīvu un antifibrotisku ietekmi. Seleksipags aizsargā no sirds un plaušu remodelācijas PAH modelī žurkām un izraisa proporcionālu plaušu un perifērā spiediena pazemināšanos, kas norāda, ka perifēro asinsvadu paplašināšana atspoguļo farmakodinamisko iedarbību uz plaušām. Seleksipags neizraisa ne IP receptoru desensibilizēšanu *in vitro*, ne tahifilaksi žurku modelī.

Farmakodinamiskā iedarbība

Sirds elektrofizioloģija

Vispusīgā QT pētījumā veseliem pieaugušiem indivīdiem atkārtotas 800 un 1600 mikrogramu seleksipaga devas divreiz dienā neietekmēja sirds repolarizāciju (QT_c intervālu) vai impulsu pārvadi (PR un QRS intervālus), un tām bija neliela sirdsdarbības ātrumu palielinoša ietekme (ar placebo, sākotnējo vērtību koriģēts sirdsdarbības ātruma pieaugums sasniedza 6–7 sitienus minūtē 1,5 līdz 3 h pēc 800 mikrogramu seleksipaga devas lietošanas un 9–10 sitienus minūtē tajos pašos laika punktos pēc 1600 mikrogramu seleksipaga devas lietošanas).

Koagulācijas faktori

1. un 2. fāzes pētījumos tika novērots neliels Villebranda faktora (vWF) plazmas līmeņa pazeminājums, lietojot seleksipagu; vWF vērtības saglabājās virs normāla diapazona apakšējās robežas.

Plaušu hemodinamika

2. fāzes dubultmaskētā, ar placebo kontrolētā klīniskā pētījumā tika novērtēti hemodinamikas mainīgie rādītāji pieaugušiem pacientiem ar PAH (PVO II–III funkcionālā klase) pēc 17 nedēļu ārstēšanas, vienlaicīgi saņemot ERA un/vai FDE-5 inhibitorus. Pacienti, kuriem seleksipags tika titrēts līdz individuāli panesamai devai (no 200 mikrogramiem divreiz dienā, palielinot devu līdz 800 mikrogramiem divreiz dienā; N = 33), panāca statistiski ticamu plaušu asinsvadu pretestības samazināšanu par vidēji 30,3% (95% ticamības intervāls [TI]: –44,7%, –12,2%; p = 0,0045) un kardiālā indeksa palielināšanos (ārstēšanas efekta vidējais) par 0,48 l/min/m² (95% TI: 0,13; 0,83), salīdzinot ar placebo (N = 10).

Klīniskā efektivitāte un drošums

Efektivitāte pieaugušiem pacientiem ar PAH pētījumā GRIPHON

Seleksipaga ietekme uz PAH progresēšanu tika pierādīta daudzcentru, ilgtermiņa (maksimālais iedarbības ilgums aptuveni 4,2 gadi), dubultmaskētā, ar placebo kontrolētā, paralēlu grupu, uz notikumiem balstītā 3. fāzes pētījumā GRIPHON 1156 pacientiem ar simptomātisku (PVO I–IV funkcionālā klase) PAH. Pacienti tika randomizēti, lai saņemtu vai nu placebo (N = 582), vai seleksipagu (N = 574) divreiz dienā. Deva ar nedēļas intervālu tika palielināta ar 200 mikrogramu soli, to lietojot divreiz dienā, lai noteiktu individualizētu uzturošo devu (200–1600 mikrogrami divreiz dienā).

Pētījuma primārais mērķa kritērijs bija laiks līdz pirmajam saslimstības gadījumam vai mirstības gadījumam līdz ārstēšanas beigām, kas tika definēts kā nāve (visi iemesli); vai hospitalizācija PAH dēļ; vai PAH progresēšana, kas izraisīja plaušu transplantācijas vai balona priekškambaru septostomijas nepieciešamību; vai parenterālas prostanoīdu terapijas uzsākšana; vai hroniska skābekļa terapija; vai citi notikumi saistībā ar slimības progresēšanu (pacienti, kuriem sākotnēji bija PVO II vai III funkcionālās klases stāvoklis), ko apstiprina 6 minūtēs noietā attāluma (6MWD) samazinājums, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli ($\geq 15\%$), un PVO funkcionālās klases pasliktināšanās vai (pacienti, kuriem sākotnēji bija PVO III vai IV funkcionālās klases stāvoklis) ko apstiprina 6MWD rezultāta samazinājums, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli ($\geq 15\%$), un nepieciešamība īstenot specifisku PAH papildu terapiju.

Visus notikumus apstiprināja neatkarīga novērtēšanas komiteja, kam bija maskēta informācija par piešķirto ārstēšanu.

Vidējais vecums bija 48,1 gads (vecuma diapazons 18–80 gadi), un lielākā daļa pacientu pārstāvēja baltos rasi (65,0%) un sievietes dzimumu (79,8%). 17,9% pacientu vecums bija ≥ 65 gadiem, un 1,1% vecums bija ≥ 75 gadiem. Sākumā aptuveni 1%, 46%, 53% un 1% pacientu atbilda attiecīgi PVO I, II, III un IV funkcionālajai klasei.

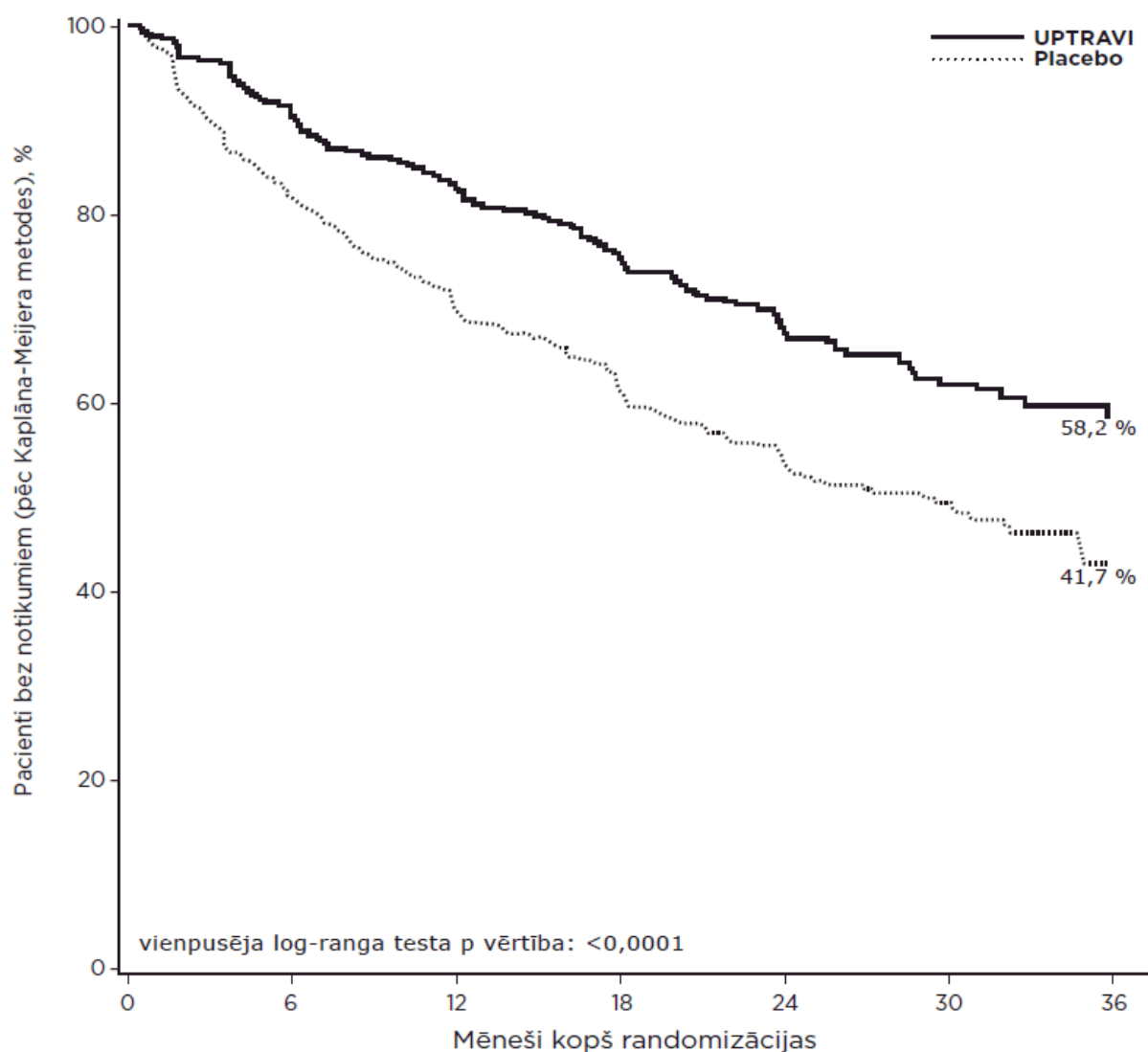
Pētījuma populācijā visbiežākā etioloģija bija idiopātiska vai pārmantota PAH (58%), kam sekoja PAH saistaudu sistēmas bojājumu dēļ (29%), PAH saistībā ar koriģētu vienkāršu iedzimtu sirdskaiti (10%) un citas etioloģijas PAH (zāles un toksīni [2%] un HIV [1%]).

Sākumā lielākā daļa iesaistīto pacientu (80%) tika ārstēti ar stabilu specifiskas PAH terapijas devu, kas bija vai nu ERA (15%), vai FDE-5 inhibitors (32%), vai abi — ERA un FDE-5 inhibitors (33%).

Dubultmaskētās ārstēšanas ilguma kopējā mediāna bija 63,7 nedēļas placebo grupai un 70,7 nedēļas seleksipaga grupai. 23% pacientu, kuri saņēma seleksipagu, sasniedza uzturošās devas diapazonā no 200 līdz 400 mikrogramiem, 31% sasniedza devas diapazonā no 600 līdz 1 000 mikrogramiem un 43% sasniedza devas diapazonā no 1 200 līdz 1600 mikrogramiem.

Ārstēšanas rezultātā ar seleksipaga devām no 200 līdz 1600 mikrogramiem divreiz dienā par 40% tika samazināts (riska attiecība [RA] 0,60; 99% TI: 0,46; 0,78; vienaspusēja *log-rank* p vērtība $< 0,0001$) saslimstības vai mirstības gadījumu biežums līdz 7 dienām pēc pēdējās devas, salīdzinot ar placebo (1. attēls). Seleksipaga labvēlīgā ietekme galvenokārt tika attiecināta uz hospitalizācijas PAH dēļ samazinājumu un citu ar slimības progresēšanu saistītu notikumu samazinājumu (1. tabula).

1. attēls. Pirmā saslimstības-mirstības notikuma rādītāji, pamatojoties uz aprēķiniem pēc Kaplāna-Meijera metodes



UPTRAVI pacienti:

pakļauti riskam	574	455	361	246	171	101	40
-----------------	-----	-----	-----	-----	-----	-----	----

Placebo pacienti:

pakļauti riskam	582	433	347	220	149	88	28
-----------------	-----	-----	-----	-----	-----	----	----

1. tabula. Iznākuma notikumu apkopojums

Mērķa kritēriji un statistika	Pacienti, kuriem bija notikums		Ārstēšanas salīdzinājums: seleksipags un placebo			
	Placebo (N = 582)	Seleksipags (N = 574)	Absolūtā riska samazinājums	Relatīvā riska samazinājums (99% TI)	RA (99% TI)	p vērtība
Saslimstības — mirstības notikums ^a	58,3%	41,8%	16,5%	40% (22%; 54%)	0,60 (0,46; 0,78)	< 0,0001
Hospitalizācija PAH dēļ ^b	109 (18,7%)	78 (13,6%)	5,1%	33% (2%; 54%)	0,67 (0,46; 0,98)	0,04
Slimības progresēšana ^b	100 (17,2%)	38 (6,6%)	10,6%	64% (41%; 78%)	0,36 (0,22; 0,59)	< 0,0001

i.v./s.c. prostanoīda lietošanas vai skābekļa terapijas uzsākšana^{b c} n (%)	15 (2,6%)	11 (1,9%)	0,7%	32% (-90%; 76%)	0,68 (0,24; 1,90)	0,53
Nāve līdz ĀB + 7 dienas^d n (%)	37 (6,4%)	46 (8,0%)	-1,7%	-17% (-107%; 34%)	1,17 (0,66; 2,07)	0,77
Nāve līdz pētījuma slēgšanai^d n (%)	105 (18,0%)	100 (17,4%)	0,6%	3% (-39%; 32%)	0,97 (0,68; 1,39)	0,42

TI = ticamības intervāls; ĀB = ārstēšanas beigas; RA = riska attiecība; i.v. = intravenozi; PAH = plaušu arteriālā hipertensija; s.c. = zemādas.

^a Pacientu procentuālā daļa, kuriem bija notikums 36 mēnešos = $100 \times (1 - \text{aprēķins pēc Kaplāna-Meijera metodes})$; riska attiecība novērtēta, izmantojot Koksas proporcionālā riska modeli; nestratificēta vienaspusēja *log-rank* p vērtība.

^b Pacientu procentuālā daļa, kuriem notikums bija kā primārais mērķa kritērijs līdz ārstēšanas beigām + 7 dienām; riska attiecība novērtēta, izmantojot Ālena Johansena metodi; divpusēja p vērtība, izmantojot Greja testu.

^c Ietver plaušu transplantācijas vai priekškambaru septostomijas nepieciešamību (1 pacients, kurš lietoja seleksipagu, un 2 pacienti, kuri lietoja placebo).

^d Pacientu procentuālā daļa, kuriem bija notikums līdz ārstēšanas beigām + 7 dienas vai līdz pētījuma slēgšanai; riska attiecība novērtēta, izmantojot Koksas proporcionālā riska modeli; nestratificēta vienaspusēja *log-rank* p vērtība.

Skaitliskais nāves gadījumu pieaugums līdz ārstēšanas beigām + 7 dienas, bet ne līdz pētījuma noslēgumam, tika izpētīts sīkāk, izmantojot matemātisko modelēšanu, kas parādīja, ka nāves gadījumu nesaskaņa atbilst uzskatam par neitrālu ietekmi uz PAH izraisītu mirstību un samazinātu neletālo notikumu skaitu.

Salīdzinot ar placebo, novērotā seleksipaga ietekme uz primāro mērķa kritēriju pie individualizētajām uzturošajām devām bija konsekventa, ko parāda riska attiecība trīs iepriekš definētās kategorijās (0,60, lietojot 200–400 mikrogramus divreiz dienā, 0,53, lietojot 600–1000 mikrogramus divreiz dienā, un 0,64, lietojot 1200–1600 mikrogramus divreiz dienā), kas bija saskaņā ar kopējo ārstēšanas efektu (0,60).

Seleksipaga ietekme uz primāro mērķa kritēriju bija konsekventa visās apakšgrupās pēc vecuma, dzimuma, rases, etioloģijas, ģeogrāfiskā reģiona, PVO funkcionālās klases, kā arī monoterapijas vai kombinācijas ar ERA vai FDE-5 inhibitoru, vai trīskāršas kombinācijas ar ERA un FDE-5 inhibitoru.

