

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Uptravi 100 mikrogramów, tabletki powlekane
Uptravi 200 mikrogramów, tabletki powlekane
Uptravi 400 mikrogramów, tabletki powlekane
Uptravi 600 mikrogramów, tabletki powlekane
Uptravi 800 mikrogramów, tabletki powlekane
Uptravi 1000 mikrogramów, tabletki powlekane
Uptravi 1200 mikrogramów, tabletki powlekane
Uptravi 1400 mikrogramów, tabletki powlekane
Uptravi 1600 mikrogramów, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Uptravi 100 mikrogramów, tabletki powlekane

Jedna tabletka powlekana zawiera 100 mikrogramów seleksypagu.

Uptravi 200 mikrogramów, tabletki powlekane

Jedna tabletka powlekana zawiera 200 mikrogramów seleksypagu.

Uptravi 400 mikrogramów, tabletki powlekane

Jedna tabletka powlekana zawiera 400 mikrogramów seleksypagu.

Uptravi 600 mikrogramów, tabletki powlekane

Jedna tabletka powlekana zawiera 600 mikrogramów seleksypagu.

Uptravi 800 mikrogramów, tabletki powlekane

Jedna tabletka powlekana zawiera 800 mikrogramów seleksypagu.

Uptravi 1000 mikrogramów, tabletki powlekane

Jedna tabletka powlekana zawiera 1000 mikrogramów seleksypagu.

Uptravi 1200 mikrogramów, tabletki powlekane

Jedna tabletka powlekana zawiera 1200 mikrogramów seleksypagu.

Uptravi 1400 mikrogramów, tabletki powlekane

Jedna tabletka powlekana zawiera 1400 mikrogramów seleksypagu.

Uptravi 1600 mikrogramów, tabletki powlekane

Jedna tabletka powlekana zawiera 1600 mikrogramów seleksypagu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

Uptravi 100 mikrogramów, tabletki powlekane

Okrągłe, jasnożółte tabletki powlekane, o średnicy 3,0 mm, z oznakowaniem „1” wytłoczonym po jednej stronie.

Uptravi 200 mikrogramów, tabletki powlekane

Okrągłe, jasnożółte tabletki powlekane, o średnicy 7,3 mm, z oznakowaniem „2” wytłoczonym po jednej stronie.

Uptravi 400 mikrogramów, tabletki powlekane

Okrągłe, czerwone tabletki powlekane, o średnicy 7,3 mm, z oznakowaniem „4” wytłoczonym po jednej stronie.

Uptravi 600 mikrogramów, tabletki powlekane

Okrągłe, jasnofioletowe tabletki powlekane, o średnicy 7,3 mm, z oznakowaniem „6” wytłoczonym po jednej stronie.

Uptravi 800 mikrogramów, tabletki powlekane

Okrągłe, zielone tabletki powlekane, o średnicy 7,3 mm, z oznakowaniem „8” wytłoczonym po jednej stronie.

Uptravi 1000 mikrogramów, tabletki powlekane

Okrągłe, pomarańczowe tabletki powlekane, o średnicy 7,3 mm, z oznakowaniem „10” wytłoczonym po jednej stronie.

Uptravi 1200 mikrogramów, tabletki powlekane

Okrągłe, ciemnofioletowe tabletki powlekane, o średnicy 7,3 mm, z oznakowaniem „12” wytłoczonym po jednej stronie.

Uptravi 1400 mikrogramów, tabletki powlekane

Okrągłe, ciemnożółte tabletki powlekane, o średnicy 7,3 mm, z oznakowaniem „14” wytłoczonym po jednej stronie.

Uptravi 1600 mikrogramów, tabletki powlekane

Okrągłe, brązowe tabletki powlekane, o średnicy 7,3 mm, z oznakowaniem „16” wytłoczonym po jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Uptravi jest wskazany do stosowania w długotrwałym leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) u pacjentów dorosłych z klasą czynnościową II–III według klasyfikacji WHO, w terapii skojarzonej u pacjentów, u których występują objawy niepoddające się leczeniu antagonistami receptorów endoteliny (ang. *endothelin receptor antagonists*, ERA) i (lub) inhibitorami fosfodiesterazy typu 5 (PDE-5) lub w monoterapii u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do stosowania u nich tych leków.

Wykazano skuteczność w populacji z TNP, w tym TNP idiopatycznym i dziedzicznym, TNP związanym z chorobami tkanki łącznej oraz TNP związanym ze skorygowanymi wrodzonymi prostymi wadami serca (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być rozpoczynane i monitorowane przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu TNP.

Dawkowanie

Indywidualne dobieranie dawki

U każdego pacjenta należy indywidualnie dobrać dawkę do największej tolerowanej dawki, która może wynosić od 200 mikrogramów podawanych dwa razy na dobę do 1600 mikrogramów podawanych dwa razy na dobę (indywidualna dawka podtrzymująca).

Zalecana dawka początkowa wynosi 200 mikrogramów podawana dwa razy na dobę, w odstępie około 12 godzin. Dawka jest zwiększana w przyrostach o 200 mikrogramów podawanych dwa razy na dobę, zwykle w odstępach tygodniowych. Na początku leczenia i przy każdym zwiększeniu dawki zaleca się przyjmowanie pierwszej dawki wieczorem. Podczas zwiększania dawki mogą wystąpić niektóre działania niepożądane, odzwierciedlające mechanizm działania seleksypagu (takie jak ból głowy, biegunka, nudności i wymioty, ból szczęki, ból mięśni, ból w kończynach, ból stawów i nagłe zaczerwienienie twarzy). Zwykle są one przemijające i można je ograniczyć stosując leczenie objawowe (patrz punkt 4.8). Jednak, jeśli dawka pacjenta została zwiększona do dawki, której pacjent nie toleruje, dawkę należy zmniejszyć do poprzedniej tolerowanej dawki.

U pacjentów, u których ograniczenie zwiększania dawki było spowodowane innymi przyczynami niż wystąpienie reakcji niepożądanych, odzwierciedlających mechanizm działania seleksypagu, można rozważyć podjęcie drugiej próby zwiększania dawki do największej dawki indywidualnie tolerowanej aż do maksymalnej dawki 1600 mikrogramów dwa razy na dobę.

Indywidualna dawka podtrzymująca

Należy utrzymać największą tolerowaną dawkę stosowaną w okresie dobierania dawki. Jeśli w miarę upływu czasu leczenie przestaje być tolerowane przez pacjenta, należy rozważyć zastosowanie leczenia objawowego i (lub) zmniejszenie dawki do poprzedniej tolerowanej dawki.

Przerwanie leczenia i odstawienie produktu leczniczego

Jeśli dawka produktu leczniczego została pominięta, pacjent powinien przyjąć ją jak najszybciej. Nie przyjmować pominiętej dawki, jeśli kolejna planowa dawka ma być przyjęta w ciągu 6 godzin.

Jeśli pominięto przyjmowanie dawki przez 3 dni lub dłużej, należy ponownie rozpocząć podawanie produktu leczniczego Uptravi w mniejszej dawce, a następnie ją zwiększyć.

Istnieje ograniczone doświadczenie w zakresie nagłego przerwania przyjmowania seleksypagu u pacjentów z TNP. Nie obserwowano ostrego efektu „z odbicia”.

Niemniej, jeśli zostanie podjęta decyzja o przerwaniu przyjmowania produktu leczniczego Uptravi, należy to robić stopniowo podczas wprowadzania alternatywnego produktu leczniczego.

Dostosowanie dawki przy jednoczesnym podawaniu umiarkowanych inhibitorów CYP2C8

W przypadku jednoczesnego podawania umiarkowanych inhibitorów CYP2C8 (np. kłopidogrelu, deferazyroksu i teryflunomidu) należy zmniejszyć całkowitą dawkę dobową produktu leczniczego Uptravi do połowy podając połowę każdej dawki dwa razy na dobę. Alternatywnie, dawkowanie produktu leczniczego Uptravi raz na dobę może być kontynuowane do osiągnięcia połowy dawki dobowej u pacjentów już dobrze kontrolowanych za pomocą schematu dawkowania raz na dobę lub może zostać zastosowane u pacjentów, dla których nie jest dostępna odpowiednia moc dawki (dawek) pozwalająca na dawkowanie dwa razy na dobę z połową dawki. Jeśli leczenie określoną dawką nie jest

tolerowane, należy rozważyć leczenie objawowe i (lub) zmniejszenie dawki do kolejnej niższej dawki. Po zaprzestaniu jednoczesnego stosowania umiarkowanego inhibitora CYP2C8 należy odpowiednio zwiększyć całkowitą dawkę dobową produktu Upravi. Nie należy stosować dawki maksymalnej większej niż 1600 mikrogramów dwa razy na dobę (patrz punkt 4.5).

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u osób w podeszłym wieku (patrz punkt 5.2). Doświadczenie kliniczne u pacjentów w wieku powyżej 75 lat jest ograniczone, dlatego w tej populacji należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Upravi (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności wątroby

Produktu Upravi nie należy stosować u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (grupa C w skali Child-Pugha; patrz punkt 4.4). W przypadku pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (grupa B w skali Child-Pugha), dawka początkowa w terapii powinna wynosić 100 mikrogramów dwa razy na dobę, i powinna być zwiększana w tygodniowych odstępach o 100 mikrogramów dwa razy na dobę aż do wystąpienia działań niepożądanych, odzwierciedlających mechanizm działania seleksypagu, które nie mogą być tolerowane lub ograniczone za pomocą leczenia. U tych pacjentów dawka maksymalna wynosi 800 mikrogramów podawana dwa razy na dobę. Alternatywnie, dawkowanie produktu leczniczego Upravi raz na dobę może być kontynuowane do osiągnięcia połowy dawki dobowej u pacjentów już dobrze kontrolowanych za pomocą schematu dawkowania raz na dobę lub może zostać zastosowane u pacjentów, dla których nie jest dostępna odpowiednia moc dawki (dawek) pozwalająca na dawkowanie dwa razy na dobę z połową dawki. Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (grupa A w skali Child-Pugha).

Zaburzenia czynności nerek

Nie jest konieczna zmiana dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Nie jest konieczna zmiana dawki początkowej u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (szacunkowa wielkość filtracji kłębuszkowej (ang. eGFR) < 30 ml/min/1,73 m²); dobieranie dawki należy u tych pacjentów przeprowadzać ostrożnie (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności seleksypagu u dzieci w wieku od 2 do 18 lat. Obecnie dostępne dane okresowe opisano w punktach 5.1 i 5.2, ale nie można sformułować zaleceń dotyczących dawkowania. Nie zaleca się stosowania seleksypagu u dzieci i młodzieży.

Nie badano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności seleksypagu u dzieci w wieku poniżej 2 lat, gdyż badania na zwierzętach wykazały zwiększone ryzyko wgłobienia. Kliniczne znaczenie tych informacji nie jest znane (patrz punkt 5.3).

Sposób podawania

Podanie doustne.

Tabletki powlekane należy przyjmować doustnie rano i wieczorem. Aby poprawić tolerancję, zaleca się przyjmowanie produktu leczniczego Upravi z pokarmem, a pierwszą zwiększoną dawkę na początku każdej fazy przyjmowania większej dawki, należy przyjmować wieczorem.

Tabletki powlekane należy połykać, popijając wodą. Tabletek nie należy dzielić ani kruszyć, ponieważ otoczka tabletki chroni substancję czynną przed światłem.

Pacjentom z zaburzeniami wzroku lub niewidomym należy polecić zapewnienie pomocy innej osoby podczas przyjmowania produktu leczniczego Upravi podczas okresu dobierania dawki.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Ciężka choroba wieńcowa lub niestabilna dławica piersiowa.
- Zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatnich 6 miesięcy.
- Niewyrównana niewydolność krążenia, jeśli pacjent nie jest pod ścisłą obserwacją lekarza.
- Ciężkie arytmie.
- Zdarzenia mózgowo-naczyniowe (np. przemijający napad niedokrwienności, udar) w ciągu ostatnich 3 miesięcy.
- Wrodzone lub nabyte wady zastawkowe z klinicznie istotnymi zaburzeniami czynności serca niezwiązanymi z nadciśnieniem płucnym.
- Jednoczesne stosowanie silnych inhibitorów CYP2C8 (np. gemfibrozylu; patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Niedociśnienie

Seleksypag ma właściwości rozszerzające naczynia krwionośne, co może powodować zmniejszenie ciśnienia krwi. Przed przepisaniem produktu leczniczego Uptravi, lekarze powinni dokładnie rozważyć, czy działanie rozszerzające naczynia krwionośne może wywierać niekorzystny wpływ u pacjentów z określonymi współistniejącymi chorobami (np. pacjenci przyjmujący leki przeciwnadciśnieniowe lub z niedociśnieniem spoczynkowym, hipowolemią, bardzo dużym zwężeniem drogi odpływu lewej komory lub dysfunkcją autonomiczną) (patrz punkt 4.8).

Nadczynność tarczycy

Obserwowano nadczynność tarczycy u pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Uptravi. Zaleca się przeprowadzanie badań czynnościowych tarczycy jako wskazanie kliniczne w przypadku obecności objawów podmiotowych lub przedmiotowych nadczynności tarczycy (patrz punkt 4.8).

Zarostowa choroba żył płucnych

Zgłaszano przypadki obrzęku płucnego podczas podawania leków rozszerzających naczynia (przede wszystkim prostacyklin) pacjentom z zarostową chorobą żył płucnych. Dlatego też w przypadku wystąpienia objawów obrzęku płucnego podczas podawania produktu leczniczego Uptravi chorym z TNP, należy uwzględnić możliwość wystąpienia zarostowej choroby żył płucnych. Jeśli zostanie to potwierdzone, należy przerwać leczenie.

Pacjenci w podeszłym wieku (>65 lat)

Doświadczenie kliniczne w zakresie stosowania seleksypagu u pacjentów w wieku powyżej 75 lat jest ograniczone, dlatego w tej populacji należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Uptravi (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Brak doświadczenia klinicznego w zakresie stosowania seleksypagu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (grupa C w skali Child-Pugha), dlatego nie należy stosować tej terapii u tych pacjentów. Ekspozycja na seleksypag i jego czynne metabolity jest zwiększona u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (grupa B w skali Child-Pugha; patrz punkt 5.2). U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby całkowitą dawkę dobową produktu leczniczego Uptravi należy zmniejszyć (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności nerek

Należy zachować ostrożność podczas dobierania dawki u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²). Nie ma doświadczenia w stosowaniu produktu leczniczego Uptravi u pacjentów dializowanych (patrz punkt 5.2), dlatego nie należy stosować produktu leczniczego Uptravi u tych pacjentów.

Kobiety w wieku rozrodczym

Podczas stosowania seleksypagu kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji (patrz punkt 4.6).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych produktów leczniczych na działanie seleksypagu

Seleksypag jest hydrolizowany do czynnego metabolitu przez karboksyloesterazy (patrz punkt 5.2). Zarówno seleksypag, jak i jego czynny metabolit podlegają metabolizmowi utleniającemu głównie przez CYP2C8 i, w mniejszym stopniu, przez CYP3A4. Glukuronidacja czynnego metabolitu jest katalizowana przez UGT1A3 i UGT2B7. Seleksypag i jego czynny metabolit są substratami OATP1B1 i OATP1B3. Seleksypag jest słabym substratem pompy wypływu P-gp. Czynny metabolit jest słabym substratem białka oporności raka piersi (ang. *breast cancer resistance protein*, BCRP).

Farmakokinetyka seleksypagu i jego czynnego metabolitu nie ulega zmianie pod wpływem warfaryny.

Inhibitory CYP2C8

W obecności podawanego dwa razy na dobę gemfibrozylu w dawce 600 mg, silnego inhibitora CYP2C8, ekspozycja na seleksypag wzrastała w przybliżeniu 2-krotnie, natomiast ekspozycja na czynny metabolit, główny czynnik skuteczności, wzrastała w przybliżeniu 11-krotnie. Jednoczesne podawanie produktu leczniczego Uptravi z silnymi inhibitorami CYP2C8 (np. gemfibrozylem) jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Jednoczesne podawanie produktu leczniczego Uptravi z kłopidogrelem (dawka nasycająca 300 mg lub dawka podtrzymująca 75 mg raz na dobę), umiarkowanym inhibitorem CYP2C8, nie miało istotnego wpływu na ekspozycję na seleksypag, lecz zwiększało ekspozycję na aktywny metabolit ok. 2,2 i 2,7 razy, po podaniu odpowiednio dawki nasycającej i podtrzymującej. W przypadku jednoczesnego stosowania z umiarkowanymi inhibitorami CYP2C8 (np. kłopidogrel, deferazyroks, teryflunomid) całkowitą dawkę dobową produktu leczniczego Uptravi należy zmniejszyć poprzez zmniejszenie każdej dawki o połowę. Alternatywnie, dawkowanie produktu leczniczego Uptravi raz na dobę w celu osiągnięcia połowy dawki dobowej może być kontynuowane u pacjentów już dobrze kontrolowanych za pomocą schematu dawkowania raz na dobę lub może zostać zastosowane u pacjentów, dla których nie jest dostępna odpowiednia moc dawki (dawk) pozwalająca na dawkowanie dwa razy na dobę z połową dawki. W przypadku przerwania jednoczesnego stosowania umiarkowanego inhibitora CYP2C8 należy odpowiednio zwiększyć całkowitą dawkę dobową produktu leczniczego Uptravi. Nie należy stosować dawki maksymalnej większej niż 1600 mikrogramów dwa razy na dobę. (patrz punkt 4.2).

Induktory CYP2C8

W obecności podawanej raz na dobę ryfampicyny w dawce 600 mg, induktora CYP2C8 (i enzymów UGT), ekspozycja na seleksypag pozostawała niezmienną, natomiast ekspozycja na czynny metabolit zmniejszała się o 50%. Może być wymagana modyfikacja dawki seleksypagu w przypadku jednoczesnego podawania induktorów CYP2C8 (np. ryfampicyny, karbamazepiny, fenytoiny).

Inhibitory UGT1A3 i UGT2B7

Nie badano wpływu silnych inhibitorów UGT1A3 i UGT2B7 (kwas walproinowy, probenecyd i flukonazol) na ekspozycję na seleksypag i jego czynne metabolity. Zaleca się zachowanie ostrożności podczas podawania tych produktów leczniczych jednocześnie z produktem leczniczym Uptravi. Nie można wykluczyć potencjalnych interakcji farmakokinetycznych z silnymi inhibitorami UGT1A3 i UGT2B7.

Inhibitory i leki indukujące CYP3A4

W obecności podawanego dwa razy na dobę 400 mg/100 mg lopinawiru/rytonawiru, silnego inhibitora CYP3A4, ekspozycja na seleksypag wzrastała w przybliżeniu 2-krotnie, natomiast ekspozycja na czynny metabolit seleksypagu pozostawała nie zmieniona. Biorąc pod uwagę 37-krotnie większą moc czynnego metabolitu, to działanie nie ma znaczenia klinicznego. Zważywszy, że silny inhibitor CYP3A4 nie wpłynął na farmakokinetykę czynnego metabolitu, wskazując tym samym, że szlak CYP3A4 nie ma znaczenia w jego eliminacji, zatem nie należy spodziewać się wpływu leków indukujących CYP3A4 na farmakokinetykę czynnego metabolitu.

Specjalne terapie stosowane w leczeniu TNP

W badaniu 3. fazy, z grupą kontrolną otrzymującą placebo, prowadzonym u pacjentów z TNP, stosowanie seleksypagu w skojarzeniu zarówno z ERA, jak i inhibitorem PDE-5 powodowało zmniejszenie o 30% ekspozycji na czynny metabolit.

Inhibitory transporterów (lopinawir/rytonawir)

W obecności podawanego dwa razy na dobę 400 mg/100 mg lopinawiru/rytonawiru, silnego inhibitora OATP (OATP1B1 i OATP1B3) i P-gp, ekspozycja na seleksypag wzrastała w przybliżeniu 2-krotnie, natomiast ekspozycja na czynny metabolit seleksypagu pozostawała nie zmieniona. Biorąc pod uwagę, że działanie farmakologiczne jest powodowane głównie przez czynny metabolit, to działanie nie ma znaczenia klinicznego.

Wpływ seleksypagu na działanie innych produktów leczniczych

Seleksypag i jego czynny metabolit nie hamują ani nie indukują enzymów cytochromu P450 i białek transportowych w stężeniach klinicznie istotnych.

Leki przeciwzakrzepowe lub inhibitory agregacji płytek

Seleksypag jest inhibitorem agregacji płytek *in vitro*. W badaniu 3. fazy, z grupą kontrolną otrzymującą placebo, prowadzonym u pacjentów z TNP, nie stwierdzono zwiększonego ryzyka krwawienia w grupie otrzymującej seleksypag w porównaniu do grupy otrzymującej placebo, w tym u pacjentów otrzymujących seleksypag z lekami przeciwzakrzepowymi (takimi jak heparyna, leki przeciwzakrzepowe pochodne kumaryny) lub inhibitorami agregacji płytek. W badaniu prowadzonym z udziałem zdrowych ochotników seleksypag (400 mikrogramów podawanych dwa razy na dobę) nie zmieniał ekspozycji na S-warfarynę (substratu CYP2C9) lub R-warfarynę (substratu CYP3A4) po podaniu pojedynczej dawki warfaryny wynoszącej 20 mg. Seleksypag nie wpływał na działanie farmakodynamiczne warfaryny na międzynarodowy współczynnik znormalizowany (ang.

International Normalised Ratio, INR).

Midazolam

W stanie stacjonarnym po zwiększeniu dawki seleksypagu do 1600 mikrogramów dwa razy na dobę nie zaobserwowano klinicznie istotnej zmiany w ekspozycji na midazolam, wrażliwy substrat jelitowy i wątrobowy CYP3A4 lub jego metabolit, 1-hydroksymidazolam. Nie jest konieczne dostosowanie dawki przy jednoczesnym podawaniu seleksypagu i substratów CYP3A4.

Hormonalne środki antykoncepcyjne

Nie prowadzono specyficznych badań interakcji z hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi. Ponieważ seleksypag nie wywierał wpływu na ekspozycję R-warfaryny i midazolamu (substraty CYP3A4) ani na S-warfaryny (substrat CYP2C9), nie przewiduje się zmniejszenia skuteczności hormonalnych środków antykoncepcyjnych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji podczas stosowania seleksypagu (patrz punkt 4.4).

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania produktu seleksypag u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję. Seleksypag i jego główny metabolit, w przypadku gatunków zwierząt badanych podczas badań szkodliwego wpływu na rozród, wykazywały od 20 do 80-krotnie mniejsze potencjalne działanie na receptor prostacykliny (IP) *in vitro* w porównaniu do ludzi. Dlatego też marginesy bezpieczeństwa dla potencjalnych działań przebiegających za pośrednictwem receptorów IP na układ rozrodczy są odpowiednio mniejsze w porównaniu do działań niezwiązanych z IP (patrz punkt 5.3).

Nie zaleca się stosowania produktu Uptravi w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej metody antykoncepcji.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy seleksypag lub jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. U szczurów seleksypag i jego metabolity przenikają do mleka samic (patrz punkt 5.3). Nie można wykluczyć zagrożenia dla dziecka karmionego piersią. Nie należy stosować produktu Uptravi podczas karmienia piersią.

Płodność

Brak dostępnych danych klinicznych. Podczas badań u szczurów seleksypag w dużych dawkach powodował przemijające zaburzenia cykli estralnych, które nie wpływały na płodność (patrz punkt 5.3). Znaczenie dla ludzi nie jest znane.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt Uptravi wywiera niewielki wpływ na zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Podczas rozważania zdolności pacjenta do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn należy uwzględnić jego stan kliniczny i profil reakcji na seleksypag (na przykład bóle głowy, niedociśnienie, patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należą ból głowy, biegunka, nudności i wymioty, ból szczęki, ból mięśni, ból w kończynach, ból stawów i nagłe zaczerwienienia twarzy. Te reakcje występują częściej podczas fazy dobierania dawki. Większość tych działań niepożądanych ma łagodne lub umiarkowane nasilenie.

Bezpieczeństwo stosowania seleksypagu oceniano w długoterminowym badaniu 3. fazy, prowadzonym z grupą kontrolną otrzymującą placebo przeprowadzonym u 1 156 dorosłych pacjentów z objawowym TNP (badanie GRIPHON). W przypadku pacjentów otrzymujących seleksypag średni czas trwania leczenia wynosił 76,4 tygodnia (mediana 70,7 tygodnia) w porównaniu do 71,2 tygodnia (mediana 63,7 tygodnia) w przypadku pacjentów otrzymujących placebo. Ekspozycja na seleksypag wynosiła maksymalnie 4,2 roku.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane uzyskane z zasadniczego badania klinicznego GRIPHON oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu podano w tabeli poniżej.

Działania niepożądane uporządkowano wg częstości występowania zgodnie z klasyfikacją układów i narządów (ang. *system organ class*, SOC) oraz malejącą ciężkością. Częstości zdefiniowano: bardzo

często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Niedokrwistość* Zmniejszenie stężenia hemoglobiny*	
Zaburzenia endokrynologiczne		Nadczynność tarczycy* Zmniejszenie stężenia hormonu tyreotropowego	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Zmniejszone łaknienie Zmniejszenie masy ciała	
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy*		
Zaburzenia serca			Tachykardia zatokowa*
Zaburzenia naczyniowe	Nagłe zaczerwienienie twarzy*	Niedociśnienie*	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Zapalenie jamy nosowo-gardłowej (pochodzenia nie zakaźnego)	Niedrożność nosa	
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka* Wymioty* Nudności*	Ból brzucha Dyspepsja*	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka Pokrzywka Rumień Obrzęk naczynioruchowy†	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból szczęk* Ból mięśni* Ból stawów* Ból w kończynach*		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Ból	
* Patrz punkt „Opis wybranych działań niepożądanych”.			
† Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki obrzęku naczynioruchowego, który może wystąpić nawet po 30 dniach terapii.			

Opis wybranych działań niepożądanych

Działania farmakologiczne związane z dobieraniem dawki i leczeniem podtrzymującym

Działania niepożądane związane z mechanizmem działania seleksypagu obserwuje się często, szczególnie w trakcie fazy dobierania indywidualnej dawki. Tabela zestawienia działań podano poniżej:

Reakcje niepożądane podobne do tych po zastosowaniu prostacyklin	Dobieranie dawki		Leczenie podtrzymujące	
	Seleksypag	Placebo	Seleksypag	Placebo
Ból głowy	64%	28%	40%	20%
Biegunka	36%	12%	30%	13%
Nudności	29%	13%	20%	10%
Ból w szczęcie	26%	4%	21%	4%

Ból mięśni	15%	5%	9%	3%
Ból w kończynach	14%	5%	13%	6%
Wymioty	14%	4%	8%	6%
Nagłe zaczerwienienie twarzy	11%	4%	10%	3%
Ból stawów	7%	5%	9%	5%

Te działania są zwykle przemijające i można je ograniczyć stosując leczenie objawowe. 7,5 % pacjentów w grupie otrzymującej seleksypag przerwało leczenie w związku z tymi działaniami niepożądanymi. Przybliżony odsetek reakcji niepożądanych, które były ciężkie wynosił 2,3% w grupie otrzymującej seleksypag i 0,5% w grupie placebo. W praktyce klinicznej obserwowano, że objawy ze strony przewodu pokarmowego można łagodzić lekami przeciwbiegunkowymi, przeciwwymiotnymi i przeciw nudnościom i (lub) lekami łagodzącymi zaburzenia żołądkowo-jelitowe. Działania niepożądane związane z bólem często leczono lekami przeciwbólowymi (np. paracetamol).

Zmniejszenie stężenia hemoglobiny

W badaniu 3. fazy, z grupą kontrolną otrzymującą placebo, prowadzonym u pacjentów z TNP, średnie bezwzględne zmiany stężenia hemoglobiny podczas regularnych wizyt porównywane do pomiaru początkowego wynosiły od -0,34 do -0,02 g/dl w grupie otrzymującej seleksypag w porównaniu do od -0,05 do 0,25 g/dl w grupie placebo. Zmniejszenie stężenia hemoglobiny w odniesieniu do pomiaru początkowego do poniżej 10 g/dl obserwowano u 8,6% pacjentów leczonych seleksypagiem i u 5,0% pacjentów otrzymujących placebo.

W badaniu 3. fazy z kontrolą placebo, u pacjentów z nowo rozpoznany TNP, średnie bezwzględne zmiany stężenia hemoglobiny podczas regularnych wizyt w porównaniu z wartością wyjściową wynosiły od -1,77 do -1,26 g/dl w grupie stosującej terapię trójskładnikową (seleksypag, macytentan, tadalafil) w porównaniu z -1,61 do -1,28 g/dl w grupie stosującej terapię dwuskładnikową (placebo, macytentan i tadalafil). Spadek stężenia hemoglobiny poniżej 10 g/dl w stosunku do wartości wyjściowej odnotowano u 19,0% pacjentów w grupie stosującej terapię trójskładnikową i u 14,5% w grupie stosującej terapię dwuskładnikową. Niedokrwistość występowała bardzo często (13,4%) w grupie stosującej terapię trójskładnikową w porównaniu z często występującą (8,3%) w grupie stosującej terapię dwuskładnikową.