Laiks līdz nāvei, kas saistīta ar PAH, vai hospitalizācijai PAH dēļ tika novērtēts kā sekundārais mērķa kritērijs. Šī mērķa kritērija notikumu risks tika samazināts par 30% pacientiem, kuri saņēma seleksipagu, salīdzinot ar tiem, kuri saņēma placebo (RA 0,70; 99% TI: 0,50; 0,98; vienaspusējs *log-rank* p = 0,0031). To pacientu procentuālais daudzums, kuriem bija notikums 36 mēnešos, bija 28,9% un 41,3% attiecīgi seleksipaga un placebo grupās, ar absolūtā riska samazinājumu 12,4%.

To pacientu skaits, kuriem kā pirmais notikums bija nāve PAH dēļ vai hospitalizācija PAH dēļ līdz ārstēšanas beigām, bija 102 (17,8%) seleksipaga grupā un 137 (23,5%) placebo grupā. Mērķa kritērijs, ko veidoja nāve PAH dēļ, tika novērots 16 (2,8%) pacientiem, kuri lietoja seleksipagu, un 14 (2,4%) pacientiem, kuri lietoja placebo. Hospitalizācija PAH dēļ tika novērota 86 (15,0%) pacientiem seleksipaga grupā un 123 (21,1%) pacientiem placebo grupā. Seleksipags samazināja hospitalizācijas PAH dēļ risku kā pirmo iznākuma gadījumu, salīdzinot ar placebo (RA 0,67; 99% TI: 0,46; 0,98; vienaspusējs *log-rank* p = 0,04).

Kopējais visu iemeslu nāves gadījumu skaits līdz pētījuma slēgšanai bija 100 (17,4%) gadījumi seleksipaga grupā un 105 (18,0%) gadījumi placebo grupā (RA 0,97; 99% TI: 0,68; 1,39). Kopējais nāves gadījumu skaits PAH dēļ līdz pētījuma slēgšanai bija 70 (12,2%) gadījumi seleksipaga grupā un 83 (14,3%) gadījumi placebo grupā.

Simptomātiski mērķa kritēriji

Kā sekundārais mērķa kritērijs tika novērtēta fiziskās slodzes izturība. 6MWD mediānas vērtība sākumā bija 376 m (diapazons: 90–482 m) un 369 m (diapazons: 50–515 m) attiecīgi pacientiem, kuri lietoja seleksipagu un placebo. Ārstēšanas ar seleksipagu rezultātā tika novērota ar placebo koriģēta ietekme uz mediānu, un testā 6MWD minimālais mērījums bija 12 m 26. nedēļā (t.i., aptuveni 12 h pēc devas) (99% TI: 1, 24 m; vienaspusēja p vērtība = 0,0027). Pacientiem, kuri līdztekus nesaņēma specifisku PAH terapiju, ar placebo koriģētās ārstēšanas ietekmes minimālais mērījums bija 34 m (99% TI: 10, 63 m).

Pētījumā GRIPHON pacientu apakšgrupā tika novērtēta dzīves kvalitāte, izmantojot Kembridžas plaušu hipertensijas iznākumu pārskata (*Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review-CAMPHOR*) aptauju. No sākuma līdz 26. nedēļai nebija būtiskas ārstēšanas ietekmes.

Ilgtermiņa dati par PAH

Pivotālajā pētījumā (GRIPHON) iekļautie pacienti bija piemēroti iekļaušanai ilgstošajā atklātajā pētījuma pagarinājumā. Pētījumā GRIPHON ar seleksipagu tika ārstēti pavisam 574 pacienti, un no šiem pacientiem 330 turpināja ārstēties ar seleksipagu atklātā pētījuma pagarinājuma laikā. Pacientu novērošanas ilguma mediāna bija 4,5 gadi, un seleksipaga iedarbības ilguma mediāna bija 3 gadi. Novērošanas laikā 28,4% pacientu seleksipaga terapijas shēma tika papildināta ar vismaz vēl vienām PAH ārstēšanai paredzētām zālēm, tomēr vairums jeb 86,3% no visiem 574 pacientiem tika ārstēti, nepapildinot shēmu ne ar kādām citām PAH ārstēšanai paredzētām zālēm. Saskaņā ar dzīvildzes analīzi pēc Kaplana-Meijera metodes pētījuma GRIPHON laikā un ilgtermiņa pagarinājuma 1., 2., 3., 5. un 7. gadā dzīvi bija attiecīgi 92%, 85%, 71% un 63% no šiem 574 pacientiem. No 273 pacientiem, kuri saskaņā ar PVO klasifikāciju pivotālā pētījuma sākumā piederēja pie 2. funkcionālās klases, pēc 1, 2, 5 un 7 gadiem dzīvi bija attiecīgi 97%, 91%, 80% un 70% pacientu, un no 294 pacientiem, kuri pētījuma sākumā saskaņā ar PVO klasifikāciju piederēja pie 3. funkcionālās klases, šajā laikā bija dzīvi attiecīgi 88%, 80%, 62% un 56% pacientu. Ņemot vērā to, ka papildu zāļu lietošana PAH ārstēšanai tika uzsākta nelielai daļai pacientu, un ka pētījuma pagarinājuma laikā nebija kontroles grupas, pēc šiem datiem seleksipaga radīto ieguvumu attiecībā uz dzīvildzi nav iespējams apstiprināt.

Trīskārša kombinēta sākumterapija ar seleksipagu, macitentanu un tadalafilu pacientiem ar jaundiagnosticētu PAH

Dubultmaskētā, ar placebo kontrolētā pētījumā 247 pacienti ar jaundiagnosticētu PAH tika randomizēti, lai novērtētu trīskāršas seleksipaga, macitentanā un tadalafila (n = 123) sākumterapijas efektivitāti salīdzinājumā ar dubultas placebo, macitentanā un tadalafila (n = 124) sākumterapijas efektivitāti.

Statistiski nozīmīgas abu grupu atšķirības, vērtējot pēc primārā mērķa kritērija jeb plaušu asinsvadu pretestības (PAP) pārmaiņām 26. nedēļā, netika novērotas, tomēr abās terapijas grupās tika novērota pacientu sākotnējā stāvokļa uzlabošanās (PAP relatīvā samazināšanās par 54% trīskāršās seleksipaga, macitentanā un tadalafila sākumterapijas grupā salīdzinājumā ar 52% dubultās placebo, macitentanā un tadalafila sākumterapijas grupā).

Novērošanas laikā, kura ilguma mediāna bija divi gadi, nomira četri (3,4%) trīskāršās terapijas un 12 (9,4%) dubultterapijas grupas pacienti.

Pediatriskā populācija

Efektivitāti un drošumu raksturojošie starprezultāti par pediatriskajiem pacientiem ar PAH (pētījuma SALTO rezultāti)

Efektivitāte un drošums ≥ 2 līdz < 18 gadus veciem pacientiem ar PAH aprakstošā veidā ir vērtēts randomizētā dubultmaskētā, ar placebo kontrolētā daudzcentru 3. fāzes pētījumā SALTO, kurā piedalījās paralēlas grupas. Pavisam 138 pacienti attiecībā 1:1 tika randomizēti seleksipaga (n = 69) vai placebo (n = 69) saņemšanai divas reizes dienā. Pamatojoties uz ķermeņa masas kategoriju un zāļu

panesamību, 100, 150 vai 200 mikrogramu seleksipaga devas tika pakāpeniski palielinātas līdz 800, 1200 vai 1600 mikrogramiem divas reizes dienā (skatīt 5.2. apakšpunktu). Starpanalīze notika tad, kad 92 pacienti bija sasnieguši ārstēšanas 24. nedēļas beigas.

Pētījuma primārais mērķa kritērijs bija laiks līdz pirmajam Klīnisko notikumu komitejas (*CEC*, *Clinical Events Committee*) apstiprinātajam slimības progresēšanas gadījumam ne vēlāk kā septiņas dienas pēc pēdējās pētāmo zāļu devas saņemšanas. Sekundārie un pētnieciskie mērķa kritēriji bija zāļu drošums un panesamība, izmaiņas *6MWD* testa rezultātos, PVO definētās FK pārmaiņas un izmaiņas datos par smadzeņu nātrijurētiskā peptīda N-terminālā prohormona (NT-proBNP) limeni, ehokardiogrāfijas rezultāti, fiziskā aktivitāte un dzīves kvalitāti raksturojošie rādītāji.

Kopumā ārstēšanas ilguma mediāna bija 50 nedēļas un aptuveni 50 % pacientu sasniedza 12 mēnešus ilgu ārstēšanu. Vairumam (55,8 %) pacientu bija idiopātiska PAH, 74,6 % pacientu saņēma kombinētu fona terapiju un 76,8 % pacientu atbilda PVO definētajai 2. FK. Dalībnieku vidējais vecums bija 11,8 gadi (vecumā no 3–18 gadiem).

Ir ziņots, ka *CEC* apstiprināti slimības progresēšanas gadījumi bijuši 16 (23,2 %) seleksipaga grupas pacientiem un 11 (15,9 %) placebo grupas pacientiem.

Ziņoto nevēlamo blakusparādību raksturs atbilda zināmajām seleksipaga drošuma īpašībām (tās galvenokārt ir raksturojamas kā līdzīgas tām, ko izraisa prostaciklīni, skatīt 4.8. apakšpunktu) un paredzamajiem notikumiem PAH slimnieku populācijā, tostarp ar PAH progresēšanu saistītajām nevēlamajām blakusparādībām. Titrēšanas periodā par nevēlamo blakusparādību vemšanu tika ziņots biežāk (19 pacientiem (27,5 %) seleksipaga grupā un 5 pacientiem (7,2 %) placebo grupā) nekā pieaugušo populācijā (skatīt 4.8. apakšpunktu). PAH progresēšana bija visbiežāk ziņotā nopietnā nevēlamā blakusparādība astoņiem (11,6 %) seleksipaga grupas pacientiem salīdzinājumā ar četriem (5,8 %) placebo grupas pacientiem. Kopējais visu iemeslu izraisītas nāves gadījumu skaits bija septiņi (10,1 %) seleksipaga grupā un pieci (7,2 %) placebo grupā, no kuriem pieci (7,2 %) un trīs (4,3 %) bija attiecīgi seleksipaga terapijas un placebo lietošanas laikā. Visi nāves gadījumi, izņemot vienu, bija saistīti ar PAH.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Seleksipaga un tā aktīvā metabolīta farmakokinētika galvenokārt ir pētīta veseliem indivīdiem. Seleksipaga un tā aktīvā metabolīta farmakokinētika pēc vienas un vairāku devu lietošanas bija proporcionāla devai līdz vienai 800 mikrogramu devai un vairākām 1800 mikrogramu devām divreiz dienā. Pēc vairāku devu lietošanas seleksipaga un aktīvā metabolīta stabilas koncentrācijas apstākļi tika sasniegti 3 dienās. Pēc vairāku devu lietošanas nenotika ne sākotnējā savienojuma, ne aktīvā metabolīta uzkrāšanās plazmā.

Veseliem indivīdiem iedarbības variabilitāte dažādiem indivīdiem (laukums zem līknes dozēšanas intervālā) līdzsvara koncentrācijā bija attiecīgi 43% un 39% seleksipagam un aktīvajam metabolītam. Iedarbības variabilitāte vienam indivīdam bija attiecīgi 24% un 19% seleksipagam un aktīvajam metabolītam.

Seleksipaga un aktīvā metabolīta iedarbība līdzsvara koncentrācijā PAH pacientiem un veseliem indivīdiem bija līdzīga. Seleksipaga un aktīvā metabolīta farmakokinētiku PAH pacientiem neietekmēja slimības smaguma pakāpe, un tā neizmainījās laika gaitā.

Uzsūkšanās

Seleksipags strauji uzsūcas, un karboksilesterāzes to hidrolizē līdz aktīvajam metabolītam.

Maksimālā novērotā seleksipaga un tā aktīvā metabolīta plazmas koncentrācija pēc iekšķīgas lietošanas tiek attiecīgi sasniegta pēc 1–3 h un 3–4 h.

Seleksipaga absolūtā biopieejamība cilvēkiem ir aptuveni 49%. Tas, visticamāk, ir saistīts ar seleksipaga pirmā loka efektu, jo aktīvā metabolīta koncentrācija plazmā pēc vienādu iekšķīgu un intravenozu devu lietošanas ir līdzīga.

Uztura klātbūtnē seleksipaga iedarbība pēc vienas 400 mikrogramu devas palielinājās par 10% baltās rases indivīdiem un samazinājās par 15% japāņu indivīdiem, bet aktīvā metabolīta iedarbība samazinājās par 27% (baltās rases indivīdiem) un 12% (japāņu indivīdiem). Vairāk indivīdu ziņoja par nevēlamām blakusparādībām pēc lietošanas tukšā dūšā, salīdzinot ar lietošanu pēc ēšanas.

Izkliede

Seleksipags un tā aktīvais metabolīts ir lielā mērā saistīts ar plazmas proteīniem (aptuveni 99% kopumā un tādā pašā apmērā ar albumīnu un alfa-1 skābo glikoproteīnu). Seleksipaga izkaldes tilpums stabilā stāvoklī ir 11,7 l.

Biotransformācija

Karboksilesterāzes aknās un zarnās hidrolizē seleksipagu par tā aktīvo metabolītu. Oksidatīvā metabolisma ceļā ar katalizatoriem CYP2C8 (galvenokārt) un CYP3A4 (mazākā mērā) tiek panākta hidroksilētu un dealkilētu produktu veidošanās. UGT1A3 un UGT2B7 ir iesaistīti aktīvā metabolīta glikuronidācijā. Izņemot aktīvo metabolītu, neviens no cirkulējošajiem metabolītiem cilvēka plazmā nepārsniedz 3% no kopējā ar zālēm saistītā materiāla. Gan veseliem indivīdiem, gan PAH slimniekiem pēc zāļu iekšķīgas lietošanas aktīvā metabolīta iedarbība stabilā stāvoklī ir aptuveni 3–4 reizes lielāka nekā sākotnējam savienojumam.

Eliminācija

Seleksipaga eliminācija galvenokārt notiek, izmantojot metabolismu ar vidējo terminālo eliminācijas pusperiodu 0,8–2,5 h. Aktīvā metabolīta eliminācijas pusperiods ir 6,2–13,5 h. Kopējais seleksipaga klīrenss no organisma ir 17,9 l/h. Veseliem indivīdiem izvadīšana bija pabeigta 5 dienu laikā pēc zāļu lietošanas un galvenokārt notika ar fecēm (aptverot 93% no lietotās devas) salīdzinājumā ar 12% urīnā.

Īpašas populācijas

Veseliem indivīdiem un PAH pacientiem netika novērota klīniski nozīmīga ietekme uz seleksipaga un tā aktīvā metabolīta farmakokinētiku saistībā ar dzimumu, rasi, vecumu vai ķermeņa masu.

Pediatriskā populācija

Seleksipaga farmakokinētika to ≥ 2 līdz < 18 gadus vecu pediatrisko pacientu organismā, kuriem bija PAH, ir vērtēta atklātā 2. fāzes pētījumā AC-065A203 ar vienu grupu ($n = 62$) un pētījumā SALTO ($n = 36$) (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Pediatriskajiem pacientiem ar ķermeņa masu ≥ 9 kg līdz < 25 kg ordinētā seleksipaga sākumdeva bija 100 mikrogramu divas reizes dienā, pediatriskajiem pacientiem ar ķermeņa masu ≥ 25 kg līdz < 50 kg tā bija 150 mikrogramu divas reizes dienā un pediatriskajiem pacientiem ar ķermeņa masu ≥ 50 kg tā bija 200 mikrogramu divas reizes dienā. Šīs devas tika pakāpeniski palielinātas līdz maksimālajai individuāli panesamajai devai, bet ne vairāk kā 800 mikrogramiem divas reizes dienā pacientiem ar ķermeņa masu ≥ 9 kg līdz < 25 kg, 1200 mikrogramiem divas reizes dienā pacientiem ar ķermeņa masu ≥ 25 kg līdz < 50 kg un 1600 mikrogramiem divas reizes dienā pacientiem ar ķermeņa masu ≥ 50 kg. Izmantotā ķermeņa masai pielāgotā devu shēma izraisīja kombinētu seleksipaga un tā aktīvā metabolīta iedarbību, kas līdzīga tai, kas novērota pieaugušiem pacientiem.