Badania czynnościowe tarczycy

W badaniu 3. fazy, z grupą kontrolną otrzymującą placebo, prowadzonym u pacjentów z TNP, nadczynność tarczycy obserwowano u 1,6% pacjentów w grupie otrzymującej seleksypag w porównaniu do braku przypadków w grupie placebo (patrz punkt 4.4). Zmniejszenie (maksymalnie do -0,3 MU/l od mediany pomiaru początkowego wynoszącej 2,5 MU/l) w zakresie mediany hormonu tyreotropowego obserwowano podczas większości wizyt u pacjentów z grupy seleksypagu. W grupie pacjentów otrzymujących placebo obserwowano niewielką zmianę w zakresie mediany wartości. W żadnej z grup nie obserwowano średnich zmian w zakresie trójjodotyroniny lub tyroksyny.

Zwiększenie częstości akcji serca

W badaniu 3. fazy, z grupą kontrolną otrzymującą placebo, prowadzonym u pacjentów z TNP, obserwowano przemijające zwiększenie średniej częstości akcji serca o 3–4 uderzenia w okresie 2-4 godzin po podaniu dawki. Badania EKG wykazały tachykardię zatokową u 11,3% pacjentów w grupie otrzymującej seleksypag w porównaniu do 8,8% w grupie placebo (patrz punkt 5.1).

Niedociśnienie

W badaniu kontrolowanym placebo 3. fazy u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym, niedociśnienie tętnicze wystąpiło u 5,8% pacjentów z grupy seleksypagu w porównaniu z 3,8% w grupie placebo. Średnie bezwzględne zmiany skurczowego ciśnienia tętniczego krwi podczas regularnych wizyt, w porównaniu do wartości wyjściowej, wahały się od -2,0 do -1,5 mmHg w grupie seleksypagu w porównaniu do -1,3 do 0,0 mmHg w grupie placebo, a rozkurczowe ciśnienie tętnicze krwi wahało się od -1,6 do -0,1 mmHg w grupie seleksypagu w porównaniu do -1,1 do 0,3 mmHg

w grupie placebo. Zmniejszenie skurczowego ciśnienia tętniczego poniżej 90 mmHg odnotowano u 9,7% pacjentów w grupie seleksypagu, w porównaniu z 6,7% w grupie placebo.

Dyspepsja

W badaniu 3. fazy z kontrolą placebo u pacjentów z nowo rozpoznany TNP dyspepsja występowała bardzo często (16,8%) u pacjentów otrzymujących terapię trójskładnikową (seleksypag, macytentan, tadalafil) w porównaniu z często występującą (8,3%) u pacjentów otrzymujących terapię dwuskładnikową (placebo, macytentan i tadalafil).

Bezpieczeństwo długoterminowe

Spośród 1156 pacjentów, którzy wzięli udział w głównym badaniu, 709 pacjentów weszło do długoterminowego otwartego badania rozszerzonego (330 pacjentów, którzy kontynuowali stosowanie seleksypagu z badania GRIPHON oraz 379 pacjentów, którzy otrzymywali w badaniu GRIPHON placebo i przeszli do stosowania seleksypagu). Długoterminowa obserwacja pacjentów leczonych seleksypagiem przez średni czas leczenia wynoszący 30,5 miesiąca i maksymalnie do 103 miesięcy, wykazała profil bezpieczeństwa podobny do obserwowanego w głównym badaniu klinicznym, opisanym powyżej.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Zgłaszano pojedyncze przypadki przedawkowania u osób dorosłych, maksymalnie do 3 200 mikrogramów. Jedynymi zgłaszanymi następstwami były łagodne, przemijające nudności. W przypadku przedawkowania należy stosować odpowiednie leczenie podtrzymujące. Jest bardzo mało prawdopodobne, aby dializa była skuteczna, ponieważ seleksypag i jego czynny metabolit w znacznym stopniu wiążą się z białkami osocza.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwzakrzepowe, inhibitory agregacji płytek z wyłączeniem heparyny, Kod ATC: B01AC27

Mechanizm działania

Seleksypag jest selektywnym agonistą receptora IP różniącym się od prostacykliny i jej analogów. Seleksypag jest hydrolizowany przez karboksyloesterazy, przekształcając się do swojego czynnego metabolitu, który działa około 37-krotnie silniej niż seleksypag. Seleksypag i jego czynny metabolit są agonistami o wysokim powinowactwie i dużej wybiórczości do receptora IP w porównaniu do innych receptorów prostanoidów (EP₁–EP₄, DP, FP i TP). Wybiórczość wobec EP₁, EP₃, FP i TP ma znaczenie, ponieważ są to dobrze opisane receptory skurczowe w przewodzie pokarmowym i naczyniach krwionośnych. Wybiórczość względem EP₂, EP₄ i DP₁ ma znaczenie, ponieważ te receptory pośredniczą w działaniu hamującym na układ odpornościowy.

Stymulacja receptora IP przez seleksypag i czynny metabolit prowadzi do działania rozszerzającego naczynia krwionośne oraz do działania przeciwproliferacyjnego i przeciwzwłóknieniowego. Seleksypag zapobiega remodelingowi serca i płuc w szczurzym modelu TNP i powoduje proporcjonalne zmniejszenie ciśnienia płucnego i obwodowego, wskazując, że rozszerzenie

obwodowych naczyń krwionośnych odzwierciedla skuteczność farmakodynamiczną w płucach. Seleksypag nie powoduje odczulania receptorów IP w warunkach *in vitro* ani tachyfilaksji w modelach szczurzych.

Działanie farmakodynamiczne

Elektrofizjologia serca

W dokładnym badaniu odstępu QT u zdrowych dorosłych ochotników, wielokrotne podawanie dawek 800 i 1600 mikrogramów seleksypagu dwa razy na dobę nie wykazało wpływu na repolaryzację (odstęp QT_c) ani przewodnictwo (odstępy PR i QRS), natomiast wykazywało łagodne działanie przyspieszające częstość akcji serca (skorygowane dla placebo, dostosowane do pomiaru początkowego zwiększenie częstości akcji serca osiągało 6–7 uderzeń/min po 1,5 do 3 godzin po podaniu 800 mikrogramów seleksypagu i 9–10 uderzeń/min w tych samych punktach czasowych po podaniu 1600 mikrogramów seleksypagu).

Czynniki krzepnięcia

W badaniach 1. i 2. fazy obserwowano niewielkie zmniejszenie stężenia czynnika von Willebranda (vWF) w osoczu po podaniu seleksypagu. Jednak wartości stężenia vWF utrzymywały się powyżej dolnej granicy prawidłowego zakresu.

Hemodynamika płuc

Badanie kliniczne 2. fazy, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby, z grupą kontrolną otrzymującą placebo oceniało hemodynamiczne zmienne po 17 tygodniach leczenia u dorosłych pacjentów z TNP z klasą czynnościową II–III według klasyfikacji WHO, którzy jednocześnie otrzymywali ERA i (lub) inhibitory PDE-5. U pacjentów, którym dobierano wielkość dawki seleksypagu do dawki indywidualnie tolerowanej (200 mikrogramów dwa razy na dobę, zwiększano maksymalnie do 800 mikrogramów dwa razy na dobę; N = 33) osiągnięto statystycznie istotne średnie zmniejszenie oporu naczyń płucnych o 30,3% (95% przedział ufności [CI]: –44,7%, –12,2%; p = 0,0045) oraz zwiększenie wskaźnika sercowego (średni efekt leczenia) o 0,48 l/min/m² (95% CI: 0,13, 0,83) w porównaniu do pacjentów z grupy otrzymującej placebo (N = 10).

Skuteczności kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność u dorosłych pacjentów z TNP (GRIPHON)

Wpływ seleksypagu na progresję TNP wykazano w wieloośrodkowym, długoterminowym, prowadzonym metodą zdarzeniową, badaniu fazy 3. (GRIPHON) (maksymalny czas ekspozycji wynoszący około 4,2 roku), prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo, w grupach równoległych, z udziałem 1156 pacjentów z objawowym TNP (z klasą czynnościową I–IV w skali WHO). Pacjenci byli randomizowani do grupy otrzymującej placebo (N = 582) lub seleksypag (N = 574) dwa razy na dobę. Dawkę zwiększano w tygodniowych odstępach o 200 mikrogramów podawanych dwa razy na dobę w celu określenia indywidualnej dawki podtrzymującej (200–1600 mikrogramów dwa razy na dobę).

Głównym punktem końcowym był czas do pierwszego pojawienia się zdarzenia zachorowania lub zgonu do zakończenia leczenia, określony jako złożony punkt końcowy zgonu (z wszystkich przyczyn); lub hospitalizacja w związku z TNP; lub progresja TNP powodująca konieczność przeszczepu płuc lub balonowej septostomii przedślonkowej; lub rozpoczęcie leczenia pozajelitowego prostanoidami lub długotrwałej tlenoterapii; lub inne zdarzenia związane z progresją choroby (pacjenci z klasą czynnościową II lub III w skali WHO na początku badania) potwierdzone w 6-minutowym teście chodu (6MWD) w porównaniu do pomiaru początkowego (≥15%) i pogorszenie klasy czynnościowej w skali WHO lub (pacjenci z klasą czynnościową III lub IV w skali WHO na początku badania) potwierdzone skróceniem dystansu w 6MWD w porównaniu do pomiaru początkowego (≥15%) oraz potrzebą rozpoczęcia dodatkowej swoistej terapii TNP.

Wszystkie zdarzenia zostały potwierdzone przez niezależną komisję orzekającą, przy zaślepieniu przydzielenia pacjentów do grup leczenia.

Średnia wieku wynosiła 48,1 lat (zakres wieku 18–80 lat), a większość pacjentów należała do rasy białej (65,0%) i była płci żeńskiej (79,8%). 17,9% pacjentów było w wieku ≥ 65 lat, a 1,1% ≥ 75 lat. Około 1%, 46%, 53% i 1% pacjentów było, odpowiednio, z I, II, III i IV klasą czynnościową w skali WHO na początku badania.

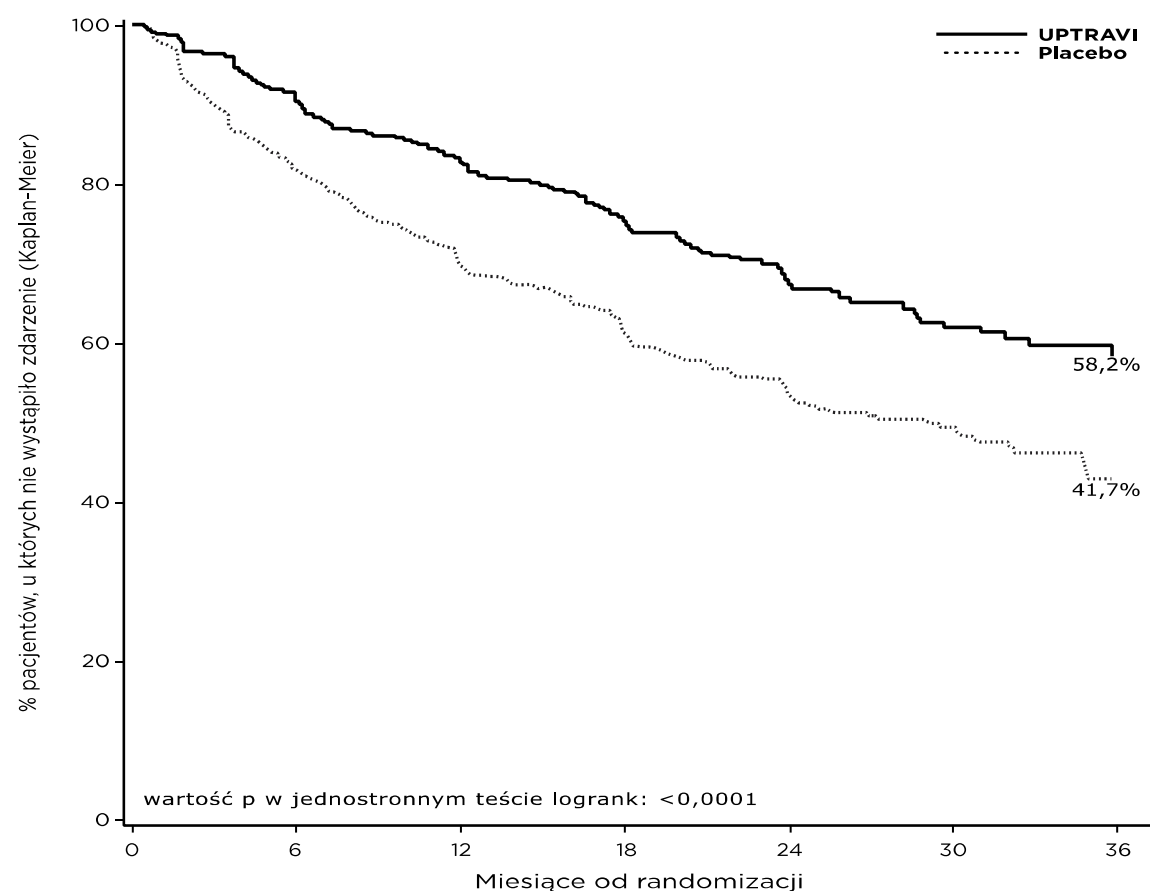
Idiopatyczne lub dziedziczne TNP stanowiło najczęściej występującą etiologię w populacji badania (58%), a kolejną przyczyną TNP były zaburzenia tkanki łącznej (29%), TNP związane ze skorygowaną wrodzoną prostą wadą serca (10%) oraz TNP wynikające z innych przyczyn (narkotyki i toksyny [2%] i HIV [1%]).

Na początku badania większość pacjentów włączonych do badania (80%) było leczonych stabilną dawką leku stosowanego w leczeniu TNP, ERA (15%) lub inhibitorem PDE-5 (32%) lub ERA i inhibitorem PDE-5 (33%) w skojarzeniu.

Łączna mediana czasu trwania leczenia metodą podwójnie ślepej próby wynosiła 63,7 tygodnia w grupie otrzymującej placebo oraz 70,7 tygodnia w grupie seleksypagu. 23% pacjentów w grupie otrzymującej seleksypag osiągnęło dawkę podtrzymującą w zakresie 200–400 mikrogramów, 31% osiągnęło dawkę w zakresie 600–1000 mikrogramów, a 43% osiągnęło dawkę w zakresie 1200–1600 mikrogramów.

Leczenie seleksypagiem w dawce 200–1600 mikrogramów dwa razy na dobę spowodowało zmniejszenie o 40% (współczynnik ryzyka [HR] 0,60; 99% CI: 0,46, 0,78; jednostronna wartość p w teście log-rank $<0,0001$) występowania zdarzeń zachorowania lub zgonu do 7 dni po podaniu ostatniej dawki w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo (Rys. 1). Korzystne działanie seleksypagu wynikało głównie ze zmniejszenia konieczności hospitalizacji pacjentów w związku z TNP oraz zmniejszenia innych zdarzeń związanych z progresją choroby (Tabela 1).

Rys. 1 Wykres Kaplana-Meiera dla szacowanego pierwszego zdarzenia zachorowania-zgonu



Pacjenci otrzymujący UPTRAVI:							
grupa ryzyka	574	455	361	246	171	101	40
Pacjenci otrzymujący placebo:							
grupa ryzyka	582	433	347	220	149	88	28

Tabela 1 Podsumowanie wyników zdarzeń

Punkty końcowe i statystyka	Pacjenci, u których wystąpiły zdarzenia		Porównanie leczenia: seleksypag w porównaniu do placebo			
	Placebo (N=582)	Seleksypag (N=574)	Zmniejszenie ryzyka bezwzględnego	Zmniejszenie ryzyka względnego (99% CI)	HR (99% CI)	wartość p
Zdarzenie zachorowania-zgonu^a	58,3%	41,8%	16,5%	40% (22%; 54%)	0,60 (0,46; 0,78)	< 0,0001
Hospitalizacja w związku z TNP^b n (%)	109 (18,7%)	78 (13,6%)	5,1%	33% (2%; 54%)	0,67 (0,46; 0,98)	0,04
Progresja choroby^b n (%)	100 (17,2%)	38 (6,6%)	10,6%	64% (41%; 78%)	0,36 (0,22; 0,59)	< 0,0001

iv./sc. Rozpoczęcie leczenia prostanoidami lub tlenoterapią b c n (%)	15 (2,6%)	11 (1,9%)	0,7%	32% (-90%; 76%)	0,68 (0,24; 1,90)	0,53
Zgon do zakończenia leczenia + 7 dni^d n (%)	37 (6,4%)	46 (8,0%)	-1,7%	-17% (-107%; 34%)	1,17 (0,66; 2,07)	0,77
Zgon do zamknięcia badania^d n (%)	105 (18,0%)	100 (17,4%)	0,6%	3% (-39%; 32%)	0,97 (0,68; 1,39)	0,42

CI = przedział ufności; EOT = zakończenie leczenia; HR = współczynnik ryzyka; iv. = dożylnie; TNP = tętnicze nadciśnienie płucne; sc. = podskórnie.

^a % pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie po 36 miesiącach = $100 \times (1 - \text{ocena Kaplana-Meiera})$; współczynnik ryzyka z modelu ryzyka proporcjonalnego Coxa; jednostronna wartość p w teście log-rank bez stratyfikacji

^b % pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie w ramach głównego punktu końcowego do EOT + 7 dni; ocena współczynnika ryzyka obliczona za pomocą metody Aalen-Johansena; dwustronna wartość p w teście Gray'a

^c Obejmuje „konieczność przeszczepu płuc lub balonowej septostomii przedsionkowej” (1 pacjent leczony seleksypagiem i 2 pacjentów otrzymujących placebo)

^d % pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie do EOT +7 dni lub do zamknięcia badania; współczynnik ryzyka z modelu ryzyka proporcjonalnego Coxa; jednostronna wartość p w teście log-rank bez stratyfikacji

Liczbowy wzrost zgonów do zakończenia leczenia +7 dni, ale nie do zakończenia badania, badano dodatkowo za pomocą modeli matematycznych, wykazując, że brak równowagi w zakresie zgonów jest zgodny z założeniem neutralnego wpływu na śmiertelność w wyniku TNP i zmniejszenia zdarzeń bez skutku śmiertelnego.

Jak wykazał współczynnik ryzyka dla trzech wstępnie określonych kategorii (0,60 dla 200–400 mikrogramów dwa razy na dobę, 0,53 dla 600–1000 mikrogramów dwa razy na dobę i 0,64 dla 1200–1600 mikrogramów dwa razy na dobę), obserwowany wpływ seleksypagu, w porównaniu do placebo, na główny punkt końcowy był spójny w zakresie indywidualnie osiągniętej wielkości dawki podtrzymującej, i było to zgodne z łącznym wynikiem leczenia (0,60).

Skuteczność kliniczna seleksypagu w zakresie głównego punktu końcowego była zgodna we wszystkich podgrupach według wieku, płci, rasy, etiologii choroby, regionu geograficznego, klasy czynnościowej w skali WHO i zastosowania w monoterapii lub w skojarzeniu z ERA lub inhibitorem PDE-5 lub w trójkowej terapii skojarzonej z ERA i inhibitorem PDE-5.

Czas do zgonu związanego z TNP lub hospitalizacji w związku z TNP oceniano jako dodatkowy punkt końcowy. Ryzyko zdarzenia dla tego punktu końcowego było zmniejszone o 30% u pacjentów otrzymujących seleksypag w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo (HR 0,70, 99 % CI: 0,50, 0,98; wartość p jednostronnego testu log-rank = 0,0031). Odsetki pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie po 36 miesiącach wynosiły, odpowiednio, 28,9% w grupie otrzymującej seleksypag i 41,3% w grupie placebo, przy zmniejszeniu ryzyka bezwzględnego o 12,4%.

Liczba pacjentów, u których wystąpiły jako pierwsze zdarzenie zgon w związku z TNP lub hospitalizacja w związku z TNP do zakończenia leczenia wynosiła 102 (17,8%) w grupie otrzymującej seleksypag i 137 (23,5%) w grupie placebo. Zgon w związku z TNP, jako składnik punktu końcowego, obserwowano u 16 (2,8%) pacjentów w grupie otrzymującej seleksypag i u 14 (2,4%) pacjentów w grupie placebo. Hospitalizację w związku z TNP obserwowano u 86 (15,0%) pacjentów w grupie otrzymującej seleksypag i u 123 (21,1%) pacjentów w grupie placebo. Seleksypag zmniejszał, w porównaniu do placebo, ryzyko hospitalizacji w związku z TNP jako pierwszego zdarzenia leczenia (HR 0,67, 99% CI: 0,46, 0,98; wartość p jednostronnego testu log-rank = 0,04).

Łączna liczba zgonów, niezależnie od przyczyn, do zamknięcia badania wyniosła 100 (17,4%) pacjentów w grupie otrzymującej seleksypag i 105 (18,0%) w grupie placebo (HR 0,97, 99% CI: 0,68, 1,39). Liczba zgonów z powodu TNP do zamknięcia badania wyniosła 70 (12,2%) pacjentów w grupie otrzymującej seleksypag i 83 (14,3%) w grupie placebo.

Punkty końcowe dotyczące objawów

Wydolność wysiłkową oceniano jako drugorzędowy punkt końcowy. Średnia testu 6MWD w pomiarze początkowym wynosiła 376 m (zakres: 90–482 m) i 369 m (zakres: 50–515 m) odpowiednio u pacjentów w grupie otrzymującej seleksypag i u pacjentów otrzymujących placebo. W wyniku leczenia seleksypagiem mediana wpływu na wykonanie testu 6MWD, skorygowana dla placebo, wynosiła 12 m w czasie najmniejszego stężenia leku (tj. około 12 godzin po podaniu dawki leku) po 26 tygodniach leczenia (99% CI: 1, 24 m; jednostronna wartość p w teście = 0,0027). U pacjentów nieotrzymujących jednocześnie swego leczenia w związku z TNP, zmierzony wpływ leczenia, skorygowany dla placebo wynosił 34 m w czasie najmniejszego stężenia leku (99% CI: 10, 63 m).

Jakość życia oceniano w podgrupie pacjentów podczas badania GRIPHON przy użyciu kwestionariusza *Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review* (CAMPHOR). Po 26 tygodniach leczenia nie stwierdzono istotnego wpływu leczenia w porównaniu do pomiaru początkowego.

Długoterminowe dane w TNP

Pacjenci włączeni do głównego badania (GRIPHON) zostali dopuszczeni do długoterminowego, otwartego badania rozszerzonego. Łącznie 574 pacjentów było leczonych seleksypagiem w badaniu GRIPHON; spośród nich 330 pacjentów kontynuowało leczenie seleksypagiem w otwartym badaniu rozszerzonym. Mediana czasu obserwacji wynosiła 4,5 roku, a mediana ekspozycji na seleksypag – 3 lata. W trakcie obserwacji dodano do seleksypagu co najmniej jeden inny produkt leczniczy na TNP u 28,4% pacjentów. Jednak, większość ekspozycji na leczenie (86,3%) u wszystkich 574 pacjentów została skumulowana bez dodawania nowych produktów leczniczych na TNP. Oszacowania Kaplana-Meiera dotyczące przeżycia tych 574 pacjentów w całym badaniu GRIPHON i długoterminowym badaniu rozszerzonym w okresie 1, 2, 5 i 7 lat wynosiły odpowiednio 92%, 85%, 71% i 63%. Przeżywalność po 1, 2, 5 i 7 latach u 273 pacjentów z WHO FC II na początku głównego badania wynosiła odpowiednio 97%, 91%, 80% i 70%, a u 294 pacjentów z WHO FC III na początku badania wynosiła odpowiednio 88%, 80%, 62% i 56%. Biorąc pod uwagę, że dodatkowe leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego zostało rozpoczęte u niewielkiego odsetka pacjentów i że w badaniu rozszerzonym nie było grupy kontrolnej, nie można potwierdzić na podstawie tych danych korzyści dla przeżycia, wynikających z zastosowania seleksypagu.

Wstępne trójskładnikowe leczenie skojarzone seleksypagiem, macytentanem i tadalafilem u pacjentów z nowo rozpoznanym TNP

W badaniu z podwójnie ślepą próbą, kontrolowanym placebo, 247 nowo zdiagnozowanych pacjentów z TNP poddano randomizacji w celu oceny działania terapeutycznego wstępnej trójskładnikowej terapii (seleksypag, macytentan i tadalafil) (N = 123) w porównaniu z wstępną dwuskładnikową terapią (placebo, macytentan i tadalafil) (N = 124).

Pierwszorzędowy punkt końcowy, zmiana naczyniowego oporu płucnego (ang. *pulmonary vascular resistance*, PVR) w tygodniu 26., nie wykazał statystycznie istotnej różnicy pomiędzy grupami, wskazując jednocześnie poprawę w stosunku do wartości wyjściowych w obu grupach leczenia (względne zmniejszenie o 54% w grupie wstępnej terapii trójskładnikowej i o 52% w grupie wstępnej terapii dwuskładnikowej).

W ciągu mediany czasu obserwacji wynoszącej 2 lata, zmarło 4 (3,4%) pacjentów w grupie stosującej terapię trójskładnikową i 12 (9,4%) pacjentów w grupie stosującej terapię dwuskładnikową.

Dzieci i młodzież

Tymczasowa ocena skuteczności i bezpieczeństwa u dzieci i młodzieży z TNP (badanie SALTO)

Skuteczność i bezpieczeństwo u dzieci i młodzieży w wieku od ≥ 2 do < 18 lat z TNP oceniano w sposób opisowy w wieloośrodkowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo, prowadzonym w grupach równoległych badaniu fazy 3. (SALTO). Łącznie 138 pacjentów przydzielono losowo w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej seleksypag (N = 69) lub placebo (N = 69) dwa razy na dobę. Dawki seleksypagu, wynoszące 100, 150 lub 200 mikrogramów, zwiększano do 800, 1200 lub 1600 mikrogramów dwa razy na dobę, w zależności od masy ciała i tolerancji (patrz punkt 5.2). Analizę pośrednią przeprowadzono, gdy 92 pacjentów osiągnęło 24 tygodnie leczenia.

Pierwszorzędownym punktem końcowym badania był czas do pierwszej progresji choroby, potwierdzonej przez Komitet ds. Zdarzeń Klinicznych (ang. *Clinical Events Committee*, CEC) do 7 dni po podaniu ostatniej dawki badanego leczenia. Drugorzędowe i eksploracyjne punkty końcowe obejmowały bezpieczeństwo i tolerancję, zmianę parametrów 6MWD, WHO FC i N-końcowego prohormonu mózgowego peptydu natriuretycznego (NT-proBNP), echokardiografię, aktywność fizyczną i ocenę jakości życia.

Ogółem, mediana czasu trwania leczenia wynosiła 50 tygodni, a u około 50% pacjentów leczenie trwało 12 miesięcy. Większość pacjentów miała idiopatyczne TNP (55,8%), otrzymywała terapię skojarzoną (74,6%) i należała do grupy WHO FC II (76,8%). Średnia wieku wynosiła 11,8 lat (zakres 3-18 lat).

Przypadki progresji choroby, potwierdzone przez CEC, zgłoszono u 16 (23,2%) pacjentów w grupie otrzymującej seleksypag i u 11 (15,9%) pacjentów w grupie placebo.

Charakter zgłaszanych zdarzeń niepożądanych był zgodny ze znanym profilem bezpieczeństwa seleksypagu (charakteryzującym się głównie działaniami niepożądanymi związanymi z prostacykliną; patrz punkt 4.8) oraz z oczekiwanymi zdarzeniami w populacji pacjentów z TNP, w tym zdarzeniami niepożądanymi związanymi z progresją TNP. W okresie dostosowywania dawki, działania niepożądane w postaci wymiotów były zgłaszane z większą częstością (19 [27,5%] w grupie otrzymującej seleksypag i 5 [7,2%] w grupie placebo) w porównaniu z osobami dorosłymi (patrz punkt 4.8). Progresja TNP była najczęściej zgłaszanym ciężkim zdarzeniem niepożądanym u 8 (11,6%) pacjentów w grupie otrzymującej seleksypag w porównaniu z 4 (5,8%) w grupie placebo. Całkowita liczba zgonów ze wszystkich przyczyn wyniosła 7 (10,1%) w grupie leczonej seleksypagiem i 5 (7,2%) w grupie placebo, z czego 5 (7,2%) i 3 (4,3%) wystąpiły, odpowiednio, podczas leczenia seleksypagiem i placebo. Wszystkie zgony, z wyjątkiem jednego, były związane z TNP.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetykę seleksypagu i jego czynnego metabolitu badano głównie u zdrowych ochotników. Farmakokinetyka seleksypagu i jego czynnego metabolitu, zarówno po podaniu pojedynczej, jak i wielokrotnej dawki, była proporcjonalna do wielkości pojedynczej dawki wynoszącej 800 mikrogramów i wielokrotnych dawek do 1800 mikrogramów podawanych dwa razy na dobę. Po podaniu wielokrotnym stan stacjonarny seleksypagu i jego czynnego metabolitu osiągnano w ciągu 3 dni. Po podaniu wielokrotnym nie występowała kumulacja leku w osoczu ani związku macierzystego, ani czynnego metabolitu.