Nieru darbības traucējumi

1,4–1,7 reizu palielināta seleksipaga un tā aktīvā metabolīta iedarbība (maksimālā koncentrācija plazmā un laukums zem plazmas koncentrācijas un laika līknes) tika novērota indivīdiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²).

Aknu darbības traucējumi

Indivīdiem ar viegliem (A klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) vai vidēji smagiem (B klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) aknu darbības traucējumiem seleksipaga iedarbība bija attiecīgi 2 un 4 reizes lielāka, salīdzinot ar veselīgiem indivīdiem. Aktīvā metabolīta iedarbība palika gandrīz nemainīga indivīdiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem un dubultojās indivīdiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem. Tikai diviem indivīdiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) tika lietotas seleksipaga devas. Seleksipaga un tā aktīvā metabolīta iedarbība šiem diviem indivīdiem bija līdzīga kā indivīdiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (B klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas).

Pamatojoties uz pētījumā par iedarbību uz indivīdiem ar aknu darbības traucējumiem iegūto datu modelēšanu un simulāciju, seleksipaga iedarbība stabilā stāvoklī indivīdiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (B klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) ar vienreiz dienā lietotu zāļu režīmu tiek prognozēta aptuveni 2 reizes lielāka nekā veselīgiem indivīdiem ar divreiz dienā lietotu zāļu režīmu. Aktīvā metabolīta iedarbība stabilā stāvoklī šiem pacientiem ar vienreiz dienā lietotu zāļu režīmu tiek prognozēta līdzīga kā veselīgiem indivīdiem ar divreiz dienā lietotu zāļu režīmu. Indivīdiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) stabilā stāvoklī bija līdzīga prognozēta iedarbība kā indivīdiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem ar vienreiz dienā lietotu zāļu režīmu.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Atkārtotu devu toksicitātes pētījumos ar grauzējiem spēcīga asinsspiediena krišanās pārspīlētas farmakoloģijas rezultātā izraisīja pārejošas klīniskās pazīmes un samazināja uztura uzņemšanu un ķermeņa masas pieaugumu. Pieaugušiem un juveniliem suņiem pēc ārstēšanas ar seleksipagu zarnas un kauli/kaulu smadzenes tika identificētas kā galvenie mērķa orgāni. Juveniliem suņiem tika novērota aizkavēta augšstilba un/vai lielā apakšstilba kaula epifīzes augšanas plātnīšu slēgšanās. Netika noteikts līmenis, kurā netika novērotas nevēlamas blakusparādības. Juveniliem suņiem sporādiski tika novērota invaginācija, kas saistīta ar prostaciklīnu iedarbību uz zarnu motilitāti. Drošuma robežas, kas pieņemtas aktīvā metabolīta IP receptoru potencei, bija 2 reizes lielākas (pamatojoties uz kopējo iedarbību) salīdzinājumā ar terapeitisko iedarbību cilvēkam. Peļu vai žurku toksicitātes pētījumos nebija šo atراžu. Tā kā suņiem ir no sugas atkarīga nosliece uz invaginācijas veidošanos, šī atrade tiek uzskatīta par nebūtisku pieaugušiem cilvēkiem.

Tiek uzskatīts, ka pētījumos ar suņiem palielināta kaulu pārkaulošanās un saistītās kaulu smadzeņu izmaiņas notiek suņu EP₄ receptoru aktivizēšanas dēļ. Tā kā cilvēku EP₄ receptorus seleksipags vai tā aktīvais metabolīts neaktivizē, šī ietekme ir atkarīga no sugas un tādēļ nav būtiska cilvēkiem.

Seleksipags un tā aktīvais metabolīts nav genotoksisks, pamatojoties uz kopējiem pierādījumiem veiktajos genotoksicitātes pētījumos.

Divu gadu kancerogenitātes pētījumos seleksipags izraisīja palielinātu vairogdziedzera adenomu gadījumu skaitu pelēm un Leidiga šūnu adenomu skaitu žurkām. Šie mehānismi ir specifiski grauzējiem. Tīklenes arteriolu līkumainība tika konstatēta tikai žurkām pēc 2 gadu ārstēšanas. Tiek uzskatīts, ka mehāniski šādu ietekmi izraisa asinsvadu paplašināšana dzīves garumā un līdz ar to izmaiņas asins hemodinamikā. Seleksipaga papildu histopatoloģiskie konstatējumi tika novēroti tikai pie iedarbības, kas ievērojami pārsniedza maksimālo iedarbību cilvēkam, norādot uz tās maznozīmīgumu cilvēkiem.

Žurkām veiktā fertilitātes pētījumā tika novērota meklēšanās ciklu pagarināšanās, kā rezultātā pieauga dienu skaits līdz pārošanās brīdim pie iedarbības, kas 173 reizes pārsniedza terapeitisko iedarbību

(pamatojoties uz kopējo iedarbību), un līmenis, kurā netika novērotas blakusparādības, bija 30 reižu augstāks par terapeitisko iedarbību. Citādi fertilitātes parametri netika ietekmēti.

Seleksipags žurkām un trušiem nebija teratogēns (iedarbības robežas 13 reizes pārsniedza terapeitisko iedarbību seleksipagam un 43 reizes aktīvajam metabolītam, pamatojoties uz kopējo iedarbību). Drošuma robežas iespējamai ar IP receptoriem saistītai ietekmei uz reprodukciju bija 20 fertilitātei, un 5 un 1 (pamatojoties uz brīvu iedarbību) embriofetālai attīstībai žurkām un attiecīgi trušiem, adaptējot pēc receptoru potences atšķirībām. Žurku pre-/postnatālās attīstības pētījumā seleksipags neizraisīja ietekmi uz mātišu un mazuļu reproduktīvo funkciju.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Mannīts (E421)

Kukurūzas ciete

Mazaizvietota hidroksipropilceluloze

Hidroksipropilceluloze

Magnija stearāts

Apvalks

Uptravi 100 mikrogramu apvalkotā tablete

Hipromeloze (E464)

Propilēnglikols (E1520)

Titāna dioksīds (E171)

Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

Melnais dzelzs oksīds (E172)

Karnaubas vasks

Talks

Uptravi 200 mikrogramu apvalkotā tablete

Hipromeloze (E464)

Propilēnglikols (E1520)

Titāna dioksīds (E171)

Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

Karnaubas vasks

Uptravi 400 mikrogramu apvalkotā tablete

Hipromeloze (E464)

Propilēnglikols (E1520)

Titāna dioksīds (E171)

Sarkanais dzelzs oksīds (E172)

Karnaubas vasks

Uptravi 600 mikrogramu apvalkotā tablete

Hipromeloze (E464)

Propilēnglikols (E1520)

Titāna dioksīds (E171)

Sarkanais dzelzs oksīds (E172)

Melnais dzelzs oksīds (E172)

Karnaubas vasks

Uptravi 800 mikrogramu apvalkotā tablete

Hipromeloze (E464)

Propilēnglikols (E1520)

Titāna dioksīds (E171)
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)
Melnais dzelzs oksīds (E172)
Karnaubas vasks

Uptravi 1 000 mikrogramu apvalkotā tablete

Hipromeloze (E464)
Propilēnglikols (E1520)
Titāna dioksīds (E171)
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)
Karnaubas vasks

Uptravi 1 200 mikrogramu apvalkotā tablete

Hipromeloze (E464)
Propilēnglikols (E1520)
Titāna dioksīds (E171)
Melnais dzelzs oksīds (E172)
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)
Karnaubas vasks

Uptravi 1 400 mikrogramu apvalkotā tablete

Hipromeloze (E464)
Propilēnglikols (E1520)
Titāna dioksīds (E171)
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)
Karnaubas vasks

Uptravi 1 600 mikrogramu apvalkotā tablete

Hipromeloze (E464)
Propilēnglikols (E1520)
Titāna dioksīds (E171)
Melnais dzelzs oksīds (E172)
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)
Karnaubas vasks

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Blisteris: 4 gadi.

Neatvērta pudele: 2 gadi. Pēc pudeles pirmās atvēršanas: 5 mēneši vai līdz derīguma termiņa beigām (atkarībā no tā, kas iestājas pirmais).

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Uptravi 100 mikrogramu apvalkotās tabletes

Augsta blīvuma polietilēna (ABPE) pudele ar noskrūvējamu, bērniem nenoņemamu vāciņu, 1 g silīcija oksīda desikanta kapsulu vāciņā un pievalcētu oderi.

Kastītes ar 60 apvalkotām tabletēm (pudeles).

Kastītes ar 140 apvalkotām tabletēm (titrēšanas iepakojums, pudeles).

Uptravi 200 mikrogramu apvalkotās tabletes.

Poliamīda/alumīnija/ABPE/PE ar iestrādātu mitrumu uzsūcošu vielu/ABPE blisteris noslēgts ar alumīnija foliju.

Katrā blisterī ir 10 apvalkoto tablešu.

Kastītes ar 10 vai 60 apvalkotām tabletēm (pa 1 vai 6 blisteriem).

Kastītes ar 60 vai 140 apvalkotām tabletēm (titrēšanas iepakojumi, pa 6 vai 14 blisteriem).

Uptravi 400 mikrogramu, 600 mikrogramu, 800 mikrogramu, 1 000 mikrogramu, 1 200 mikrogramu, 1 400 mikrogramu un 1 600 mikrogramu apvalkotās tabletes

Poliamīda/alumīnija/ABPE/PE ar iestrādātu mitrumu uzsūcošu vielu/ABPE blisteris, kas noslēgts ar alumīnija foliju.

Katrā blisterī ir 10 apvalkoto tablešu.

Kastītes ar 60 apvalkotām tabletēm (6 blisteri).

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2016. gada 12. maijs

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2020. gada 14. decembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Beļģija

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu PSUR iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (EURD sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

• Papildu riska mazināšanas pasākumi

Pirms Uptravi izplatīšanas katrā dalībvalstī reģistrācijas apliecības īpašniekam ar valsts kompetento iestādi jānosaka kontrolētas piekļuves sistēmas komponenti un formāts.

Kontrolētās piekļuves sistēma ir vērsta uz to, lai varētu vieglāk identificēt zāļu parakstītājus, sniegt tiem atbilstošu informāciju par drošu un efektīvu Uptravi lietošanu, un nodrošināt tos ar riska mazināšanas līdzekļiem, jo īpaši attiecībā uz iespējamo zāļu lietošanas kļūdu risku. Kontrolētās piekļuves sistēmai jāietver trīs galvenie principi, kas būs iekļauti katrā sistēmā visās dalībvalstīs. Tie ir:

- visu Uptravi parakstītāju saraksta izveidošana un uzturēšana;
- komplektu izplatīšana visiem identificētajiem parakstītājiem, lai mazinātu zāļu lietošanas kļūdu risku;
- komplektu nonākšanas līdz parakstītājiem pārbaude.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jānodrošina, lai katrā dalībvalstī, kurā Uptravi ir pieejams tirdzniecībā, visi veselības aprūpes speciālisti, kuriem paredzēts parakstīt un/vai izsniegt Uptravi, ir nodrošināti ar ārsta komplektu, kura sastāvā ietilpst:

- Uptravi zāļu apraksts;
- pavadvēstule veselības aprūpes speciālistam;
- titrēšanas ceļvedis(-eži) veselības aprūpes speciālistam uz laminētas A4 lapas;
- titrēšanas ceļvedis(-eži) pacientam;
- lietošanas instrukcija pacientam.

Pavadvēstulē veselības aprūpes speciālistam jāizskaidro, ka izglītojošo materiālu mērķis ir mazināt tādu zāļu lietošanas kļūdu risku, kas saistītas ar vairāku tablešu un devu stiprumu pieejamību, un tajā jāsniedz ārsta komplekta komponentu saraksts.

Seleksipaga 100 mikrogramu un 200 mikrogramu sākuma devu titrēšanas ceļveži veselības aprūpes speciālistam uz laminētas A4 lapas ir paredzēti, lai mazinātu zāļu lietošanas kļūdu risku Uptravi terapijas uzsākšanas titrēšanas fāzē, un tiem jāsaturs šādi galvenie elementi:

- dozēšanas un titrēšanas koncepcija;
- informācija par pāreju uz uzturošo devu (titrēšanas fāze);
- informācija par paredzamām nevēlamām blakusparādībām un to novēršanu titrēšanas fāzē;
- pamudinājums un aicinājums veselības aprūpes speciālistiem sniegt skaidrus norādījumus pacientiem pirmajā apmeklējumā un uzņemties atbildību sazināties ar pacientiem zāļu titrēšanas fāzē, tādējādi veicinot informācijas apmaiņu starp veselības aprūpes speciālistiem un pacientiem (nepieciešamība sazināties un telefona zvanu ieplānošana).

Ir pieejami pacientam paredzēti seleksipaga devu titrēšanas ceļveži 100 mikrogramu un 200 mikrogramu sākuma devām. Veselības aprūpes speciālistiem jāizmanto pacientam paredzētais titrēšanas ceļvedis diskusijā ar pacientu, un tam jāsaturs šādi galvenie elementi:

- titrēšanas ceļvedis veselības aprūpes speciālistam vienkāršā valodā uz laminētas A4 lapas;
- dienasgrāmata, lai atvieglotu Uptravi lietošanu un kalpotu kā atgādinājums pacientiem (piemēram, sazināties ar ārstu) un kā vieta, kur dokumentēt tablešu lietošanu;
- informācija par drošu un efektīvu Uptravi lietošanu vienkāršā valodā.

Pacientam paredzētais titrēšanas ceļvedis, kas atbilst pacienta seleksipaga 100 mikrogramu vai 200 mikrogramu sākuma devām, kopā ar lietošanas instrukciju jāizsniedz pacientam pēc demonstrēšanas. Pacienti saņems titrēšanas ceļvedi un lietošanas instrukciju savos Uptravi titrēšanas iepakojumos.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE — TITRĒŠANAS IEPAKOJUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Uptravi 100 mikrogramu apvalkotās tabletes
selexipagum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 100 mikrogramus seleksipaga.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

Titrešanas iepakojums
140 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Nesadalīt un nesasmalcināt.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju un titrēšanas ceļvedi.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP
Izlietot 5 mēnešu laikā pēc pirmās atvēršanas.

Atvēršanas datums:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/15/1083/013

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Uptravi 100 mikrogrami

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Uptravi 100 mikrogramu apvalkotās tabletes
selexipagum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 100 mikrogramus seleksipaga.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

60 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Nesadalīt un nesasmalcināt.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP
Izlietot 5 mēnešu laikā pēc pirmās atvēršanas.

Atvēršanas datums:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/15/1083/012

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Uptravi 100 mikrogrami

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

PUDELES ETIĶETE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Uptravi 100 mikrogramu apvalkotās tabletes
selexipagum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 100 mikrogramus seleksipaga.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

60 apvalkotās tabletes

140 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Nesadalīt un nesasmalcināt.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

Izlietot 5 mēnešu laikā pēc pirmās atvēršanas.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE — TITRĒŠANAS IEPAKOJUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Uptravi 200 mikrogramu apvalkotās tabletes
selexipagum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 200 mikrogramus seleksipaga.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

Titrešanas iepakojums
60 apvalkotās tabletes
140 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Nesadalīt un nesasmalcināt.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju un titrēšanas ceļvedi.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Uptravi 200 mikrogrami

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Uptravi 200 mikrogramu apvalkotās tabletes
Uptravi 400 mikrogramu apvalkotās tabletes
Uptravi 600 mikrogramu apvalkotās tabletes
Uptravi 800 mikrogramu apvalkotās tabletes
Uptravi 1 000 mikrogramu apvalkotās tabletes
Uptravi 1 200 mikrogramu apvalkotās tabletes
Uptravi 1 400 mikrogramu apvalkotās tabletes
Uptravi 1 600 mikrogramu apvalkotās tabletes
selexipagum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 200 mikrogramus seleksipaga.
Katra apvalkotā tablete satur 400 mikrogramus seleksipaga.
Katra apvalkotā tablete satur 600 mikrogramus seleksipaga.
Katra apvalkotā tablete satur 800 mikrogramus seleksipaga.
Katra apvalkotā tablete satur 1 000 mikrogramus seleksipaga.
Katra apvalkotā tablete satur 1 200 mikrogramus seleksipaga.
Katra apvalkotā tablete satur 1 400 mikrogramus seleksipaga.
Katra apvalkotā tablete satur 1 600 mikrogramus seleksipaga.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

10 apvalkotās tabletes
60 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Nesadalīt un nesasmalcināt.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Uptravi 200 mikrogrami
Uptravi 400 mikrogrami
Uptravi 600 mikrogrami
Uptravi 800 mikrogrami
Uptravi 1 000 mikrogrami

Uptravi 1 200 mikrogrami
Uptravi 1 400 mikrogrami
Uptravi 1 600 mikrogrami

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS
--

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERI

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Uptravi 200 mikrogramu tabletes
Uptravi 400 mikrogramu tabletes
Uptravi 600 mikrogramu tabletes
Uptravi 800 mikrogramu tabletes
Uptravi 1 000 mikrogramu tabletes
Uptravi 1 200 mikrogramu tabletes
Uptravi 1 400 mikrogramu tabletes
Uptravi 1 600 mikrogramu tabletes
selexipagum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Janssen-Cilag Int

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Uptravi 100 mikrogramu apvalkotās tabletes
Uptravi 200 mikrogramu apvalkotās tabletes
Uptravi 400 mikrogramu apvalkotās tabletes
Uptravi 600 mikrogramu apvalkotās tabletes
Uptravi 800 mikrogramu apvalkotās tabletes
Uptravi 1 000 mikrogramu apvalkotās tabletes
Uptravi 1 200 mikrogramu apvalkotās tabletes
Uptravi 1 400 mikrogramu apvalkotās tabletes
Uptravi 1 600 mikrogramu apvalkotās tabletes
selexipagum

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā (skatīt 4. punktu).

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Uptravi un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Uptravi lietošanas
3. Kā lietot Uptravi
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Uptravi
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Uptravi un kādam nolūkam tās lieto

Uptravi ir zāles, kas satur aktīvo vielu seleksipagu. Tās iedarbojas uz asinsvadiem līdzīgi dabiskajai vielai „prostaciklīnam”, atslābinot un paplašinot tos.

Uptravi tiek lietots plaušu arteriālās hipertensijas (PAH) ilgstošai ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kuru stāvokli nevar pietiekami kontrolēt ar cita veida PAH ārstēšanas līdzekļiem, kas pazīstami kā endotelīna receptoru antagonisti un 5. tipa fosfodiesterāzes inhibitori. Ja pacients šīs zāles nevar lietot, Uptravi var lietot vienu pašu.

PAH ir augsts asinsspiediens asinsvados, kas nogādā asinis no sirds uz plaušām (plaušu artērijas). Cilvēkiem ar PAH šīs artērijas ir sašaurinātas, tāpēc sirdij ir smagāk jāstrādā, lai sūknētu caur tām asinis. Tas cilvēkiem var izraisīt nogurumu, reiboni, elpas trūkumu vai citus simptomus.

Iedarbojoties līdzīgā veidā kā dabiskā viela prostaciklīns, šīs zāles paplašina plaušu artērijas un samazina to cietību. Tas sirdij atvieglo asiņu sūknēšanu caur plaušu artērijām. Uptravi pazemina spiedienu plaušu artērijās, atvieglo PAH simptomus un palēnina PAH slimības progresēšanu.

2. Kas Jums jāzina pirms Uptravi lietošanas

Nelietojiet Uptravi šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret seleksipagu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir sirdsdarbības traucējumi, piemēram:
 - slikta asins plūsma uz sirds muskuļiem (smaga koronārā sirds slimība vai nestabila stenokardija); simptomi var ietvert sāpes krūtīs;
 - sirdslēkme pēdējo 6 mēnešu laikā;

- vāja sirds (dekompensēta sirds mazspēja), kas netiek stingri medicīniski novērota;
- stipri neregulārs sirdsdarbības ritms;
- sirds vārstuļu bojājums (iedzimts vai iegūts), kas izraisa vāju sirdsdarbību (nav saistīts ar plaušu hipertensiju);
- ja pēdējo 3 mēnešu laikā Jums ir bijis insults vai kāds cits notikums, kas samazina asins piegādi galvas smadzenēm (piemēram, pārejoša išēmiska lēkme);
- ja Jūs lietojat gemfibrozilu (zāles, ko lieto taukvielu [lipīdu] līmeņa pazemināšanai asinīs).

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Uptravi lietošanas konsultējieties ar PAH ārstējošo ārstu vai medmāsu, ja:

- Jūs lietojat zāles pret augstu asinsspiedienu;
- Jums ir zems asinsspiediens, kas saistīts ar tādiem simptomiem kā reibonis;
- Jums nesen ir bijis ievērojams asins zudums vai šķidruma zudums, piemēram, smaga caureja vai vemšana;
- Jums ir vairogdziedzera darbības traucējumi;
- Jums ir smagi nieru darbības traucējumi vai Jums tiek veikta dialīze;
- Jums pašlaik ir vai agrāk ir bijuši smagi aknu darbības traucējumi.

Ja novērojat kādu no iepriekš norādītajām pazīmēm vai Jūsu veselības stāvoklis mainās, **nekavējoties pastāstiet ārstam.**

Bērni un pusaudži

Nedodiet šīs zāles par 18 gadiem jaunākiem bērniem.

Gados vecāki pacienti

Pieredze par Uptravi lietošanu par 75 gadiem vecākiem pacientiem ir ierobežota. Šajā vecuma grupā Uptravi jālieto piesardzīgi.

Citas zāles un Uptravi

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Citu zāļu lietošana var ietekmēt Uptravi darbību.

Konsultējieties ar PAH ārstējošo ārstu vai medmāsu, ja lietojat kādas no tālāk minētajām zālēm:

- gemfibrozils (zāles, ko lieto taukvielu [lipīdu] līmeņa pazemināšanai asinīs);
- klopidoģrels (zāles, ko lieto, lai novērstu asins recekļu veidošanos vainagartēriju slimības gadījumā);
- deferaziroks (zāles, ko lieto, lai samazinātu dzelzs daudzumu asinīs);
- teriflunomīds (zāles, ko lieto recidivējoši remitējošas multiplās sklerozes ārstēšanai);
- karbamazepīns (zāles, ko lieto atsevišķu epilepsijas veidu un nervu sāpju ārstēšanai, vai lai kontrolētu nopietnus garastāvokļa traucējumus, kad citas zāles nepalīdz);
- fenitoīns (zāles, ko lieto epilepsijas ārstēšanai);
- valproiskābe (zāles, ko lieto epilepsijas ārstēšanai);
- probenecīds (zāles, ko lieto podagras ārstēšanai);
- flukonazols, rifampicīns vai rifapentīns (antibiotiski līdzekļi, ko lieto infekciju ārstēšanai).

Grūtniecība un barošana ar krūti

Uptravi nav ieteicams lietot grūtniecības un barošanas ar krūti laikā. Ja esat sievietē, kurai var būt bērni, Uptravi lietošanas laikā Jums ir jāizmanto efektīva kontracepcijas metode. Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Uptravi var izraisīt blakusparādības, piemēram, galvassāpes un zemu asinsspiedienu (skatīt 4. punktu), kas var ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus; arī slimības simptomi var vājināt Jūsu spēju vadīt transportlīdzekli.

3. Kā lietot Uptravi

Uptravi drīkst parakstīt tikai ārsts, kuram ir pieredze PAH ārstēšanā. Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Šaubu vai jautājumu gadījumā vaicājiēt ārstam.

Pastāstiet ārstam, ja Jums rodas blakusparādības, jo ārsts Jums var ieteikt izmainīt Jūsu lietoto Uptravi devu.

Pastāstiet ārstam, ja Jums ir aknu darbības traucējumi vai arī Jūs lietojat citas zāles, jo ārsts Jums var ieteikt lietot mazāku Uptravi devu divas reizes dienā vai lietot to tikai vienreiz dienā.

Ja Jums ir slikta redze vai jebkāda veida aklums, palūdziet citas personas palīdzību, kad lietojat Uptravi tīrēšanas (procesa, kad pakāpeniski tiek palielināta deva) laikā.

Jums piemērotās devas atrašana

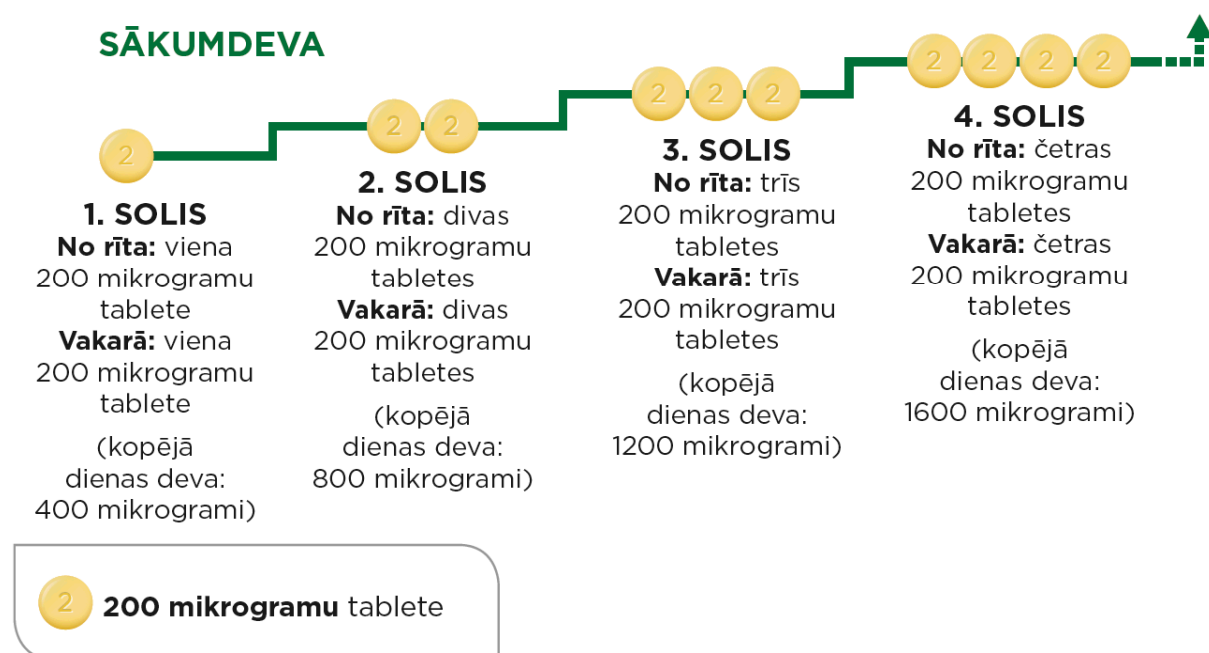
Ja ārsts paraksta 200 mikrogramu tabletes

Ārstēšanas sākumā lielākā daļa pacientu lietos 200 mikrogramu tableti **no rīta un vēl vienu 200 mikrogramu tableti vakarā, aptuveni ar 12 stundu starplaiku**. Ieteicams ārstēšanu uzsākt vakarā. Ārsts sniegs norādījumus pakāpeniski palielināt devu. To dēvē par tīrēšanu. Tā ļauj organismam pielāgoties jaunajām zālēm. Tīrēšanas mērķis ir sasniegt vispiemērotāko devu. Tā būs lielākā Jūsu panesamā deva. Maksimālā deva var būt 1600 mikrogrami no rīta un vakarā.

Pirmais tablešu iepakojums, ko saņemsiet, satur gaiši dzeltenas 200 mikrogramu tabletes. Ārsts pastāstīs, ka deva jāpalielina pakāpeniski pa soļiem, parasti katru nedēļu, tomēr intervāls starp devu palielināšanu var būt ilgāks.

Ar katru soli Jūs pievienosiet vienu 200 mikrogramu tableti rīta devai un vēl vienu 200 mikrogramu tableti vakara devai. **Ieteicams palielināto devu pirmo reizi lietot vakarā**. Tālāk shēmā parādīts tablešu skaits, kas jālieto **katru rītu un vakaru** pirmo 4 tīrēšanas soļu laikā.

Katrs dozēšanas solis ilgst apmēram 1 nedēļu

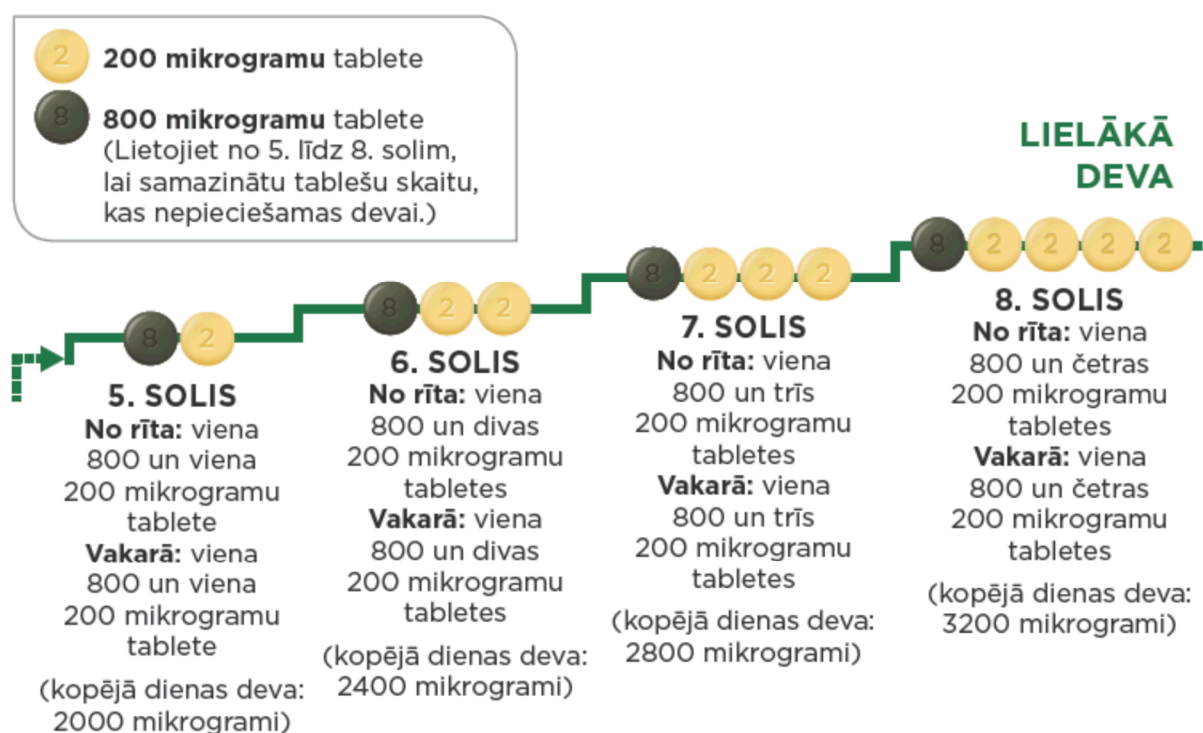


Ja ārsts norāda, ka jāturpina palielināt devu, katrā jaunā titrēšanas solī Jūs pievienosiet vienu 200 mikrogramu tableti rīta devai un vienu 200 mikrogramu tableti vakara devai. Ieteicams palielināto deva pirmo reizi lietot vakarā.