U zdrowych osób, międzyosobnicze różnicowanie w zakresie ekspozycji (pola pod krzywą stężenia zależnego od czasu dawkowania) w stanie stacjonarnym wynosiło 43% i 39%, odpowiednio, w przypadku seleksypagu i czynnego metabolitu. Wewnątrzosobnicze różnicowanie w zakresie ekspozycji wynosiło, odpowiednio, 24% i 19% w przypadku seleksypagu i czynnego metabolitu.

Ekspozycja w przypadku seleksypagu i czynnego metabolitu w stanie stacjonarnym u pacjentów z TNP i u zdrowych ochotników była podobna. Na farmakokinetykę seleksypagu i czynnego metabolitu u pacjentów z TNP nie miało wpływu nasilenie choroby ani nie zmieniał się ono wraz z upływem czasu.

Wełnianie

Seleksypag ulega szybkiemu wchłanianiu i hydrolizie do czynnego metabolitu za pośrednictwem karboksyloesteraz.

Maksymalne obserwowane stężenia seleksypagu i jego czynnego metabolitu w osoczu były osiągane, odpowiednio, w ciągu 1–3 godzin i 3–4 godzin.

Bezwzględna biodostępność seleksypagu u ludzi wynosi w przybliżeniu 49%. Prawdopodobnie wynika to z efektu pierwszego przejścia seleksypagu, ponieważ stężenia czynnego metabolitu w osoczu są podobne po podaniu takiej samej dawki doustnie, jak i dożylnie.

W obecności pokarmu ekspozycja na seleksypag po podaniu pojedynczej dawki 400 mikrogramów była zwiększona o 10 % u pacjentów rasy białej i zmniejszona o 15% u Japończyków, natomiast ekspozycja na czynny metabolit była zmniejszona o 27% (pacjenci rasy białej) i o 12% (Japończycy). Większa liczba pacjentów zgłaszała występowanie działań niepożądanych po przyjęciu leku na czczo niż po przyjęciu wraz z posiłkiem.

Dystrybucja

Seleksypag i jego czynny metabolit ulegają w znacznym stopniu wiązaniu z białkami osocza (łącznie w około 99% i w jednakowym zakresie z albuminą i kwaśną alfa-1 glikoproteiną). Objętość dystrybucji seleksypagu w stanie stacjonarnym wynosi 11,7 l.

Metabolizm

Seleksypag ulega szybkiemu wchłanianiu i hydrolizie do czynnego metabolitu w wątrobie i jelitach za pośrednictwem karboksyloesteraz. Metabolizm utleniający głównie za pośrednictwem CYP2C8 i w mniejszym stopniu za pośrednictwem CYP3A4 prowadzi do powstania hydroksylowanych i dealkilowanych produktów. UGT1A3 i UGT2B7 uczestniczą w glukuronidacji czynnego metabolitu. Oprócz czynnego metabolitu, żaden z metabolitów krążących w ludzkim osoczu nie przekracza 3% łącznej ilości materiału związanego z podanym lekiem. Zarówno u zdrowych ochotników, jak i u pacjentów z TNP, po podaniu doustnym, ekspozycja w stanie stacjonarnym na czynny metabolit jest około od 3-krotnie do 4-krotnie większa w porównaniu do związku macierzystego.

Eliminacja

Eliminacja seleksypagu przebiega głównie za pośrednictwem metabolizmu, przy średnim okresie półtrwania wynoszącym 0,8–2,5 godziny. Okres półtrwania czynnego metabolitu wynosi 6,2-13,5 godziny. Całkowity klirens seleksypagu wynosi 17,9 l/godzinę. Wydalanie u zdrowych ochotników było zakończone po 5 dniach od podania i następowało głównie z kałem (stanowiąc około 93% podanej dawki) w porównaniu do 12% z moczem.

Szczególne grupy pacjentów

Nie obserwowano żadnego klinicznie istotnego wpływu płci, rasy, wieku lub masy ciała na farmakokinetykę seleksypagu i jego czynnego metabolitu zarówno u zdrowych ochotników, jak i u pacjentów z TNP.

Dzieci i młodzież

Właściwości farmakokinetyczne seleksypagu u dzieci i młodzieży w wieku od ≥ 2 do < 18 lat z TNP badano w otwartym, jednoramiennym badaniu fazy 2. (AC-065A203 [N = 62]) oraz w badaniu SALTO [N = 36] [patrz punkt 5.1]).

Dzieciom i młodzieży podawano seleksypag w dawce początkowej 100 mikrogramów dwa razy na dobę (masa ciała ≥ 9 kg i < 25 kg), 150 mikrogramów dwa razy na dobę (masa ciała ≥ 25 kg i < 50 kg) i 200 mikrogramów dwa razy na dobę (masa ciała ≥ 50 kg). Dawkę zwiększano do największej, indywidualnie tolerowanej dawki, maksymalnie do 800 mikrogramów dwa razy na dobę (masa ciała ≥ 9 kg i < 25 kg), 1200 mikrogramów dwa razy na dobę (masa ciała ≥ 25 kg i < 50 kg)

i 1600 mikrogramów dwa razy na dobę (masa ciała ≥ 50 kg). Zastosowany schemat dawkowania, dostosowany do masy ciała, skutkował łączną ekspozycją na seleksypag i jego aktywny metabolit porównywalną do obserwowanej u dorosłych pacjentów.

Zaburzenia czynności nerek

1,4–1,7-krotne zwiększenie ekspozycji na seleksypag i jego czynny metabolit (maksymalne stężenie w osoczu i pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia od czasu) obserwowano u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (eGFR <30 ml/min/1,73 m² pc.).

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (grupa A w skali Child-Pugha) lub u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (grupa B w skali Child-Pugha) ekspozycja na seleksypag była, odpowiednio, od 2 do 4-krotnie większa w porównaniu do zdrowych ochotników. Ekspozycja na czynny metabolit pozostawała niemal niezmieniona u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby i była dwukrotnie większa u uczestników z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Jedynie dwóch pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (grupa C w skali Child-Pugha) otrzymywało seleksypag. Ekspozycja na seleksypag i jego czynny metabolit u tych dwóch pacjentów była podobna do ekspozycji u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (grupa B w skali Child-Pugha).

Na podstawie danych pochodzących z modeli i symulacji z badania prowadzonego u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, ekspozycja na seleksypag w stanie stacjonarnym u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (grupa B w skali Child-Pugha) w schemacie podawania leku raz na dobę jest szacowana na około 2-krotnie większą niż u zdrowych ochotników otrzymujących lek w schemacie dwa razy na dobę. Szacuje się, że ekspozycja na czynny metabolit w stanie stacjonarnym u tych pacjentów w schemacie podawania leku raz na dobę, jest podobna do ekspozycji u zdrowych ochotników otrzymujących lek w schemacie dwa razy na dobę. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (grupa C w skali Child-Pugha) wykazano podobną szacunkową ekspozycję w stanie stacjonarnym, jak u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby w schemacie podawania leku raz na dobę.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach toksyczności powtarzanych dawek prowadzonych na gryzoniach, znaczne zmniejszenie ciśnienia krwi w wyniku nadmiernego działania farmakologicznego powodowało przemijające oznaki kliniczne oraz zmniejszenie spożycia pokarmu i przyrostu masy ciała. U dorosłych i młodych psów, wskazano jelita i kości/ szpik kostny jako narządy docelowe po leczeniu seleksypagiem. Opóźnienie zamykania płytki kości udowej i (lub) wzrostu płytki nasadowej kości piszczelowej obserwowano u młodych psów. Nie ustalono stężenia bez widocznych działań niepożądanych (ang. *no-observed-adverse-effect level*, NOAEL). U młodych psów sporadycznie obserwowano wgłobienie wynikające z wpływu związanego z prostacyklinami na perystaltykę jelit. Marginesy bezpieczeństwa stosowania dostosowane do siły receptorów IP wobec aktywnego metabolitu były 2-krotnie większe (w stosunku do całkowitej ekspozycji) w stosunku do terapeutycznej ekspozycji u ludzi. Nie stwierdzono takich wyników w badaniach toksyczności na myszach i szczurach. W związku ze swoistą dla gatunku wrażliwością psów na powstawanie wgłobienia, te wyniki uznaje się za nieistotne dla dorosłych pacjentów.

Zwiększenie kostnienia kości i powiązane zmiany w szpiku kostnym stwierdzane podczas badań na psach uważa się za wynikające z aktywacji receptorów EP₄ u psów. Ludzkie receptory EP₄ nie ulegają aktywacji przez seleksypag lub jego czynny metabolit, to działanie jest swoiste dla gatunku, a zatem nie ma znaczenia dla ludzi.

Na podstawie wszystkich danych z przeprowadzonych badań genotoksyczności stwierdzono, że seleksypag i jego czynny metabolit nie wykazują genotoksyczności.

W prowadzonych przez dwa lata badaniach rakotwórczości, seleksypag powodował zwiększenie częstości gruczolaków tarczycy u myszy i gruczolaków komórek Leydiga u szczurów. Mechanizmy te

są swoiste dla gatunków gryzoni. Krętość tętniczek siatkówki zauważono po dwuletnim podawaniu leku wyłącznie u szczurów. W zakresie mechanicznym, to działanie jest uważane za wywołane przez rozszerzanie naczyń podczas całego życia i wynikające z tego zmiany hemodynamiczne dotyczące oczu. Dodatkowe działania histopatologiczne seleksypagu obserwowano jedynie w przypadku narażenia przekraczającego maksymalne narażenie u ludzi, co wskazuje na niewielkie znaczenie tych obserwacji w praktyce klinicznej.

W badaniach płodności przeprowadzonych na szczurach, przedłużenie cyklu estralnego skutkujące zwiększeniem dni do kopulacji obserwowano przy ekspozycji 173-krotnie większej niż ekspozycja terapeutyczna (na podstawie całkowitej ekspozycji), a stężenie bez obserwowanego efektu było 30-krotnie większe niż ekspozycje terapeutyczne. Poza tym nie stwierdzono wpływu seleksypagu na parametry płodności

Seleksypag nie wykazywał działania teratogennego u szczurów i królików (marginesy ekspozycji powyżej ekspozycji terapeutycznej były 13-krotnie większe w przypadku seleksypagu i 43-krotnie większe w przypadku czynnego metabolitu, na podstawie całkowitej ekspozycji). Marginesy bezpieczeństwa dla potencjalnego wpływu związanego z receptorami prostacyklin (IP) na układ rozrodczy wynosiły 20 w przypadku płodności i odpowiednio 5 i 1 (na podstawie wolnej ekspozycji) dla rozwoju zarodka-płod u szczurów i królików, po uwzględnieniu różnic w zakresie siły receptorów. W badaniu rozwoju przed- i pourodzeniowego szczurów nie obserwowano żadnych działań seleksypagu na reprodukcję u matek i miotów.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Mannitol (E421)

Skrobia kukurydziana

Hydroksypropyloceluloza niskopodstawiona

Hydroksypropyloceluloza

Magnezu stearynian

Otoczka tabletki

Uptravi 100 mikrogramów, tabletka powlekana

Hypromeloza (E464)

Glikol propylenowy (E1520)

Tytanu dwutlenek (E171)

Żelaza tlenek żółty (E172)

Żelaza tlenek czarny (E172)

Wosk Carnauba

Talk

Uptravi 200 mikrogramów, tabletka powlekana

Hypromeloza (E464)

Glikol propylenowy (E1520)

Tytanu dwutlenek (E171)

Żelaza tlenek żółty (E172)

Wosk Carnauba

Uptravi 400 mikrogramów, tabletka powlekana

Hypromeloza (E464)

Glikol propylenowy (E1520)

Tytanu dwutlenek (E171)

Żelaza tlenek czerwony (E172)

Wosk Carnauba

Uptravi 600 mikrogramów, tabletki powlekane

Hypromeloza (E464)
Glikol propylenowy (E1520)
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek czerwony (E172)
Żelaza tlenek czarny (E172)
Wosk Carnauba

Uptravi 800 mikrogramów, tabletki powlekane

Hypromeloza (E464)
Glikol propylenowy (E1520)
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek żółty (E172)
Żelaza tlenek czarny (E172)
Wosk Carnauba

Uptravi 1000 mikrogramów, tabletki powlekane

Hypromeloza (E464)
Glikol propylenowy (E1520)
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek czerwony (E172)
Żelaza tlenek żółty (E172)
Wosk Carnauba

Uptravi 1200 mikrogramów, tabletki powlekane

Hypromeloza (E464)
Glikol propylenowy (E1520)
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek czarny (E172)
Żelaza tlenek czerwony (E172)
Wosk Carnauba

Uptravi 1400 mikrogramów, tabletki powlekane

Hypromeloza (E464)
Glikol propylenowy (E1520)
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek żółty (E172)
Wosk Carnauba

Uptravi 1600 mikrogramów, tabletki powlekane

Hypromeloza (E464)
Glikol propylenowy (E1520)
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek czarny (E172)
Żelaza tlenek czerwony (E172)
Żelaza tlenek żółty (E172)
Wosk Carnauba

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Blister: 4 lata

Nieotwarta butelka: 18 miesięcy. Po pierwszym otwarciu butelki: 3 miesiące lub do upływu terminu ważności (w zależności od tego, co nastąpi wcześniej).

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Uptravi 100 mikrogramów, tabletki powlekane

Butelka z polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE) z odkręcanym zamknięciem zabezpieczającym przed otwarciem przez dzieci, zawierająca 1-gramową krzemionkową kapsułkę osuszającą w zakrętce i wkładkę termozgrzewalną.

Pudełko zawierające 60 tabletek powlekanych (butelki).

Pudełko zawierające 140 tabletek powlekanych (pakiet dobierania dawki, butelki).

Uptravi 200 mikrogramów, tabletki powlekane

Blister Poliamid/Aluminium/HDPE/polietylen (PE) zawierający środek osuszający/HDPE z folią aluminiową po drugiej stronie.

Każdy blister zawiera 10 tabletek powlekanych.

Pudełko zawierające 10 lub 60 tabletek powlekanych (1 lub 6 blisterów).

Pudełko zawierające 60 lub 140 tabletek powlekanych (pakiety dobierania dawki, 6 lub 14 blisterów).

Uptravi 400 mikrogramów, 600 mikrogramów, 800 mikrogramów, 1000 mikrogramów, 1200 mikrogramów, 1400 mikrogramów i 1600 mikrogramów, tabletki powlekane

Blister Poliamid/Aluminium/HDPE/polietylen (PE) zawierający środek osuszający/HDPE z folią aluminiową po drugiej stronie.