Ja ārsts liek vēl palielināt devu un izpildīt 5. titrēšanas soli, to var darīt, lietojot vienu zaļu 800 mikrogramu tableti un vienu gaiši dzeltenu 200 mikrogramu tableti no rīta un vienu 800 mikrogramu tableti un vienu 200 mikrogramu tableti vakarā.

Uptravi maksimālā deva ir 1600 mikrogrami no rīta un 1600 mikrogrami vakarā. Tomēr ne visi pacienti sasniegs šo devu, jo dažādiem pacientiem nepieciešamas dažādas devas.

Tālāk shēmā parādīts tablešu skaits, kas jālieto **katru rītu** un **vakaru** katrā titrēšanas solī, sākot no 5. soļa.



Ja ārsts paraksta 100 mikrogramu tabletes

Ja Jūsu aknas nedarbojas pareizi vai arī Jūs lietojat noteiktas zāles, ārsts kā sākotnējo devu var parakstīt 100 mikrogramu tabletes.

Uzsākot terapiju, Jūs lietosiet **vienu 100 mikrogramu tableti no rīta un vienu 100 mikrogramu tableti vakarā ar apmēram 12 stundu starplaiku**. Terapiju ieteicams sākt vakarā. Ārsts sniegs norādījumus pakāpeniski palielināt devu. To dēvē par titrēšanu. Tā ļauj organismam pielāgoties jaunajām zālēm. Titrēšanas mērķis ir sasniegt vispiemērotāko devu. Tā būs lielākā Jūsu panesamā deva. Maksimālā deva var būt 800 mikrogrami no rīta un vakarā.

Ārsts Jums liks palielināt devu pakāpeniski, parasti katru nedēļu, taču starplaiks starp palielināšanas reizēm var būt garāks.

Ar katru soli Jūs pievienosiet vienu 100 mikrogramu tableti rīta devai un vienu 100 mikrogramu tableti vakara devai. **Ieteicams palielināto devu pirmo reizi lietot vakarā.** Norādījumus devas palielināšanai skatīt titrēšanas iepakojumā iekļautajā titrēšanas ceļvedī pacientam.

Izstāstiet ārstam, ja pārtraucāt lietot vai, iespējams, pārtrauksiet lietot jebkādas zāles, jo, iespējams, būs jāpielāgo seleksipaga deva.

Ja ārsts norādīs, ka jāturpina palielināt devu, Jūsu ar katru soli pievienosiet vienu 100 mikrogramu tableti rīta devai un vienu 100 mikrogramu tableti vakara devai. Ieteicams palielināto devu pirmo reizi lietot vakarā.

Ja ārsts devu liek palielināt vairāk par 400 mikrogramiem, to var izdarīt, lietojot vienu sarkanu 400 mikrogramu tableti un vienu gaiši dzeltenu 100 mikrogramu tableti no rīta un vienu 400 mikrogramu tableti un vienu 100 mikrogramu tableti vakarā. Norādījumus devas palielināšanai skatīt titrēšanas iepakojumā iekļautajā titrēšanas ceļvedī pacientam.

Ja devu palielina, lietojot 100 mikrogramu tabletes, Uptravi maksimālā deva ir 800 mikrogramu no rīta un 800 mikrogramu vakarā. Tomēr ne visi pacienti sasniegs šo devu, jo dažādiem pacientiem nepieciešamas dažādas devas.

Titrēšanas ceļveža izmantošana titrēšanas laikā

Jūs saņemsiet titrēšanas iepakojumu, kurā būs norādījumi par titrēšanu un lietošanas instrukcija pacientiem. Titrēšanas ceļvedī sniegta informācija par titrēšanas procesu un tajā Jūs varat pierakstīt katrā dienā lietoto tablešu skaitu.

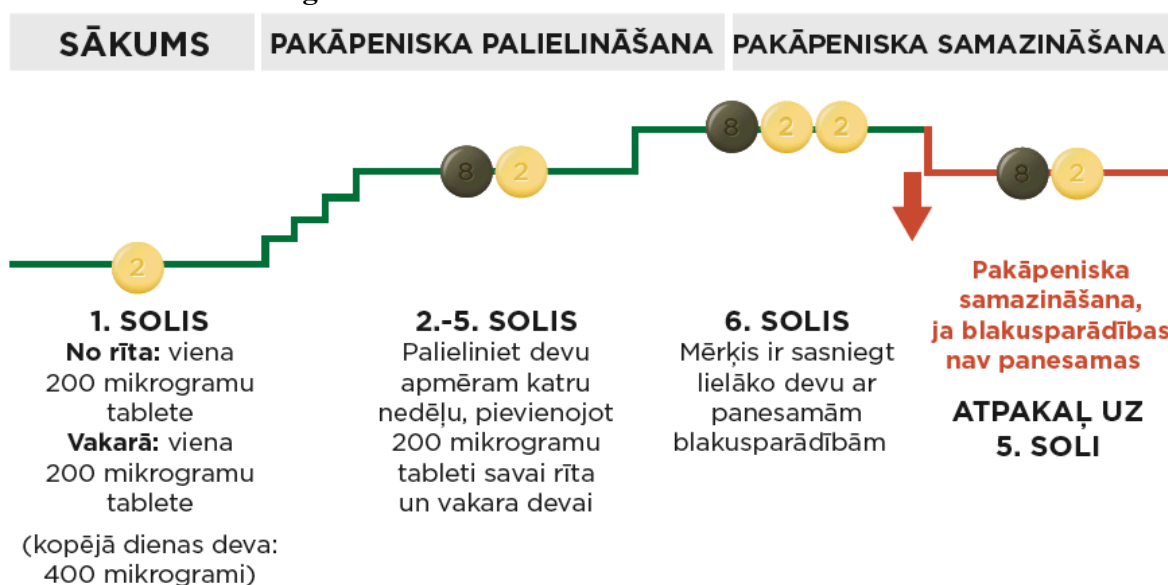
Atcerieties savā titrēšanas dienasgrāmatā pierakstīt katrā dienā lietoto tablešu skaitu. Parasti titrēšanas soļi ilgst aptuveni 1 nedēļu. Ja ārsts sniedz norādījumus katru titrēšanas soli pagarināt ilgāk par 1 nedēļu, dienasgrāmatā ir papildu lapas, lai Jūs varētu tam sekot līdzi. **Atcerieties, ka titrēšanas laikā Jums regulāri jāsažinās ar PAH ārstējošo ārstu vai medmāsu.**

Devas samazināšana blakusparādību dēļ

Titrēšanas laikā var rasties blakusparādības, piemēram, galvassāpes, caureja, nelabums (slikta dūša), vemšana, sāpes žoklī, sāpes muskuļos, sāpes kājās, sāpes locītavās vai sejas piesarkums (skatīt 4. punktu). Ja šīs blakusparādības ir grūti panesamas, konsultējieties ar ārstu, kā tās novērst vai ārstēt. Ir pieejama ārstēšana, kas var atvieglot blakusparādības. Piemēram, tādi pretsāpju līdzekļi kā paracetamols, kas var palīdzēt ārstēt sāpes un galvassāpes.

Ja blakusparādības nevar izārstēt vai tās pakāpeniski neizzūd, lietojot attiecīgo devu, ārsts devu var pielāgot, samazinot gaiši dzeltenu tablešu skaitu, ko lietojāt, -par vienu mazāk no rīta, un par vienu mazāk vakarā. Tālāk shēmā parādīta devas samazināšana. Dariet to tikai tad, ja ārsts ir sniedzis šādus norādījumus.

Titrēšana ar 200 mikrogramu tabletēm



Ja titrēšanā tiek izmantotas 100 mikrogramu tabletes, norādījumus devas samazināšanai skatīt titrēšanas iepakojumā iekļautajā titrēšanas ceļvedī pacientam.

Ja pēc devas samazināšanas blakusparādības var novērst, ārsts var nolemt, ka Jums jāturpina lietot šādu devu. Lūdzu, plašāku informāciju skatīt tālāk punktā „Uzturošā deva”.

Uzturošā deva

Lielākā Jūsu panesamā deva titrēšanas laikā kļūs par uzturošo devu. Uzturošā deva ir tā deva, kura jāturpina lietot regulāri.

Uzturošai devai ārsts parakstīs piemērota(-u) stipruma(-u) zāles vienā tabletē. **Tas var Jums sniegt iespēju lietot vienu tableti no rīta un vienu tableti vakarā, nevis vairākas tabletes katrā lietošanas reizē.**

Pilnīgu Uptravi tablešu aprakstu, kurā ietvertas krāsas un uzdrukas, lūdzu, skatīt šīs instrukcijas 6. punktā.

Ja nepieciešams, laika gaitā ārsts var pielāgot uzturošo devu.

Ja jebkurā brīdī, kad jau ilgstošu laiku lietojat to pašu devu, Jums rodas blakusparādības, kuras Jums nav panesamas, vai blakusparādības, kas ietekmē Jūsu parastās ikdienas aktivitātes, sazinieties ar ārstu, jo, iespējams, deva būs jāsamazina. Iespējams, ārsts Jums izrakstīs mazāku devu. Lūdzu, atcerieties, ka neizlietotās tabletes ir jāiznīcina (skatīt 5. punktu).

Lietojiet Uptravi vienreiz no rīta un vienreiz vakarā ar aptuveni 12 stundu intervālu.

Lietojiet tabletes maltīšu laikā, tādējādi uzlabojot zāļu panesamību. Tabletes apvalks nodrošina aizsardzību. Norijiet tabletes veselas, uzdzerot glāzi ūdens. Nesadaliet un nesmalciniet tabletes.

Ja esat lietojis Uptravi vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis vairāk tablešu nekā Jums ir bijis noteikts, konsultējieties ar ārstu.

Ja esat aizmirsis lietot Uptravi

Ja esat aizmirsis lietot Uptravi, lietojiet devu, tiklīdz atceraties, un pēc tam turpiniet lietot tabletes parastajā laikā. Ja ir gandrīz jau pienācis nākamās devas laiks (ir palikušas 6 stundas vai mazāk pirms parastā devas lietošanas laika), aizmirstā deva ir jāizlaiž un zāles ir jāturpina lietot parastajā laikā. **Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto tableti.**

Ja pārtraucat lietot Uptravi

Pēkšņa ārstēšanas ar Uptravi pārtraukšana var pastiprināt simptomus. Nepārtrauciet Uptravi lietošanu, ja vien ārsts nav norādījis to darīt. Ārsts var norādīt pakāpeniski samazināt devu pirms pilnīgas pārtraukšanas.

Ja jebkādu iemeslu dēļ esat pārtraucis lietot Uptravi vairāk nekā 3 secīgas dienas (ja esat izlaidis 3 rīta un 3 vakara devas vai arī 6 vai vairāk devas pēc kārtas), **nekavējoties sazinieties ar ārstu, jo deva var būt jāpielāgo, lai izvairītos no blakusparādībām.** Ārsts var izlemt atsākt ārstēšanu ar mazāku devu, pakāpeniski to palielinot līdz iepriekšējai uzturošajai devai.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Blakusparādības var būt ne tikai titrēšanas periodā, kad deva tiek palielināta, bet arī vēlāk, kad ilgstoši esat lietojis to pašu devu.

Ja Jums ir pietūkusi seja, lūpas, mute, mēle vai rīkle, kas var izraisīt apgrūtinātu rīšanu vai elpošanu (angioedēma), Jums ir nekavējoties jāsazinās ar ārstu.

Ja Jums ir kāda no šādām blakusparādībām: galvassāpes, caureja, nelabums (slikta dūša), vemšana, sāpes žoklī, sāpes muskuļos, sāpes kājās, sāpes locītavās vai sejas piesarkums un tā nav panesama vai nav izārstējama, Jums ir jāsazinās ar ārstu, jo, iespējams, lietotā deva Jums ir pārāk liela un tā var būt jāsamazina.

Ļoti biežas blakusparādības (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

- Galvassāpes.
- Pietvīkums (sejas piesarkums).
- Slikta dūša un vemšana.
- Caureja.
- Sāpes žoklī, sāpes muskuļos, sāpes locītavās, sāpes kājās.
- Nazofaringīts (aizlikts deguns).

Biežas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- Anēmija (mazs sarkano asins šūnu skaits).
- Hipertireoze (pārāk aktīvs vairogdziedzeris).
- Mazāka ēstgriba.
- Ķermeņa masas samazinājums.
- Hipotensija (zems asinsspiediens).
- Sāpes vēderā un/vai gremošanas traucējumi.
- Sāpes.
- Izmaiņas dažu asins analīžu rezultātos, tai skaitā tajās, kurās noteikts asins šūnu skaits un vairogdziedzera darbība.
- Izsitumi, tai skaitā nātrene, var izraisīt dedzinošu vai durstošu sajūtu un ādas apsārtumu.
- Angioedēma un tās simptomi, kā aprakstīts šīs sadaļas sākumā.

Retākas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem)

- Paātrināta sirds darbība.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot **V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju**. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Uptravi

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot Uptravi pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes, blistera vai pudeles etiķetes pēc „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Izlietojiet Uptravi 100 mikrogramu apvalkotās tabletes 5 mēnešu laikā pēc pirmās atvēršanas vai līdz derīguma termiņa beigām (atkārībā no tā, kas iestājas pirmais).

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicāji farmaceutam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Uptravi satur

Aktīvā viela ir seleksipags.

Uptravi 100 mikrogramu apvalkotās tabletes satur 100 mikrogramus seleksipaga.

Uptravi 200 mikrogramu apvalkotās tabletes satur 200 mikrogramus seleksipaga.

Uptravi 400 mikrogramu apvalkotās tabletes satur 400 mikrogramus seleksipaga.

Uptravi 600 mikrogramu apvalkotās tabletes satur 600 mikrogramus seleksipaga.

Uptravi 800 mikrogramu apvalkotās tabletes satur 800 mikrogramus seleksipaga.

Uptravi 1 000 mikrogramu apvalkotās tabletes satur 1 000 mikrogramus seleksipaga.

Uptravi 1 200 mikrogramu apvalkotās tabletes satur 1 200 mikrogramus seleksipaga.

Uptravi 1 400 mikrogramu apvalkotās tabletes satur 1 400 mikrogramus seleksipaga.

Uptravi 1 600 mikrogramu apvalkotās tabletes satur 1 600 mikrogramus seleksipaga.

Citas sastāvdaļas:

Tabletes kodols

Mannīts (E421)

Kukurūzas ciete

Mazaizvietota hidroksipropilceluloze

Hidroksipropilceluloze

Magnija stearāts

Apvalks

Hipromeloze (E464)

Propilēnglikols (E1520)

Titāna dioksīds (E171)

Dzelzs oksīdi (E172)

Karnaubas vasks

Uptravi 100 mikrogramu apvalkotās tabletes satur dzelteno dzelzs oksīdu, melno dzelzs oksīdu (E172) un talku.

Uptravi 200 mikrogramu apvalkotās tabletes satur dzelteno dzelzs oksīdu (E172).

Uptravi 400 mikrogramu apvalkotās tabletes satur sarkano dzelzs oksīdu (E172).

Uptravi 600 mikrogramu apvalkotās tabletes satur sarkano dzelzs oksīdu un melno dzelzs oksīdu (E172).

Uptravi 800 mikrogramu apvalkotās tabletes satur dzelteno dzelzs oksīdu un melno dzelzs oksīdu (E172).

Uptravi 1 000 mikrogramu apvalkotās tabletes satur sarkano dzelzs oksīdu un dzelteno dzelzs oksīdu (E172).

Uptravi 1 200 mikrogramu apvalkotās tabletes satur melno dzelzs oksīdu un sarkano dzelzs oksīdu (E172).

Uptravi 1 400 mikrogramu apvalkotās tabletes satur dzelteno dzelzs oksīdu (E172).

Uptravi 1 600 mikrogramu apvalkotās tabletes satur melno dzelzs oksīdu, sarkano dzelzs oksīdu un dzelteno dzelzs oksīdu (E172).

Uptravi ārējais izskats un iepakojums

Uptravi 100 mikrogramu apvalkotās tabletes: apaļas, gaiši dzeltenas, apvalkotas 3,0 mm diametra tabletes, kurām vienā pusē ir uzraksts "1".

Uptravi 200 mikrogramu apvalkotās tabletes: apaļas, gaiši dzeltenas, apvalkotas 7,3 mm diametra tabletes, kurām vienā pusē ir uzraksts "2".

Uptravi 400 mikrogramu apvalkotās tabletes: apaļas, sarkanas, apvalkotas 7,3 mm diametra tabletes, kurām vienā pusē ir uzraksts "4".

Uptravi 600 mikrogramu apvalkotās tabletes: apaļas, gaiši violetas, apvalkotas 7,3 mm diametra tabletes, kurām vienā pusē ir uzraksts “6”.

Uptravi 800 mikrogramu apvalkotās tabletes: apaļas, zaļas, apvalkotas 7,3 mm diametra tabletes, kurām vienā pusē ir uzraksts “8”.

Uptravi 1 000 mikrogramu apvalkotās tabletes: apaļas, oranžas, apvalkotas 7,3 mm diametra tabletes, kurām vienā pusē ir uzraksts “10”.

Uptravi 1 200 mikrogramu apvalkotās tabletes: apaļas, tumši violetas, apvalkotas 7,3 mm diametra tabletes, kurām vienā pusē ir uzraksts “12”.

Uptravi 1 400 mikrogramu apvalkotās tabletes: apaļas, tumši dzeltenas, apvalkotas 7,3 mm diametra tabletes, kurām vienā pusē ir uzraksts “14”.

Uptravi 1 600 mikrogramu apvalkotās tabletes: apaļas, brūnas, apvalkotas 7,3 mm diametra tabletes, kurām vienā pusē ir uzraksts “16”.

Uptravi 100 mikrogramu apvalkotās tabletes tiek piedāvātas pudelēs pa 60 vai 140 tabletēm (titrēšanas iepakojumi).

Uptravi 200 mikrogramu apvalkotās tabletes tiek piedāvātas blisteru iepakojumos pa 10 vai 60 tabletēm un 60 vai 140 tabletēm (titrēšanas iepakojumi).

Uptravi 400 mikrogramu, 600 mikrogramu, 800 mikrogramu, 1 000 mikrogramu, 1 200 mikrogramu, 1 400 mikrogramu un 1 600 mikrogramu apvalkotās tabletes tiek piedāvātas blisteru iepakojumos pa 60 tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

Janssen-Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Beļģija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

Beigi/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.

Tel: +420 227 012 227

Danmark

Janssen-Cilag A/S

Tlf.: +45 4594 8282

jacdk@its.jnj.com

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH

Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955

jancil@its.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal

Tel: +372 617 7410

ee@its.jnj.com

ΕλλάδαJanssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη
Α.Ε.Β.Ε.

Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.

Tel: +34 91 722 81 00

contacto@its.jnj.com

France

Janssen-Cilag

Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03

medisource@its.jnj.com

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.

Tel: +385 1 6610 700

jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC

Tel: 1 800 709 122

medinfo@its.jnj.com

Ísland

Janssen-Cilag AB

c/o Vistor ehf.

Sími: +354 535 7000

janssen@vistor.is

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.

Tel.: +36 1 884 2858

janssenhu@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD

Tel: +356 2397 6000

Nederland

Janssen-Cilag B.V.

Tel: +31 76 711 1111

janssen@jacnl.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS

Tlf: +47 24 12 65 00

jacno@its.jnj.com

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH

Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.

Tel: +351 214 368 600

România

Johnson & Johnson România SRL

Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.

Tel: +386 1 401 18 00

JNJ-SI-safety@its.jnj.com

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.

Tel: +421 232 408 400

Italia

Janssen-Cilag SpA

Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1

janssenita@its.jnj.com

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy

Puh/Tel: +358 207 531 300

jacfi@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ

Τηλ: +357 22 207 700

Sverige

Janssen-Cilag AB

Tfn: +46 8 626 50 00

jacse@its.jnj.com

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā

Tel: +371 678 93561

lv@its.jnj.com

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:
<https://www.ema.europa.eu>.

1. lpp.

Uptravi 200 mikrogramu apvalkotās tabletes
seleksipags

Titrēšanas ceļvedis

Ārstēšanas ar Uptravi uzsākšana

Lūdzu, izlasiet pievienoto lietošanas instrukciju ar informāciju pacientam pirms uzsākat ārstēšanos. Pastāstiet ārstam, ja Jums rodas blakusparādības, jo ārsts Jums var ieteikt izmainīt Jūsu lietoto Uptravi devu. Pastāstiet ārstam, ja lietojat citas zāles, jo ārsts Jums var ieteikt lietot Uptravi tikai vienreiz dienā.

2. lpp.

Saturs

Kā lietot Uptravi?	4
Kā palielināt devu?	6
Kādi ir titrēšanas soļi?	8
Kad deva ir jāsamazina?	10
Devas samazināšana	12

3. lpp.

Kad esat pārgājis uz uzturošo devu	14
Ja esat aizmirsis lietot Uptravi	16
Ja pārtraucat lietot Uptravi	17
Titrēšanas dienasgrāmata	18

4. lpp.

Kā lietot Uptravi?

Uptravi ir zāles, kuras lieto katru rītu un vakaru, lai ārstētu plaušu arteriālu hipertensiju, ko dēvē arī par PAH.

Uptravi sākuma deva ir 200 mikrogrami **vienreiz no rīta un vienreiz vakarā.**

Uptravi pirmo reizi jālieto vakarā.

Katra deva jālieto, uzdzerot glāzi ūdens, vēlams maltītes laikā.

5. lpp.

Ārstēšanai ar Uptravi ir 2 fāzes:

Titrēšana

Dažās pirmajās nedēļās Jūs sadarbosieties ar ārstu, lai atrastu Jums piemēroto Uptravi devu. Ārsts var Jums likt palielināt sākuma devu uz lielāku Uptravi devu. Ārsts var Jums likt samazināt devu uz mazāku devu. Šo procesu dēvē par titrēšanu. Tā ļauj Jūsu organismam pakāpeniski pielāgoties zālēm.

Uzturoša ārstēšana

Kad ārsts ir noteicis Jums piemēroto devu, šo devu Jūs lietosiet regulāri. Tā tiek dēvēta par uzturošo devu.

6. lpp.

Kā palielināt devu?

Jūs sāksiet lietot zāles ar 200 mikrogramu devu no rīta un vakarā un pēc konsultēšanās ar ārstu vai medmāsu palielināsit devu līdz nākamajam titrēšanas solim.

Palielinātā deva pirmo reizi jālieto vakarā. Katrs titrēšanas solis parasti ilgst apmēram 1 nedēļu. Var paiet vairākas nedēļas, līdz tiks noteikta Jums piemērotā deva.

Mērķis ir sasniegt vispiemērotāko devu Jūsu ārstēšanai.

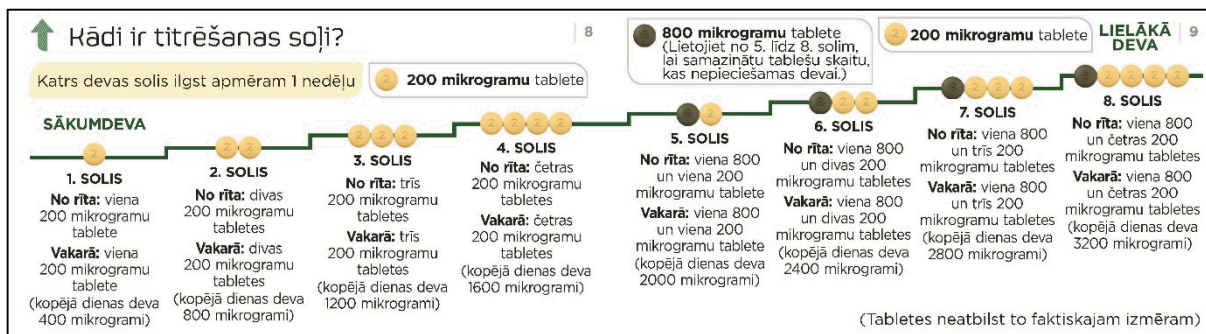
Šī deva būs Jūsu uzturošā deva.

7. lpp.

Katrs pacients ar PAH ir atšķirīgs. **Ne visiem beigās tiek noteikta vienāda uzturošā deva.** Daži pacienti var lietot 200 mikrogramu devu no rīta un vakarā kā uzturošo devu, bet citi pacienti sasniegs lielāko devu, kas ir 1 600 mikrogrami no rīta un vakarā.

Citiem pacientiem uzturošā deva var būt kaut kur pa vidu. Ir svarīgi sasniegt to devu, kas ir vispiemērotākā Jūsu ārstēšanai.

8. lpp.



9. lpp.

10. lpp.

↓ Kad samazināt devu?

Tāpat kā lietojot citas zāles, lietojot Upravi, devas palielināšanas laikā var būt blakusparādības.

Ja Jums ir blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Ir pieejama ārstēšana, kas tās var atvieglot.

Visbiežākās blakusparādības (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem), kuras var rasties laikā, kamēr lietojat Upravi, ir

- Galvassāpes • Caureja • Slikta dūša • Vemšana
- Sāpes žoklī • Sāpes muskuļos • Sāpes kājās
- Sāpes locītavās • Sejas piesarkums

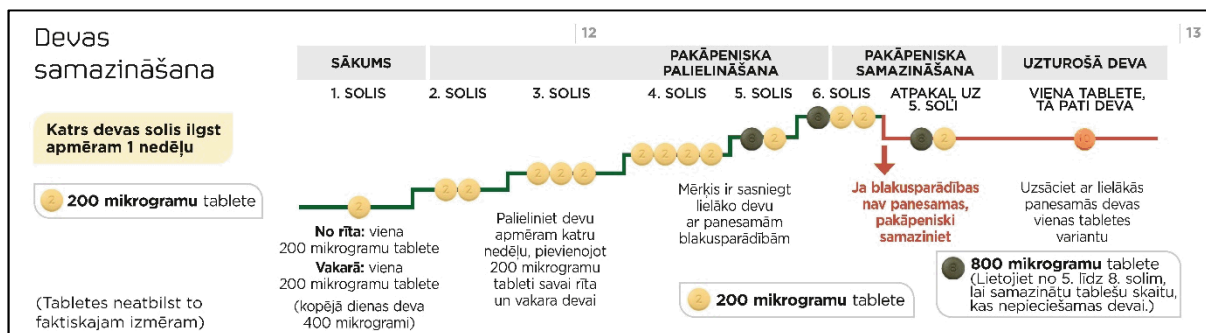
Sīkāku informāciju ar visu blakusparādību sarakstu skatiet lietošanas instrukcijā.

11. lpp.

Ja blakusparādības Jums nav panesamas pat pēc tam, kad ārsts vai medmāsa ir mēģinājusi tās izārstēt, viņš vai viņa var Jums ieteikt samazināt devu.

Ja ārsts vai medmāsa Jums saka, ka deva ir jāsamazina, Jums jālieto par vienu 200 mikrogramu tableti mazāk no rīta un par vienu tableti mazāk vakarā.

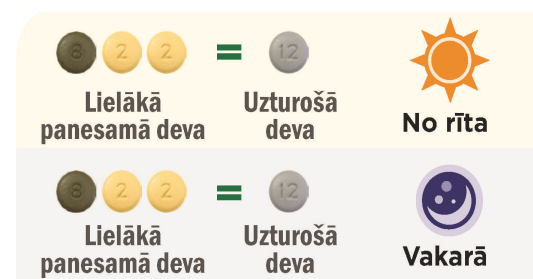
Devu drīkst samazināt tikai pēc konsultēšanās ar PAH ārstējošo ārstu vai medmāsu. Šīs devas samazināšanas process palīdzēs noteikt Jums vispiemērotāko devu, ko dēvē arī par uzturošo devu.



Kad esat pārgājis uz uzturošo devu

Lielākā Jūsu panesamā deva titrēšanas laikā kļūs par Jūsu **uzturošo devu**. Uzturošā deva ir tā deva, kura jāturpina lietot regulāri. Uzturošai devai ārsts vai medmāsa var parakstīt **atbilstoša stipruma zāles vienā tabletē**. Tas Jums sniegs iespēju lietot tikai vienu tableti no rīta un vienu tableti vakarā, nevis vairākas tabletes katrai devai.

Piemēram, ja lielākā Jūsu panesamā deva titrēšanas laikā bija 1 200 mikrogrami vienreiz no rīta un vienreiz vakarā:



Ja nepieciešams, laika gaitā ārsts vai medmāsa var pielāgot uzturošo devu.

Ja esat aizmirsis lietot Uptravi

Ja esat izlaidis devu, lietojiet to, tiklīdz atceraties, un pēc tam turpiniet lietot tabletes parastajā laikā. Ja tas notiek 6 stundu laikā pirms parastās nākamās devas lietošanas laika, aizmirstā deva ir jāizlaiž un jāturpina lietot zāles parastajā laikā. **Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto tableti.**

Ja pārtraucat lietot Uptravi

Nepārtrauciet Uptravi lietošanu, ja vien ārsts vai medmāsa nav norādījusi to darīt. Ja jebkādu iemeslu dēļ esat pārtraucis lietot Uptravi vairāk nekā 3 secīgas dienas (ja esat izlaidis 6 devas pēc kārtas), **nekavējoties sazinieties ar ārstu vai medmāsu, kas ārstē PAH, jo deva var būt jāpielāgo, lai izvairītos no blakusparādībām.**

Ārsts vai medmāsa var izlemt atsākt ārstēšanu ar mazāku devu, pakāpeniski to palielinot līdz iepriekšējai uzturošajai devai.

18. lpp.

Titrēšanas dienasgrāmata

Lūdzu, rūpīgi izlasiet norādījumus lietošanas instrukcijā.