Każdy blister zawiera 10 tabletek powlekanych.

Pudełko zawierające 60 tabletek powlekanych (6 blisterów).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/15/1083/001

EU/1/15/1083/002
EU/1/15/1083/003
EU/1/15/1083/004
EU/1/15/1083/005
EU/1/15/1083/006
EU/1/15/1083/007
EU/1/15/1083/008
EU/1/15/1083/009
EU/1/15/1083/010
EU/1/15/1083/011
EU/1/15/1083/012
EU/1/15/1083/013

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12 maja 2016
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 14 grudnia 2020

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY (WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI) ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY (WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI) ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2)

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. *Periodic Safety Update Reports, PSURs*)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. *Risk Management Plan, RMP*)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.
- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Przed wprowadzeniem produktu leczniczego Upravi podmiot odpowiedzialny musi uzgodnić z odpowiednimi władzami rejestracyjnymi w każdym państwie członkowskim treść i format systemu kontrolowanego dostępu.

System kontrolowanego dostępu ma na celu ułatwienie identyfikacji lekarzy przepisujących produkt na receptę, przekazania im odpowiednich informacji o bezpieczeństwie i skutecznym stosowaniu produktu Upravi oraz przekazania im narzędzi do ograniczenia ryzyka, szczególnie dotyczącego potencjalnego pomylenia tabletek. System kontrolowanego dostępu powinien obejmować trzy

podstawowe zasady, które zostaną włączone do każdego systemu we wszystkich państwach członkowskich. Są to:

- Identyfikacja i prowadzenie wykazu wszystkich lekarzy przepisujących produkt Uptravi;
- Dystrybucja pakietów wśród wszystkich zidentyfikowanych lekarzy przepisujących produkt w celu minimalizacji, w szczególności ryzyka pomylenia tabletek;
- Rejestracja odbioru pakietów przez lekarzy.

Podmiot odpowiedzialny powinien upewnić się we wszystkich państwach członkowskich, gdzie wprowadzono produkt leczniczy Uptravi do obrotu, że wszyscy lekarze, którzy mogą przepisywać i (lub) wydawać lek Uptravi, otrzymają pakiet informacyjny dla lekarza, który będzie zawierać:

- Charakterystykę Produktu Leczniczego Uptravi;
- Pismo do lekarzy;
- „Poradnik(i) dobierania dawki dla lekarza” na załaminowanym papierze formatu A4;
- „Poradnik(i) dobierania dawki dla pacjenta”;
- Ulotkę dla pacjenta

Pismo przewodnie skierowane do lekarza powinno wyjaśniać, że celem materiałów edukacyjnych jest ograniczenie ryzyka pomyłki leków w związku z dostępnością wielu tabletek o różnej mocy oraz powinno zawierać wykaz zawartości pakietu informacyjnego dla lekarza.

Celem „Poradników dobierania dawki dla lekarza” na załaminowanym papierze formatu A4 dla dawek początkowych seleksypagu, wynoszących 100 mikrogramów i 200 mikrogramów, jest ograniczenie pomyłki tabletek w związku z fazą dobierania dawki podczas rozpoczynania leczenia produktem leczniczym Uptravi. Poradnik ten powinien zawierać następujące podstawowe elementy:

- Schemat dawkowania i dobierania dawki;
- Kiedy rozpocząć przyjmowanie dawki podtrzymującej (faza dobierania dawki);
- Przewidywanie i postępowanie z działaniami niepożądanymi podczas fazy dobierania dawki;
- Zachętę i wskazówki dla lekarzy, aby jasno komunikować się z pacjentem podczas pierwszej wizyty pacjenta oraz podjąć obowiązek kontaktowania się z pacjentem podczas fazy dobierania dawki, ułatwiając komunikację pomiędzy lekarzem a pacjentem (potrzeba kontaktu i zaplanowania kontaktów telefonicznych).

Dostępne są poradniki dobierania dawek początkowych seleksypagu wynoszących 100 mikrogramów i 200 mikrogramów. „Poradnik dobierania dawki dla pacjenta”, który zostanie wykorzystany przez lekarza podczas rozmowy z pacjentem, powinien zawierać następujące podstawowe elementy:

- Wersja poradnika dobierania dawki dla lekarza na załaminowanym papierze formatu A4, przedstawiona językiem zrozumiałym dla pacjentów;
- „Dzienniczek” ułatwiający stosowanie produktu leczniczego Uptravi i służący za przypomnienie dla pacjentów (np. aby pacjent pamiętał o skontaktowaniu się ze swoim lekarzem) oraz zawierający rubryki do zapisywania przyjętych tabletek;
- Informacja o bezpiecznym i skutecznym stosowaniu produktu Uptravi napisana językiem zrozumiałym dla pacjentów.

„Poradnik dobierania dawki dla pacjenta” odpowiadający dawce początkowej seleksypagu dla pacjenta wynoszącej 100 mikrogramów lub 200 mikrogramów wraz z „Ulotką dla pacjenta” powinien być przekazany pacjentowi po przeprowadzeniu demonstracji. Pacjenci otrzymają taki „Poradnik dobierania dawki dla pacjenta” wraz z „Ulotką dla pacjenta” w pakietach dobierania dawki produktu Uptravi.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO – PAKIET DOBIERANIA DAWKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Uptravi 100 mikrogramów, tabletki powlekane
seleksypag

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jedna tabletki powlekana zawiera 100 mikrogramów seleksypagu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletka powlekana

Pakiet dobierania dawki
140 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Nie dzielić ani nie kruszyć.
Należy zapoznać się z treścią ulotki i poradnikiem dobierania dawki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)
Zużyć w ciągu 3 miesięcy od pierwszego otwarcia.

Data otwarcia:

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/15/1083/013

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Uptravi 100 mikrogramów

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Uptravi 100 mikrogramów, tabletki powlekane
seleksypag

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jedna tabletki powlekana zawiera 100 mikrogramów seleksypagu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletka powlekana

60 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Nie dzielić ani nie kruszyć.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)
Zużyć w ciągu 3 miesięcy od pierwszego otwarcia.

Data otwarcia:

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/15/1083/012

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Uptravi 100 mikrogramów

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

ETYKIETA BUTELKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Uptravi 100 µg mikrogramów, tabletki powlekane
seleksypag selexipag

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jedna tabletki powlekana zawiera 100 mikrogramów seleksypagu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletka powlekana

60 tabletek powlekanych
140 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Nie dzielić ani nie kruszyć.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP
Zużyć w ciągu 3 miesięcy od pierwszego otwarcia.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO – PAKIET DOBIERANIA DAWKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Uptravi 200 mikrogramów, tabletki powlekane
seleksypag

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jedna tabletki powlekana zawiera 200 mikrogramów seleksypagu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletka powlekana

Pakiet dobierania dawki
60 tabletek powlekanych
140 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Nie dzielić ani nie kruszyć.
Należy zapoznać się z treścią ulotki i poradnikiem dobierania dawki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Uptravi 200 mikrogramów

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Uptravi 200 mikrogramów, tabletki powlekane
Uptravi 400 mikrogramów, tabletki powlekane
Uptravi 600 mikrogramów, tabletki powlekane
Uptravi 800 mikrogramów, tabletki powlekane
Uptravi 1000 mikrogramów, tabletki powlekane
Uptravi 1200 mikrogramów, tabletki powlekane
Uptravi 1400 mikrogramów, tabletki powlekane
Uptravi 1600 mikrogramów, tabletki powlekane
seleksypag

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jedna tabletki powlekana zawiera 200 mikrogramów seleksypagu.
Jedna tabletki powlekana zawiera 400 mikrogramów seleksypagu.
Jedna tabletki powlekana zawiera 600 mikrogramów seleksypagu.
Jedna tabletki powlekana zawiera 800 mikrogramów seleksypagu.
Jedna tabletki powlekana zawiera 1000 mikrogramów seleksypagu.
Jedna tabletki powlekana zawiera 1200 mikrogramów seleksypagu.
Jedna tabletki powlekana zawiera 1400 mikrogramów seleksypagu.
Jedna tabletki powlekana zawiera 1600 mikrogramów seleksypagu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletki powlekane

10 tabletek powlekanych
60 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Nie dzielić ani nie kruszyć.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Uptravi 200 mikrogramów
Uptravi 400 mikrogramów
Uptravi 600 mikrogramów

Uptravi 800 mikrogramów
Uptravi 1000 mikrogramów
Uptravi 1200 mikrogramów
Uptravi 1400 mikrogramów
Uptravi 1600 mikrogramów

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D
--

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Uptravi 200 mikrogramów, tabletki
Uptravi 400 mikrogramów, tabletki
Uptravi 600 mikrogramów, tabletki
Uptravi 800 mikrogramów, tabletki
Uptravi 1000 mikrogramów, tabletki
Uptravi 1200 mikrogramów, tabletki
Uptravi 1400 mikrogramów, tabletki
Uptravi 1600 mikrogramów, tabletki
seleksypag

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Janssen-Cilag Int

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Uptravi 100 mikrogramów, tabletki powlekane
Uptravi 200 mikrogramów, tabletki powlekane
Uptravi 400 mikrogramów, tabletki powlekane
Uptravi 600 mikrogramów, tabletki powlekane
Uptravi 800 mikrogramów, tabletki powlekane
Uptravi 1000 mikrogramów, tabletki powlekane
Uptravi 1200 mikrogramów, tabletki powlekane
Uptravi 1400 mikrogramów, tabletki powlekane
Uptravi 1600 mikrogramów, tabletki powlekane
seleksypag (selexipag)

Należy, uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. (Patrz punkt 4).

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Uptravi i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Uptravi
3. Jak przyjmować lek Uptravi
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Uptravi
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Uptravi i w jakim celu się go stosuje

Lek Uptravi zawiera substancję czynną seleksypag. Seleksypag wpływa na naczynia krwionośne w podobny sposób, jak prostacyklina – substancja naturalnie obecna w ludzkim organizmie – powodując ich rozkurczenie i rozszerzenie.

Lek Uptravi jest stosowany w celu długotrwałego leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) u dorosłych pacjentów, niepoddającego się leczeniu innymi lekami stosowanymi w leczeniu TNP zwanymi antagonistami receptorów endoteliny (ERA) i inhibitorami fosfodiesterazy typu 5 (PDE-5). Lek Uptravi może być stosowany w monoterapii u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do stosowania u nich tych leków.

TNP oznacza wysokie ciśnienie krwi w naczyniach krwionośnych, którymi płynie krew z serca do płuc (tętnice płucne). U osób z TNP te tętnice są wąskie, zatem serce musi pracować z większym wysiłkiem, aby pompować przez nie krew. To z kolei może powodować uczucie zmęczenia, zawroty głowy, duszność lub inne objawy.

Działając w podobny sposób jak naturalna substancja prostacyklina ten lek rozszerza tętnice płucne i zmniejsza ich twardość. Ułatwia to sercu pompowanie krwi przez tętnice płucne. Uptravi obniża ciśnienie w tętnicach płucnych, łagodzi objawy TNP i spowalnia progresję choroby.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Uptravi

Kiedy nie przyjmować leku Uptravi

- jeśli pacjent ma uczulenie na seleksypag lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- jeśli u pacjenta występują choroby serca, takie jak:
 - słaby przepływ krwi do mięśnia sercowego (ciężka choroba wieńcowa lub niestabilna dławica piersiowa); objawy mogą obejmować ból w klatce piersiowej;
 - zawał mięśnia sercowego przeżyty w ciągu ostatnich sześciu miesięcy;
 - osłabione serce (niewyrównana niewydolność krążenia), jeśli pacjent nie jest pod ścisłą obserwacją lekarza;
 - ciężkie arytmie serca;
 - wrodzone lub nabyte wady zastawkowe z zaburzeniami czynności serca (niezwiązanymi z nadciśnieniem płucnym);
- jeśli u pacjenta wystąpił udar mózgu w ciągu ostatnich 3 miesięcy lub inne zdarzenie powodujące zmniejszenie ukrwienia mózgu (np. przemijający napad niedokrwienności);
- jeśli pacjent przyjmuje gemfibrozyl (lek stosowany w celu obniżenia stężenia tłuszczów [lipidów] we krwi).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Uptravi należy omówić z lekarzem zajmującym się leczeniem TNP, jeśli pacjent

- przyjmuje leki obniżające wysokie ciśnienie krwi;
- ma niedociśnienie związane z objawami, takimi jak zawroty głowy;
- w ostatnim czasie utracił znaczną ilość krwi lub płynów ustrojowych, np. w związku z ciężką biegunką lub wymiotami;
- ma zaburzenia czynności tarczycy;
- u pacjenta występują ciężkie zaburzenia nerek lub pacjent jest poddawany dializie;
- u pacjenta obecnie lub w przeszłości występowały ciężkie zaburzenia czynności wątroby.

Jeśli pacjent zauważy którąkolwiek z powyższych oznak lub nastąpi zmiana jego stanu zdrowia, **należy niezwłocznie powiedzieć o tym lekarzowi.**

Dzieci i młodzież

Nie stosować tego leku u dzieci, jeśli pacjent nie ma ukończonych 18 lat.

Pacjenci w podeszłym wieku

Doświadczenie kliniczne w zakresie stosowania leku Uptravi u pacjentów w wieku powyżej 75 lat jest ograniczone. Lek Uptravi należy stosować ostrożnie w tej grupie wiekowej.

Lek Uptravi a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Przyjmowanie innych leków może wpływać na działanie leku Uptravi.

Należy powiedzieć lekarzowi zajmującemu się leczeniem TNP lub pielęgniarce, jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z poniższych leków:

- gemfibrozyl (lek stosowany w celu obniżenia stężenia tłuszczów [lipidów] we krwi),
- kłopidogrel (lek stosowany w celu zapobiegania zakrzepom w chorobie wieńcowej),
- deferazyroks (lek stosowany w celu usunięcia żelaza z krwiobiegu),
- teryflunomid (lek stosowany w leczeniu stwardnienia rozsianego o przebiegu rzutowo-ustępującym),

- karbamazepina (lek stosowany w leczeniu niektórych postaci padaczki, nerwobólu lub w celu opanowania poważnych zaburzeń afektywnych w przypadku braku skuteczności innych leków),
- fenytoina (lek stosowany w leczeniu padaczki),
- kwas walproinowy (lek stosowany w leczeniu padaczki),
- probenecyd (lek stosowany w leczeniu dny moczanowej),
- flukonazol, ryfampicyna lub ryfapentyna (antybiotyki stosowane w leczeniu zakażeń).