Tālāk esošās dienasgrāmatas lapas palīdz sekot līdzi nepieciešamajam tablešu skaitam, kas jālieto no rīta un vakarā titrēšanas laikā.

Izmantojiet tās, lai pierakstītu tablešu skaitu, kuru lietojat no rīta un vakarā.

Katrs titrēšanas solis parasti ilgst apmēram 1 nedēļu, ja vien ārsts vai medmāsa nav norādījusi citādi. Ja titrēšanas soli ir ilgāki par 1 nedēļu, dienasgrāmatā ir papildu lapas, lai sekotu tam līdzi.



Izmantojiet 20.–27. lapu, lai sekotu līdzi pirmajām ārstēšanas nedēļām, kad lietojat tikai 200 mikrogramu tabletes (1.-4. solis).



Ja Jums ir izrakstītas gan 200, gan 800 mikrogramu tabletes, izmantojiet 30.-37. lapu (5.-8. solis).

19. lpp.

Atcerieties, ka Jums regulāri jāsazinās ar PAH ārstējošo ārstu vai medmāsu.

Pierakstiet ārsta vai medmāsas norādījumus:

Ārsta kabineta telefona numurs un e-pasta adrese:

Farmaceita telefona numurs:

Piezīmes:

20. lpp.

Nedēļa NR.	1	20
Katru dienu lodziņos zemāk ierakstiet, cik daudz tablešu lietojat no rīta un vakarā. Es runāju ar savu ārstu vai medmāsu DD/MM/GG.		
Datums:		
No rīta	200 mikrogrami	200 mikrogrami
Vakarā	200 mikrogrami	200 mikrogrami
Uptravi pirmo reizi jālieto vakarā		Palielinātā deva pirmo reizi jālieto vakarā

21. lpp.

Nedēļa NR.	21
Augšējā kreisajā stūrī ierakstiet ārstēšanas nedēļas numuru. Katru dienu lodziņos zemāk ierakstiet, cik daudz tablešu lietojat no rīta un vakarā. Es runāju ar savu ārstu vai medmāsu DD/MM/GG.	
Datums:	
No rīta	200 mikrogrami
Vakarā	200 mikrogrami

22. lpp.

Nedēļa NR.	22
Augšējā kreisajā stūrī ierakstiet ārstēšanas nedēļas numuru. Katru dienu lodziņos zemāk ierakstiet, cik daudz tablešu lietojat no rīta un vakarā. Es runāju ar savu ārstu vai medmāsu DD/MM/GG.	
Datums:	
No rīta	200 mikrogrami
Vakarā	200 mikrogrami

23. lpp.

Nedēļa NR.	23
Augšējā kreisajā stūrī ierakstiet ārstēšanas nedēļas numuru. Katru dienu lodziņos zemāk ierakstiet, cik daudz tablešu lietojat no rīta un vakarā. Es runāju ar savu ārstu vai medmāsu DD/MM/GG.	
Datums:	
No rīta	200 mikrogrami
Vakarā	200 mikrogrami

Pārejiet uz 28. lapu, ja jūsu ārsts nozīmē 800 mikrogramu tabletes

24. lpp.

Nedēļa NR.	#	Augšējā kreisajā stūrī ierakstiet ārstēšanas nedēļas numuru. Katru dienu lodziņos zemāk ierakstiet, cik daudz tablešu lietojat no rīta un vakarā. Es runāju ar savu ārstu vai medmāsu DD/MM/GG.								24						
		Datums: _____														
No rīta	200 mikrogrami	#	#	#	#	#	#	#	200 mikrogrami	#	#	#	#	#	#	#
		#	#	#	#	#	#	#								
Vakarā	200 mikrogrami	#	#	#	#	#	#	#	200 mikrogrami	#	#	#	#	#	#	#
		#	#	#	#	#	#	#								
Pārejiet uz 28. lapu, ja jūsu ārsts nozīmē 800 mikrogramu tabletes																

25. lpp.

Nedēļa NR.	#	Augšējā kreisajā stūrī ierakstiet ārstēšanas nedēļas numuru. Katru dienu lodziņos zemāk ierakstiet, cik daudz tablešu lietojat no rīta un vakarā. Es runāju ar savu ārstu vai medmāsu DD/MM/GG.								25						
		Datums: _____														
No rīta	200 mikrogrami	#	#	#	#	#	#	#	200 mikrogrami	#	#	#	#	#	#	#
		#	#	#	#	#	#	#								
Vakarā	200 mikrogrami	#	#	#	#	#	#	#	200 mikrogrami	#	#	#	#	#	#	#
		#	#	#	#	#	#	#								
Pārejiet uz 28. lapu, ja jūsu ārsts nozīmē 800 mikrogramu tabletes																

26. lpp.

Nedēļa NR.	#	Augšējā kreisajā stūrī ierakstiet ārstēšanas nedēļas numuru. Katru dienu lodziņos zemāk ierakstiet, cik daudz tablešu lietojat no rīta un vakarā. Es runāju ar savu ārstu vai medmāsu DD/MM/GG.								26						
		Datums: _____														
No rīta	200 mikrogrami	#	#	#	#	#	#	#	200 mikrogrami	#	#	#	#	#	#	#
		#	#	#	#	#	#	#								
Vakarā	200 mikrogrami	#	#	#	#	#	#	#	200 mikrogrami	#	#	#	#	#	#	#
		#	#	#	#	#	#	#								
Pārejiet uz 28. lapu, ja jūsu ārsts nozīmē 800 mikrogramu tabletes																

27. lpp.

Nedēļa NR.	#	Augšējā kreisajā stūrī ierakstiet ārstēšanas nedēļas numuru. Katru dienu lodziņos zemāk ierakstiet, cik daudz tablešu lietojat no rīta un vakarā. Es runāju ar savu ārstu vai medmāsu DD/MM/GG.								27						
		Datums: _____														
No rīta	200 mikrogrami	#	#	#	#	#	#	#	200 mikrogrami	#	#	#	#	#	#	#
		#	#	#	#	#	#	#								
Vakarā	200 mikrogrami	#	#	#	#	#	#	#	200 mikrogrami	#	#	#	#	#	#	#
		#	#	#	#	#	#	#								
Pārejiet uz 28. lapu, ja jūsu ārsts nozīmē 800 mikrogramu tabletes																

28. lpp.

Izmantojiet tālāk esošās dienasgrāmatas lapas, ja ārsts vai medmāsa papildus 200 mikrogramu tabletēm izraksta 800 mikrogramu tabletes.					Atcerieties, ka Jums regulāri jāsažinās ar PAH ārstējošo ārstu vai medmāsu.				
Dienasgrāmatas lapās atzīmējiet, ka esat lietojis vienu 800 mikrogramu tableti katru dienu no rīta un vakarā kopā ar izrakstīto 200 mikrogramu tablešu skaitu.					Pierakstiet ārsta vai medmāsas norādījumus:				
200 mikrogramu tablete 800 mikrogramu tablete (Lietojiet no 5. līdz 8. solim, lai samazinātu tablešu skaitu, kas nepieciešamas devai.)					Ārsta kabineta telefona numurs un e-pasta adrese:				
					Farmaceita telefona numurs:				
					Piezīmes:				

29. lpp.

30. lpp.

Nedēļa NR.	#	Augšējā kreisajā stūrī ierakstiet ārstēšanas nedēļas numuru. Katru dienu lodziņos zemāk ierakstiet, cik daudz tablešu lietojat no rīta un vakarā. Es runāju ar savu ārstu vai medmāsu DD/MM/GG.								30						
		Datums: _____														
No rīta	200 mikrogrami	#	#	#	#	#	#	#	800 mikrogrami	1	1	1	1	1	1	1
		#	#	#	#	#	#	#								
Vakarā	200 mikrogrami	#	#	#	#	#	#	#	800 mikrogrami	1	1	1	1	1	1	1
		#	#	#	#	#	#	#								
Pārejiet uz 28. lapu, ja jūsu ārsts nozīmē 800 mikrogramu tabletes																

31. lpp.

Nedēļa NR.	#	Augšējā kreisajā stūrī ierakstiet ārstēšanas nedēļas numuru. Katru dienu lodziņos zemāk ierakstiet, cik daudz tablešu lietojat no rīta un vakarā. Es runāju ar savu ārstu vai medmāsu DD/MM/GG.								31						
		Datums: _____														
No rīta	200 mikrogrami	#	#	#	#	#	#	#	800 mikrogrami	1	1	1	1	1	1	1
		#	#	#	#	#	#	#								
Vakarā	200 mikrogrami	#	#	#	#	#	#	#	800 mikrogrami	1	1	1	1	1	1	1
		#	#	#	#	#	#	#								
Pārejiet uz 28. lapu, ja jūsu ārsts nozīmē 800 mikrogramu tabletes																

32. lpp.

Nedēļa NR.	Augšējā kreisajā stūrī ierakstiet ārstēšanas nedēļas numuru. Katru dienu lodziņos zemāk ierakstiet, cik daudz tablešu lietojat no rīta un vakarā. Es runāju ar savu ārstu vai medmāsu DD/MM/GG.	32
#	Datums:	
No rīta	200 mikrogrami 800 mikrogrami # 1 # 1 # 1 # 1 # 1 # 1 # 1	
Vakarā	200 mikrogrami 800 mikrogrami # 1 # 1 # 1 # 1 # 1 # 1 # 1	

33. lpp.

Nedēļa NR.	Augšējā kreisajā stūrī ierakstiet ārstēšanas nedēļas numuru. Katru dienu lodziņos zemāk ierakstiet, cik daudz tablešu lietojat no rīta un vakarā. Es runāju ar savu ārstu vai medmāsu DD/MM/GG.	33
#	Datums:	
No rīta	200 mikrogrami 800 mikrogrami # 1 # 1 # 1 # 1 # 1 # 1 # 1	
Vakarā	200 mikrogrami 800 mikrogrami # 1 # 1 # 1 # 1 # 1 # 1 # 1	

34. lpp.

Nedēļa NR.	Augšējā kreisajā stūrī ierakstiet ārstēšanas nedēļas numuru. Katru dienu lodziņos zemāk ierakstiet, cik daudz tablešu lietojat no rīta un vakarā. Es runāju ar savu ārstu vai medmāsu DD/MM/GG.	34
#	Datums:	
No rīta	200 mikrogrami 800 mikrogrami # 1 # 1 # 1 # 1 # 1 # 1 # 1	
Vakarā	200 mikrogrami 800 mikrogrami # 1 # 1 # 1 # 1 # 1 # 1 # 1	

35. lpp.

Nedēļa NR.	Augšējā kreisajā stūrī ierakstiet ārstēšanas nedēļas numuru. Katru dienu lodziņos zemāk ierakstiet, cik daudz tablešu lietojat no rīta un vakarā. Es runāju ar savu ārstu vai medmāsu DD/MM/GG.	35
#	Datums:	
No rīta	200 mikrogrami 800 mikrogrami # 1 # 1 # 1 # 1 # 1 # 1 # 1	
Vakarā	200 mikrogrami 800 mikrogrami # 1 # 1 # 1 # 1 # 1 # 1 # 1	

36. lpp.

Nedēļa NR.	Augšējā kreisajā stūrī ierakstiet ārstēšanas nedēļas numuru. Katru dienu lodziņos zemāk ierakstiet, cik daudz tablešu lietojat no rīta un vakarā. Es runāju ar savu ārstu vai medmāsu DD/MM/GG.	36
#	Datums:	
No rīta	200 mikrogrami 800 mikrogrami # 1 # 1 # 1 # 1 # 1 # 1 # 1	
Vakarā	200 mikrogrami 800 mikrogrami # 1 # 1 # 1 # 1 # 1 # 1 # 1	

37. lpp.

Nedēļa NR.	Augšējā kreisajā stūrī ierakstiet ārstēšanas nedēļas numuru. Katru dienu lodziņos zemāk ierakstiet, cik daudz tablešu lietojat no rīta un vakarā. Es runāju ar savu ārstu vai medmāsu DD/MM/GG.	37
#	Datums:	
No rīta	200 mikrogrami 800 mikrogrami # 1 # 1 # 1 # 1 # 1 # 1 # 1	
Vakarā	200 mikrogrami 800 mikrogrami # 1 # 1 # 1 # 1 # 1 # 1 # 1	

38. lpp.

Piezīmes	
----------	--

39. lpp.

--	--

40. lpp.

--	--

TITRĒŠANAS CEĻVEDIS — TITRĒŠANAS IEPAKOJUMS

1. lpp.

Uptravi 100 mikrogramu apvalkotās tabletes
seleksipags

Titrešanas ceļvedis

Ārstēšanas ar Uptravi uzsākšana

Lūdzu, izlasiet pievienoto lietošanas instrukciju ar informāciju pacientam pirms uzsākat ārstēšanos. Pastāstiet ārstam, ja Jums rodas blakusparādības, jo ārsts Jums var ieteikt mainīt Jūsu lietoto Uptravi devu.

2. lpp.

Saturs

Kā lietot Uptravi?	4
Kā palielināt devu?	6
Kādi ir titrešanas soļi?	8
Kad samazināt devu?	10
Devas samazināšana	12

3. lpp.

Kad esat pārgājis uz uzturošo devu	14
Ja esat aizmirsis lietot Uptravi	16
Ja pārtraucat lietot Uptravi	17
Titrešanas dienasgrāmata	18

4. lpp.

Kā lietot Uptravi?

Uptravi ir zāles, kuras lieto katru rītu un vakaru, lai ārstētu plaušu arteriālu hipertensiju, ko dēvē arī par PAH.

Uptravi sākuma deva ir 100 mikrogrami **vienreiz no rīta un vienreiz vakarā.**

Uptravi pirmo reizi jālieto vakarā.

Katra deva jālieto, uzdzerot glāzi ūdens, vēlams maltītes laikā.

5. lpp.

Ārstēšanai ar Uptravi ir 2 fāzes:

Titrešana

Dažās pirmajās nedēļās Jūs sadarbosieties ar ārstu, lai atrastu Jums piemēroto Uptravi devu. Ārsts var Jums likt palielināt sākuma devu uz lielāku Uptravi devu. Ārsts var Jums likt samazināt devu uz mazāku devu. Šo procesu dēvē par titrešanu. Tā ļauj Jūsu organismam pakāpeniski pielāgoties zālēm.

Uzturoša ārstēšana

Kad ārsts ir noteicis Jums piemēroto devu, šo devu Jūs lietosiet regulāri. Tā tiek dēvēta par uzturošo devu.

6. lpp.

Kā palielināt devu?

Jūs sāksiet lietot zāles ar 100 mikrogramu devu no rīta un vakarā un pēc konsultēšanās ar ārstu vai medmāsu palielināsit devu līdz nākamajam titrēšanas solim.

Palielinātā deva pirmo reizi jālieto vakarā. Katrs titrēšanas solis parasti ilgst apmēram 1 nedēļu. Var paiet vairākas nedēļas, līdz tiks noteikta Jums piemērotā deva.

Mērķis ir sasniegt vispiemērotāko devu Jūsu ārstēšanai.

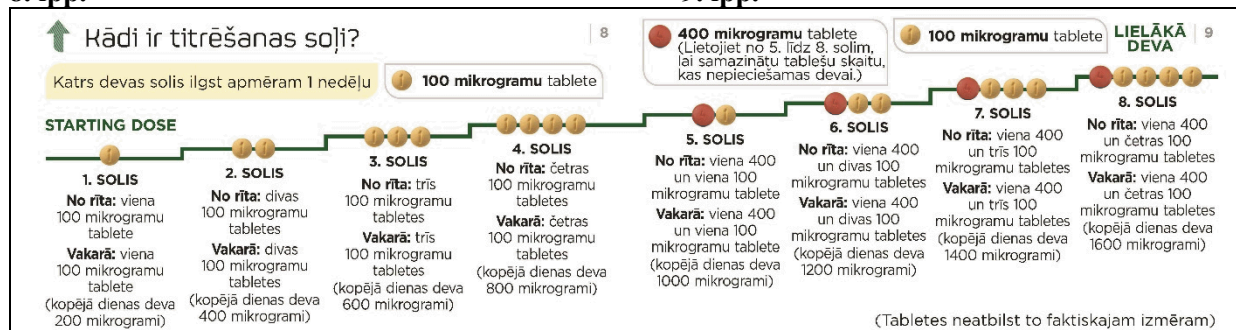
Šī deva būs Jūsu uzturošā deva.

7. lpp.

Katrs pacients ar PAH ir atšķirīgs. **Ne visiem beigās tiek noteikta vienāda uzturošā deva.** Daži pacienti var lietot 100 mikrogramu devu no rīta un vakarā kā uzturošo devu, bet citi pacienti sasniegs lielāko devu, kas ir 800 mikrogrami no rīta un vakarā.

Citiem pacientiem uzturošā deva var būt kaut kur pa vidu. Ir svarīgi sasniegt to devu, kas ir vispiemērotākā Jūsu ārstēšanai.

8. lpp.



9. lpp.

10. lpp.

↓ Kad samazināt devu?

Tāpat kā lietojot citas zāles, lietojot Upravi, devas palielināšanas laikā var būt blakusparādības.

Ja Jums ir blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Ir pieejama ārstēšana, kas tās var atvieglot.

Visbiežākās blakusparādības (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem), kuras var rasties laikā, kamēr lietojat Upravi, ir

- Galvassāpes • Caureja • Slikta dūša • Vemšana
- Sāpes žoklī • Sāpes muskuļos • Sāpes kājās
- Sāpes locītavās • Sejas piesarkums

Sīkāku informāciju ar visu blakusparādību sarakstu skatiet lietošanas instrukcijā.

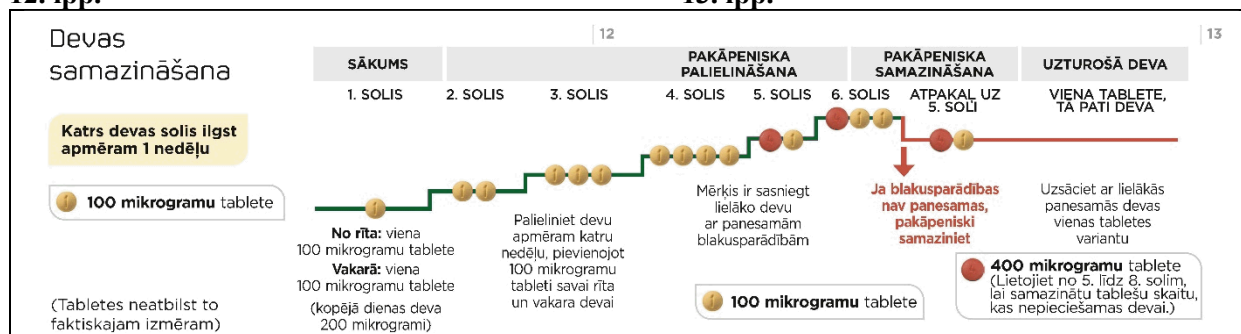
11. lpp.

Ja blakusparādības Jums nav panesamas pat pēc tam, kad ārsts vai medmāsa ir mēģinājusi tās izārstēt, viņš vai viņa var Jums ieteikt samazināt devu.

Ja ārsts vai medmāsa Jums saka, ka deva ir jāsamazina, Jums jālieto par vienu 100 mikrogramu tableti mazāk no rīta un par vienu tableti mazāk vakarā.

Devu drīkst samazināt tikai pēc konsultēšanās ar PAH ārstējošo ārstu vai medmāsu. Šīs devas samazināšanas process palīdzēs noteikt Jums vispiemērotāko devu, ko dēvē arī par uzturošo devu.

12. lpp.



14. lpp.

Kad esat pārgājis uz uzturošo devu

Lielākā Jūsu panesamā deva titrēšanas laikā kļūs par Jūsu **uzturošo devu**. Uzturošā deva ir tā deva, kura jāturpina lietot regulāri. Uzturošai devai ārsts vai medmāsa var parakstīt **atbilstoša stipruma zāles vienā tabletē**.

Tas Jums sniegs iespēju lietot tikai vienu tableti no rīta un vienu tableti vakarā.

15. lpp.

Piemēram, ja lielākā Jūsu panesamā deva titrēšanas laikā bija 600 mikrogrami vienreiz no rīta un vienreiz vakarā:



Ja nepieciešams, laika gaitā ārsts vai medmāsa var pielāgot uzturošo devu.

16. lpp.

Ja esat aizmirsis lietot Uptravi

Ja esat izlaidis devu, lietojiet to tiklīdz atceraties, un pēc tam turpiniet lietot tabletes parastajā laikā. Ja tas notiek 6 stundu laikā pirms parastās nākamās devas lietošanas laika, aizmirstā deva ir jāizlaiž un jāturpina lietot zāles parastajā laikā.

Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto tableti.

17. lpp.

Ja pārtraucat lietot Uptravi

Nepārtrauciet Uptravi lietošanu, ja vien ārsts vai medmāsa nav norādījusi to darīt. Ja jebkādu iemeslu dēļ esat pārtraucis lietot Uptravi vairāk nekā 3 secīgas dienas (ja esat izlaidis 6 devas pēc kārtas), **nekavējoties sazinieties ar ārstu vai medmāsu, kas ārstē PAH, jo deva var būt jāpielāgo, lai izvairītos no blakusparādībām.**

Ārsts vai medmāsa var izlemt atsākt ārstēšanu ar mazāku devu, pakāpeniski to palielinot līdz iepriekšējai uzturošajai devai.

18. lpp.

Titrēšanas dienasgrāmata

Lūdzu, rūpīgi izlasiet norādījumus lietošanas instrukcijā.

Tālāk esošās dienasgrāmatas lapas palīdz sekot līdzi nepieciešamajam tablešu skaitam, kas jālieto no rīta un vakarā titrēšanas laikā.

Izmantojiet tās, lai pierakstītu tablešu skaitu, kuru lietojat no rīta un vakarā.

Katrs titrēšanas solis parasti ilgst apmēram 1 nedēļu, ja vien ārsts vai medmāsa nav norādījusi citādi. Ja titrēšanas soļi ir ilgāki par 1 nedēļu, dienasgrāmatā ir papildu lapas, lai sekotu tam līdzi.



Izmantojiet 20.–27. lapu, lai sekotu līdzi pirmajām ārstēšanas nedēļām, kad lietojat tikai 100 mikrogramu tabletes (1.-4. solis).



Ja Jums ir izrakstītas gan 100, gan 400 mikrogramu tabletes, izmantojiet 30.-37. lapu (5.-8. solis).

19. lpp.

Atcerieties, ka Jums regulāri jāsazinās ar PAH ārstējošo ārstu vai medmāsu.

Pierakstiet ārsta vai medmāsas norādījumus:

Ārsta kabineta telefona numurs un e-pasta adrese:

Farmaceita telefona numurs:

Piezīmes:

20. lpp.

Nedēļa NR. 1	Katru dienu lodziņos zemāk ierakstiet, cik daudz tablešu lietojat no rīta un vakarā. Es runāju ar savu ārstu vai medmāsu DD/MM/GG.	20
Datums:		
No rīta	100 mikrogrami	0
Vakarā	100 mikrogrami	
Upturvi pirmo reizi jālieto vakarā		

21. lpp.

Nedēļa NR. 21	Augšējā kreisajā stūrī ierakstiet ārstēšanas nedēļas numuru. Katru dienu lodziņos zemāk ierakstiet, cik daudz tablešu lietojat no rīta un vakarā. Es runāju ar savu ārstu vai medmāsu DD/MM/GG.	21
Datums:		
No rīta	100 mikrogrami	
Vakarā	100 mikrogrami	
Palielinātā deva pirmo reizi jālieto vakarā		

22. lpp.

Nedēļa NR. 22	Augšējā kreisajā stūrī ierakstiet ārstēšanas nedēļas numuru. Katru dienu lodziņos zemāk ierakstiet, cik daudz tablešu lietojat no rīta un vakarā. Es runāju ar savu ārstu vai medmāsu DD/MM/GG.	22
Datums:		
No rīta	100 mikrogrami	
Vakarā	100 mikrogrami	

23. lpp.

Nedēļa NR. 23	Augšējā kreisajā stūrī ierakstiet ārstēšanas nedēļas numuru. Katru dienu lodziņos zemāk ierakstiet, cik daudz tablešu lietojat no rīta un vakarā. Es runāju ar savu ārstu vai medmāsu DD/MM/GG.	23
Datums:		
No rīta	100 mikrogrami	
Vakarā	100 mikrogrami	
Pārejiet uz 28. lapu, ja jūsu ārsts nozīmē 400 mikrogramu tabletes		

24. lpp.

Nedēļa NR.	Augšējā kreisajā stūrī ierakstiet ārstēšanas nedēļas numuru. Katru dienu lodziņos zemāk ierakstiet, cik daudz tablešu lietojat no rīta un vakarā. Es runāju ar savu ārstu vai medmāsu DD/MM/GG.	24	Nedēļa NR.	Augšējā kreisajā stūrī ierakstiet ārstēšanas nedēļas numuru. Katru dienu lodziņos zemāk ierakstiet, cik daudz tablešu lietojat no rīta un vakarā. Es runāju ar savu ārstu vai medmāsu DD/MM/GG.	25
Datums:			Datums:		
No rīta	100 mikrogrami		No rīta	100 mikrogrami	
Vakarā	100 mikrogrami		Vakarā	100 mikrogrami	
Pārejiet uz 28. lapu, ja jūsu ārsts nozīmē 400 mikrogramu tabletes			Pārejiet uz 28. lapu, ja jūsu ārsts nozīmē 400 mikrogramu tabletes		

25. lpp.

26. lpp.

Nedēļa NR.	Augšējā kreisajā stūrī ierakstiet ārstēšanas nedēļas numuru. Katru dienu lodziņos zemāk ierakstiet, cik daudz tablešu lietojat no rīta un vakarā. Es runāju ar savu ārstu vai medmāsu DD/MM/GG.	26	Nedēļa NR.	Augšējā kreisajā stūrī ierakstiet ārstēšanas nedēļas numuru. Katru dienu lodziņos zemāk ierakstiet, cik daudz tablešu lietojat no rīta un vakarā. Es runāju ar savu ārstu vai medmāsu DD/MM/GG.	27
Datums:			Datums:		
No rīta	100 mikrogrami		No rīta	100 mikrogrami	
Vakarā	100 mikrogrami		Vakarā	100 mikrogrami	
Pārejiet uz 28. lapu, ja jūsu ārsts nozīmē 400 mikrogramu tabletes			Pārejiet uz 28. lapu, ja jūsu ārsts nozīmē 400 mikrogramu tabletes		

27. lpp.

28. lpp.

Izmantojiet tālāk esošās dienasgrāmatas lapas, ja ārsts vai medmāsa papildus 100 mikrogramu tabletēm izraksta 400 mikrogramu tabletes.

Dienasgrāmatas lapās atzīmējiet, ka esat lietojis **vienu** 400 mikrogramu tableti katru dienu no rīta un vakarā kopā ar izrakstīto 100 mikrogramu tablešu skaitu.

- 100 mikrogramu** tablete
- 400 mikrogramu** tablete (Lietojiet no 5. līdz 8. solim, lai samazinātu tablešu skaitu, kas nepieciešamas devai.)

29. lpp.

Atcerieties, ka Jums regulāri jāsazinās ar PAH ārstējošo ārstu vai medmāsu.

Pierakstiet ārsta vai medmāšas norādījumus:

Ārsta kabineta telefona numurs un e-pasta adrese:

Farmaceita telefona numurs:

Piezīmes:

30. lpp.

Nedēļa NR.	Augšējā kreisajā stūrī ierakstiet ārstēšanas nedēļas numuru. Katru dienu lodziņos zemāk ierakstiet, cik daudz tablešu lietojat no rīta un vakarā. Es runāju ar savu ārstu vai medmāsu DD/MM/GG.	30	Nedēļa NR.	Augšējā kreisajā stūrī ierakstiet ārstēšanas nedēļas numuru. Katru dienu lodziņos zemāk ierakstiet, cik daudz tablešu lietojat no rīta un vakarā. Es runāju ar savu ārstu vai medmāsu DD/MM/GG.	31
Datums:			Datums:		
No rīta	100 mikrogrami		No rīta	100 mikrogrami	
	400 mikrogrami	1		400 mikrogrami	1
Vakarā	100 mikrogrami		Vakarā	100 mikrogrami	
	400 mikrogrami	1		400 mikrogrami	1

31. lpp.

32. lpp.

Nedēļa NR.	Augšējā kreisajā stūrī ierakstiet ārstēšanas nedēļas numuru. Katru dienu lodziņos zemāk ierakstiet, cik daudz tablešu lietojat no rīta un vakarā. Es runāju ar savu ārstu vai medmāsu DD/MM/GG.	32	Nedēļa NR.	Augšējā kreisajā stūrī ierakstiet ārstēšanas nedēļas numuru. Katru dienu lodziņos zemāk ierakstiet, cik daudz tablešu lietojat no rīta un vakarā. Es runāju ar savu ārstu vai medmāsu DD/MM/GG.	33												
#	Datums:		#	Datums:													
No rīta	100 mikrogrami 400 mikrogrami	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Vakarā	100 mikrogrami 400 mikrogrami	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1

33. lpp.

34. lpp.

Nedēļa NR.	Augšējā kreisajā stūrī ierakstiet ārstēšanas nedēļas numuru. Katru dienu lodziņos zemāk ierakstiet, cik daudz tablešu lietojat no rīta un vakarā. Es runāju ar savu ārstu vai medmāsu DD/MM/GG.	34	Nedēļa NR.	Augšējā kreisajā stūrī ierakstiet ārstēšanas nedēļas numuru. Katru dienu lodziņos zemāk ierakstiet, cik daudz tablešu lietojat no rīta un vakarā. Es runāju ar savu ārstu vai medmāsu DD/MM/GG.	35												
#	Datums:		#	Datums:													
No rīta	100 mikrogrami 400 mikrogrami	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Vakarā	100 mikrogrami 400 mikrogrami	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1

35. lpp.

36. lpp.

Nedēļa NR.	Augšējā kreisajā stūrī ierakstiet ārstēšanas nedēļas numuru. Katru dienu lodziņos zemāk ierakstiet, cik daudz tablešu lietojat no rīta un vakarā. Es runāju ar savu ārstu vai medmāsu DD/MM/GG.	36	Nedēļa NR.	Augšējā kreisajā stūrī ierakstiet ārstēšanas nedēļas numuru. Katru dienu lodziņos zemāk ierakstiet, cik daudz tablešu lietojat no rīta un vakarā. Es runāju ar savu ārstu vai medmāsu DD/MM/GG.	37												
#	Datums:		#	Datums:													
No rīta	100 mikrogrami 400 mikrogrami	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Vakarā	100 mikrogrami 400 mikrogrami	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1

37. lpp.

38. lpp.

Piezīmes	
----------	--

39. lpp.

40. lpp.

--	--