Ciąża i karmienie piersią

Nie zaleca się stosowania tego leku Uptravi podczas ciąży i karmienia piersią. Kobiety w wieku rozrodczym podczas przyjmowania leku Uptravi powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji. Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Lek Uptravi może powodować działania niepożądane, takie jak ból głowy i niskie ciśnienie krwi (patrz punkt 4), które mogą wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów; objawy choroby pacjenta również mogą powodować ograniczenie jego możliwości prowadzenia pojazdów.

3. Jak przyjmować lek Uptravi

Lek Uptravi powinien być przepisywany wyłącznie przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu TNP. Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości lub pytań należy zwrócić się do lekarza.

Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta wystąpią działania niepożądane, gdyż lekarz może zalecić zmianę dawki leku Uptravi.

Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent ma problemy z nieprawidłową czynnością wątroby lub o innych lekach przyjmowanych przez pacjenta, gdyż lekarz może zalecić mniejszą dawkę leku Uptravi przyjmowaną dwa razy na dobę lub tylko raz na dobę.

Pacjenci z zaburzeniami wzroku lub niewidomi powinni uzyskać pomoc innej osoby podczas przyjmowania leku Uptravi w okresie dobierania dawki (proces stopniowego zwiększania dawki).

Dobieranie właściwej dawki

Jeśli lekarz przepisze tabletki 200 mikrogramów

Na początku leczenia większość pacjentów otrzyma jedną tabletkę 200 mikrogramów **przyjmowaną rano i kolejną tabletkę 200 mikrogramów przyjmowaną wieczorem, w odstępie około 12 godzin**. Zaleca się rozpoczynanie terapii wieczorem. Lekarz poinstruuje pacjenta, jak stopniowo zwiększać dawkę leku. Ten okres jest nazywany okresem dobierania dawki. Pozwala organizmowi na stopniowe dostosowanie się do nowego leku. Celem dobierania dawki jest znalezienie najbardziej odpowiedniej dawki leku. Będzie to największa tolerowana przez pacjenta dawka leku, która maksymalnie może wynosić 1600 mikrogramów przyjmowana rano i wieczorem.

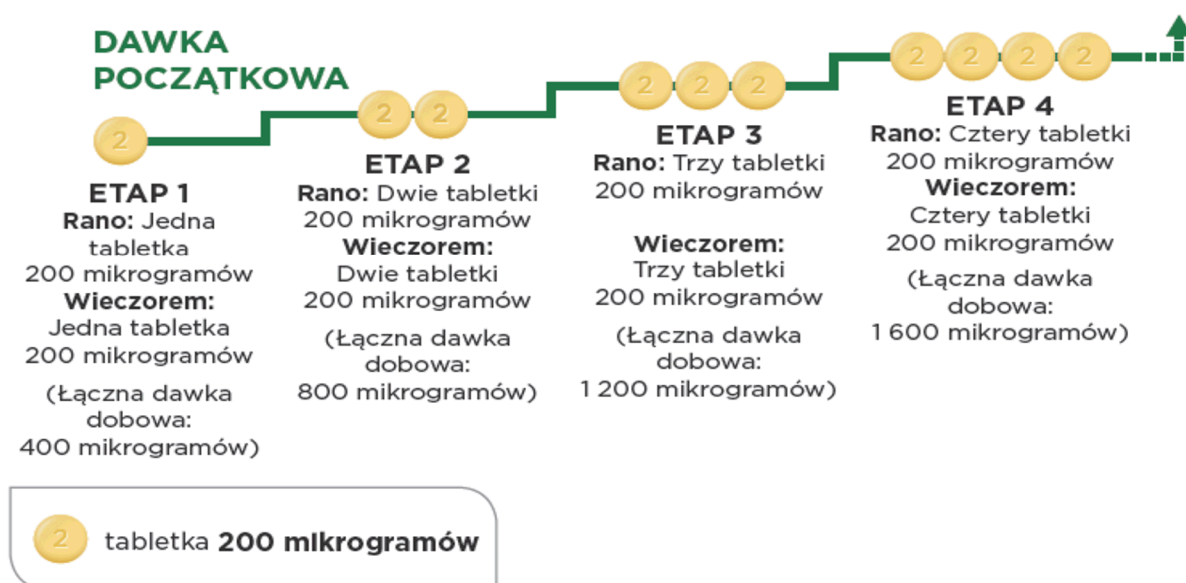
Pierwsze opakowanie tabletek, które pacjent otrzyma, będzie zawierać jasnożółte tabletki 200 mikrogramów.

Lekarz poleci pacjentowi stopniowe zwiększanie dawki, zwykle w odstępach tygodniowych, ale odstępy pomiędzy kolejnym zwiększaniem dawki leku mogą być dłuższe.

Za każdym razem przy zwiększaniu dawki leku pacjent doda jedną tabletkę 200 mikrogramów do porannej dawki i kolejną tabletkę 200 mikrogramów do wieczornej dawki leku. **Przyjęcie pierwszej**

zwiększonej dawki leku zaleca się wieczorem. Na schemacie poniżej przedstawiono liczbę tabletek, które należy przyjmować **codziennie rano i wieczorem** przez pierwsze cztery etapy dobierania dawki.

Każdy etap dawkowania trwa około 1 tygodnia

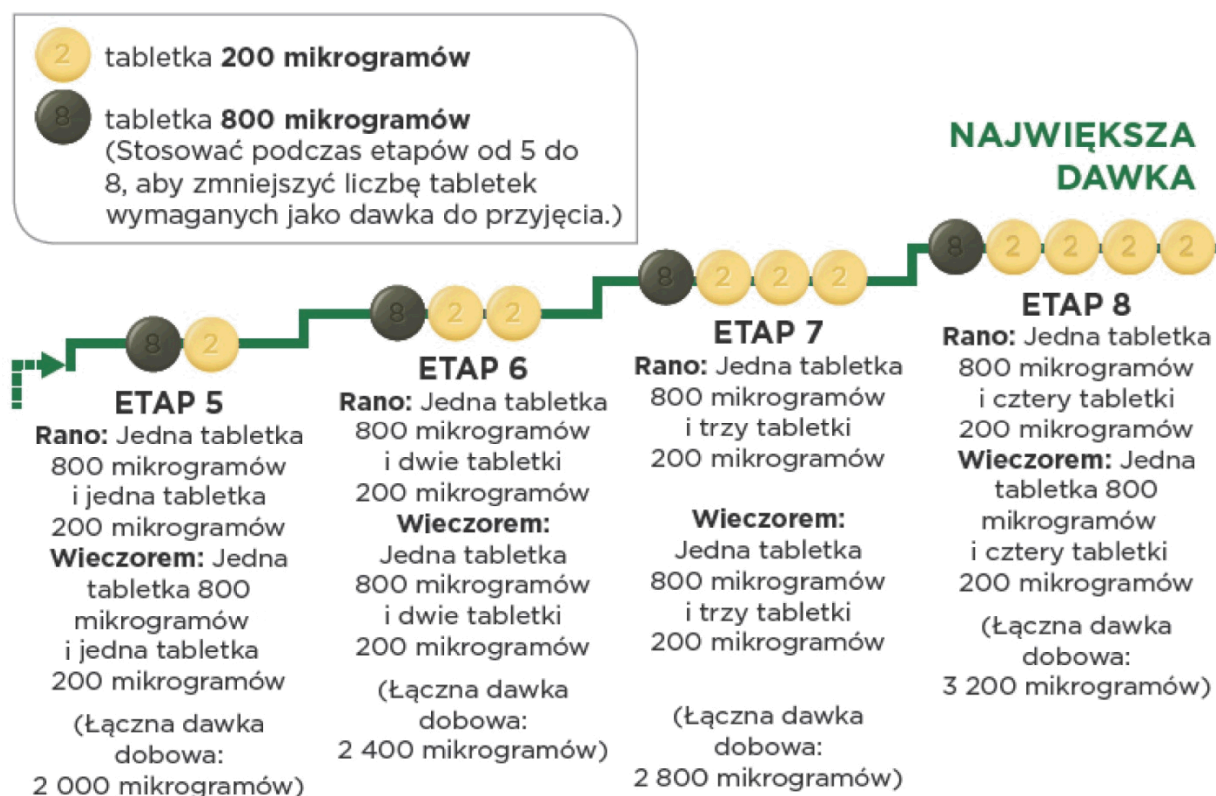


Jeśli lekarz poleci pacjentowi dalsze zwiększanie dawki, pacjent będzie dodawać jedną tabletkę 200 mikrogramów do swojej porannej dawki i jedną tabletkę 200 mikrogramów do swojej wieczornej dawki na każdym kolejnym etapie zwiększania dawki. Przyjęcie pierwszej zwiększonej dawki leku zaleca się wieczorem.

Jeśli lekarz poleci pacjentowi dalsze zwiększanie dawki i pacjent przejdzie do kolejnego 5 etapu, może się to odbywać poprzez przyjmowanie jednej zielonej tabletki 800 mikrogramów i jednej jasnożółtej tabletki 200 mikrogramów rano oraz jednej tabletki 800 mikrogramów i jednej tabletki 200 mikrogramów wieczorem.

Maksymalna dawka leku Uptravi to 1600 mikrogramów rano i 1600 mikrogramów wieczorem. Jednak nie każdy pacjent będzie otrzymywać taką dawkę, ponieważ różni pacjenci wymagają stosowania różnych dawek.

Na schemacie poniżej przedstawiono liczbę tabletek, którą należy przyjmować **codziennie rano i wieczorem** na każdym etapie rozpoczynając od etapu 5.



Jeśli lekarz przepisze tabletki 100 mikrogramów

W przypadku nieprawidłowej pracy wątroby lub przyjmowania niektórych leków lekarz może zalecić dawkę początkową wynoszącą 100 mikrogramów.

Na początku leczenia pacjent otrzyma **jedną tabletkę 100 mikrogramów przyjmowaną rano i kolejną tabletkę 100 mikrogramów przyjmowaną wieczorem, w odstępie około 12 godzin**. Zaleca się rozpoczynanie terapii wieczorem. Lekarz poinstruuje pacjenta, jak stopniowo zwiększać dawkę leku. Ten okres jest nazywany okresem dobierania dawki. Pozwala organizmowi na stopniowe dostosowanie się do nowego leku. Celem dobierania dawki jest znalezienie najbardziej odpowiedniej dawki leku. Będzie to największa tolerowana przez pacjenta dawka leku, która maksymalnie może wynosić 800 mikrogramów, przyjmowana rano i wieczorem.

Lekarz poleci pacjentowi stopniowe zwiększanie dawki, zwykle w odstępach tygodniowych, ale odstępy pomiędzy kolejnym zwiększaniem dawki leku mogą być dłuższe.

Za każdym razem przy zwiększaniu dawki leku pacjent doda jedną tabletkę 100 mikrogramów do porannej dawki i kolejną tabletkę 100 mikrogramów do wieczornej dawki leku. **Przyjęcie pierwszej zwiększonej dawki leku zaleca się wieczorem**. Instrukcje dotyczące zwiększania dawki znajdują się w poradniku dobierania dawki dla pacjenta dołączonym do pakietu dobierania dawki.

Należy powiedzieć lekarzowi o zaprzestaniu lub możliwości zaprzestania przyjmowania jakichkolwiek leków, ponieważ może być konieczne dostosowanie dawki seleksypagu.

Jeśli lekarz poleci pacjentowi dalsze zwiększanie dawki, pacjent będzie dodawać jedną tabletkę 100 mikrogramów do swojej porannej dawki i jedną tabletkę 100 mikrogramów do swojej wieczornej dawki na każdym kolejnym etapie zwiększania dawki. Przyjęcie pierwszej zwiększonej dawki leku zaleca się wieczorem.

Jeśli lekarz poleci pacjentowi dalsze zwiększanie dawki powyżej 400 mikrogramów, można to zrobić, przyjmując jedną czerwoną tabletkę 400 mikrogramów i jedną jasnożółtą tabletkę 100 mikrogramów rano oraz jedną tabletkę 400 mikrogramów i jedną tabletkę 100 mikrogramów wieczorem. Instrukcje

dotyczące zwiększania dawki znajdują się w poradniku dobierania dawki dla pacjenta dołączonym do pakietu dobierania dawki.

W przypadku zwiększania dawki za pomocą tabletek 100 mikrogramów maksymalna dawka leku Uptravi wynosi 800 mikrogramów rano i 800 mikrogramów wieczorem. Jednak nie każdy pacjent będzie otrzymywał taką dawkę, ponieważ różni pacjenci wymagają stosowania różnych dawek.

Korzystanie z poradnika dobierania dawki

Pacjent otrzyma pakiet dobierania dawki, który zawiera poradnik dobierania dawki i ulotkę dla pacjenta. Poradnik dobierania dawki zawiera informacje o procesie dobierania dawki i umożliwia pacjentowi zapisywanie liczby tabletek przyjmowanych codziennie.

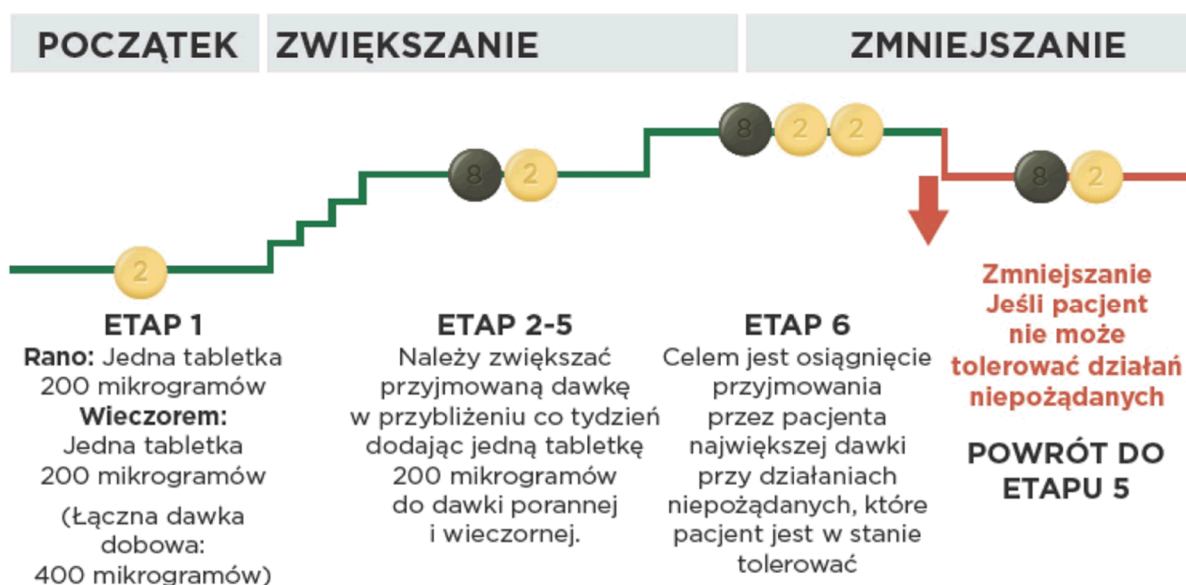
Należy pamiętać o codziennym zapisywaniu liczby przyjmowanych tabletek w dzienniczku dobierania dawki. Każdy etap dobierania dawki trwa zwykle 1 tydzień. Jeśli lekarz poleci pacjentowi przedłużenie każdego etapu dobierania dawki o ponad 1 tydzień, dodatkowe strony w dzienniczku dobierania dawki umożliwiają zapisanie tego. **Należy pamiętać o regularnych kontaktach z lekarzem zajmującym się leczeniem TNP lub pielęgniarką podczas okresu dobierania dawki.**

Zmniejszanie dawki w związku z wystąpieniem działań niepożądanych

Podczas dobierania dawki u pacjenta mogą pojawić się działania niepożądane, takie jak ból głowy, biegunka, nudności (mdłości), wymioty, ból szczęki, ból mięśni, ból w nogach, ból stawów lub zaczerwienienie twarzy (patrz punkt 4). Jeśli te działania niepożądane będą trudne do tolerowania przez pacjenta, należy porozmawiać z lekarzem o możliwościach ich ograniczenia lub leczenia. Dostępne są środki umożliwiające złagodzenie działań niepożądanych. Na przykład leki przeciwbólowe, takie jak paracetamol mogą pomóc w łagodzeniu bólu i bólu głowy.

Jeśli nie można złagodzić działań niepożądanych ani nie następuje stopniowa poprawa podczas przyjmowania obecnej dawki leku, lekarz może polecić pacjentowi zmianę dawki poprzez zmniejszenie liczby jasnożółtych tabletek o jedną rano i o jedną wieczorem. Schemat podany poniżej przedstawia stopniowe zmniejszanie dawki leku. Należy to wykonać wyłącznie na polecenie lekarza.

Dobieranie dawki tabletkami 200 mikrogramów



W razie dostosowywania dawki za pomocą tabletek 100 mikrogramów należy zapoznać się z poradnikiem dobierania dawki dołączonym do opakowania, aby uzyskać instrukcje dotyczące zmniejszania dawki.

Jeśli występujące u pacjenta działania niepożądane są możliwe do tolerowania po zmniejszeniu dawki, lekarz może zdecydować o kontynuowaniu przyjmowania tej dawki leku. Dodatkowe informacje podano poniżej w punkcie „Dawka podtrzymująca”.

Dawka podtrzymująca

Największa dawka tolerowana przez pacjenta podczas dobierania dawki staje się dawką podtrzymującą. Jest to dawka, którą pacjent będzie regularnie przyjmować.

Lekarz przepisze pacjentowi do przyjmowania odpowiednie tabletki, o mocy odpowiadającej tej dawce. **To może umożliwić przyjmowanie jednej tabletki rano i jednej tabletki wieczorem zamiast przyjmowania kilku tabletek za każdym razem.**

Pełny opis tabletek leku Uptravi, w tym kolorów i oznaczeń na tabletkach, podano w punkcie 6 tej ulotki.

W miarę upływu czasu lekarz może odpowiednio zmienić dawkę podtrzymującą.

Jeśli w dowolnym czasie, podczas przyjmowania przez dłuższy czas tej samej dawki, u pacjenta wystąpią działania niepożądane, których pacjent nie toleruje lub działania niepożądane zakłócające codzienne czynności pacjenta, należy skontaktować się z lekarzem, ponieważ dawka przyjmowana przez pacjenta może wymagać zmiany. Lekarz może przepisać pacjentowi mniejszą dawkę. Należy pamiętać o usunięciu niezużytych tabletek (patrz punkt 5).

Lek Uptravi należy przyjmować rano i wieczorem w odstępie około 12 godzin.

Tabletki należy przyjmować z jedzeniem, ponieważ może to poprawić ich tolerowanie przez organizm. Otoczka tabletki zapewnia ochronę. Tabletki należy połykać popijając szklanką wody. Nie wolno dzielić ani kruszyć tabletek.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Uptravi

W przypadku przyjęcia większej liczby tabletek niż polecił lekarz, należy zwrócić się do lekarza.

Pominięcie przyjęcia leku Uptravi

Jeśli pacjent zapomniał o przyjęciu leku Uptravi, należy jak najszybciej przyjąć dawkę leku, a następnie kontynuować przyjmowanie tabletek o regularnych porach. Jeśli zbliża się pora przyjęcia kolejnej dawki (w ciągu 6 godzin przed przyjęciem dawki leku o regularnej porze), należy pominąć pominiętą dawkę i kontynuować przyjmowanie leku o regularnych porach. **Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.**

Przerwanie przyjmowania leku Uptravi

Nagłe przerwanie przyjmowania leku Uptravi może prowadzić do nasilenia objawów u pacjenta. Nie wolno przerywać przyjmowania leku Uptravi bez polecenia lekarza. Lekarz może polecić pacjentowi stopniowe zmniejszanie dawki leku przed całkowitym przerwaniem jego przyjmowania.

Jeśli niezależnie od przyczyny, pacjent przerwie przyjmowanie leku Uptravi przez ponad 3 kolejne dni (pacjent opuścił 3 poranne i 3 wieczorne dawki lub 6 kolejnych dawek lub więcej), **powinien natychmiast skontaktować się z lekarzem, ponieważ może okazać się konieczne zmniejszenie dawki leku, aby uniknąć wystąpienia działań niepożądanych.** Lekarz może zdecydować o wznowieniu leczenia mniejszą dawką leku i stopniowo zwiększać dawkę do poprzedniej dawki podtrzymującej.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane chociaż nie u każdego one wystąpią. U pacjenta mogą wystąpić działania niepożądane nie tylko podczas okresu dobierania dawki, kiedy dawka leku jest zwiększana, ale również w późniejszym czasie podczas przyjmowania takiej samej dawki przez dłuższy czas.

Jeśli u pacjenta wystąpi obrzęk twarzy, warg, języka lub gardła, który może prowadzić do trudności w polykaniu lub oddychaniu (obrzęk naczynioruchowy), należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.

Jeśli u pacjenta wystąpią którekolwiek z poniższych działań niepożądanych: ból głowy, biegunka, nudności (mdłości), wymioty, ból szczęki, ból mięśni, ból w nogach, ból stawów lub zaczerwienienie twarzy, których pacjent nie może tolerować, lub których nie można złagodzić lekami, pacjent powinien zwrócić się do lekarza, ponieważ przyjmowana przez niego dawka może być zbyt duża i może wymagać zmniejszenia.

Bardzo częste działania niepożądane (mogą występować częściej niż u 1 na 10 osób)

- ból głowy
- nagłe zaczerwienienie twarzy
- nudności i wymioty
- biegunka
- ból szczęki, ból mięśni, ból stawów, ból w nogach
- zapalenie jamy nosowo-gardłowej (zatkany nos).

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób):

- niedokrwistość (mała liczba czerwonych krwinek)
- nadczynność tarczycy
- zmniejszone łaknienie
- zmniejszenie masy ciała
- hipotensja (niskie ciśnienie krwi)
- ból brzucha, w tym niestrawność
- ból
- zmiany w niektórych wynikach badań krwi, w tym liczby krwinek lub czynności tarczycy
- wysypki, w tym pokrzywki, mogą powodować uczucie pieczenia lub kłucia i zaczerwienienie skóry
- obrzęk naczynioruchowy i jego objawy opisane na początku tego punktu.

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 osób):

- zwiększenie częstości akcji serca.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Uptravi

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować leku Uptravi po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i blistrze lub etykiecie butelki po „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Tabletki powlekane Uptravi 100 mikrogramów należy zużyć w ciągu 3 miesięcy od pierwszego otwarcia lub przed upływem terminu ważności (w zależności od tego, co nastąpi wcześniej).

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania leku.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Uptravi

Substancją czynną leku jest seleksypag.

Uptravi 100 mikrogramów tabletki powlekane zawiera 100 mikrogramów seleksypagu

Uptravi 200 mikrogramów tabletki powlekane zawiera 200 mikrogramów seleksypagu

Uptravi 400 mikrogramów tabletki powlekane zawiera 400 mikrogramów seleksypagu

Uptravi 600 mikrogramów tabletki powlekane zawiera 600 mikrogramów seleksypagu

Uptravi 800 mikrogramów tabletki powlekane zawiera 800 mikrogramów seleksypagu

Uptravi 1000 mikrogramów tabletki powlekane zawiera 1000 mikrogramów seleksypagu

Uptravi 1200 mikrogramów tabletki powlekane zawiera 1200 mikrogramów seleksypagu

Uptravi 1400 mikrogramów tabletki powlekane zawiera 1400 mikrogramów seleksypagu

Uptravi 1600 mikrogramów tabletki powlekane zawiera 1600 mikrogramów seleksypagu

Pozostałe składniki to:

Rdzeń tabletki:

Mannitol (E421)

Skrobia kukurydziana

Hydroksypropyloceluloza niskopodstawiona

Hydroksypropyloceluloza

Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:

Hypromeloza (E464)

Glikol propylenowy (E1520)

Tytanu dwutlenek (E171)

Żelaza tlenki (E172)

Wosk Carnauba

Uptravi 100 mikrogramów tabletki powlekane zawiera żelaza tlenek żółty i żelaza tlenek czarny (E172) oraz talk.

Uptravi 200 mikrogramów tabletki powlekane zawiera żelaza tlenek żółty (E172).

Uptravi 400 mikrogramów tabletki powlekane zawiera żelaza tlenek czerwony (E172).

Uptravi 600 mikrogramów tabletki powlekane zawiera żelaza tlenek czerwony i żelaza tlenek czarny (E172).

Uptravi 800 mikrogramów tabletki powlekane zawiera żelaza tlenek żółty i żelaza tlenek czarny (E172).

Uptravi 1000 mikrogramów tabletki powlekane zawiera żelaza tlenek czerwony i żelaza tlenek żółty (E172).

Uptravi 1200 mikrogramów tabletki powlekane zawiera żelaza tlenek czarny i żelaza tlenek czerwony (E172).

Uptravi 1400 mikrogramów tabletki powlekane zawiera żelaza tlenek żółty (E172).

Uptravi 1600 mikrogramów tabletki powlekane zawiera żelaza tlenek czarny, żelaza tlenek czerwony i żelaza tlenek żółty (E172).

Jak wygląda lek Uptravi i co zawiera opakowanie

Uptravi 100 mikrogramów tabletki powlekane: okrągłe, jasnożółte tabletki powlekane o średnicy 3,0 mm z oznakowaniem „1” po jednej stronie.

Uptravi 200 mikrogramów tabletki powlekane: okrągłe, jasnożółte tabletki powlekane o średnicy 7,3 mm z oznakowaniem „2” po jednej stronie.

Uptravi 400 mikrogramów tabletki powlekane: okrągłe, czerwone tabletki powlekane o średnicy 7,3 mm z oznakowaniem „4” po jednej stronie.

Uptravi 600 mikrogramów tabletki powlekane: okrągłe, jasnofioletowe tabletki powlekane o średnicy 7,3 mm z oznakowaniem „6” po jednej stronie.

Uptravi 800 mikrogramów tabletki powlekane: okrągłe, zielone tabletki powlekane o średnicy 7,3 mm z oznakowaniem „8” po jednej stronie.

Uptravi 1000 mikrogramów tabletki powlekane: okrągłe, pomarańczowe tabletki powlekane o średnicy 7,3 mm z oznakowaniem „10” po jednej stronie.

Uptravi 1200 mikrogramów tabletki powlekane: okrągłe, ciemnofioletowe tabletki powlekane o średnicy 7,3 mm z oznakowaniem „12” po jednej stronie.

Uptravi 1400 mikrogramów tabletki powlekane: okrągłe, ciemnożółte tabletki powlekane o średnicy 7,3 mm z oznakowaniem „14” po jednej stronie.

Uptravi 1600 mikrogramów tabletki powlekane: okrągłe, brązowe tabletki powlekane o średnicy 7,3 mm z oznakowaniem „16” po jednej stronie.

Uptravi 100 mikrogramów tabletki powlekane są pakowane w butelki zawierające po 60 i 140 tabletek (pakiety dobierania dawki).

Uptravi 200 mikrogramów tabletki powlekane są pakowane w blistry zawierające po 10 lub 60 tabletek oraz 60 lub 140 tabletek (pakiety dobierania dawki).

Uptravi 400 mikrogramów, 600 mikrogramów, 800 mikrogramów, 1000 mikrogramów, 1200 mikrogramów, 1400 mikrogramów i 1600 mikrogramów tabletki powlekane są pakowane w blistry zawierające po 60 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

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

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:
<https://www.ema.europa.eu/en>.

Strona 1

Uptravi 200 mikrogramów tabletki powlekane seleksypag

Poradnik dobierania dawki

Rozpoczynanie leczenia lekiem Uptravi

Przed rozpoczęciem leczenia należy przeczytać informacje dla pacjenta podane w ulotce dołączonej do opakowania.

Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta wystąpią działania niepożądane, gdyż lekarz może zalecić zmianę dawki leku Uptravi. Należy poinformować lekarza o innych lekach przyjmowanych przez pacjenta, gdyż lekarz może zalecić przyjmowanie dawki leku Uptravi tylko raz na dobę.

Strona 2

Spis treści

Jak przyjmować lek Uptravi?	4
Jak zwiększać dawkę leku?	6
Jakie są etapy zwiększania dawki?	8
Kiedy rozpocząć zmniejszanie dawki?	10
Zmniejszanie dawki.....	12

Strona 3

Kiedy rozpocząć przyjmowanie dawki podtrzymującej	14
Pominięcie przyjęcia leku Uptravi	16
Przerwanie przyjmowania leku Uptravi	17
Dzienniczek dobierania dawki	18

Strona 4

Jak przyjmować lek Uptravi?

Lek Uptravi jest lekiem przyjmowanym codziennie rano i wieczorem w leczeniu tętniczego nadciśnienia płuc (TNP).

Początkowa dawka leku Uptravi to 200 mikrogramów **przyjmowana rano i wieczorem**.

Przyjęcie pierwszej dawki leku Uptravi powinno nastąpić wieczorem.

Dawkę leku należy przyjmować popijając szklanką wody, najlepiej podczas posiłku.

Strona 5

Leczenie lekiem Uptravi przebiega w 2 fazach:

Dobieranie dawki

Podczas pierwszych kilku tygodni lekarz wspólnie z pacjentem dostosuje dawkę leku Uptravi, aby znaleźć właściwą dawkę dla pacjenta. Lekarz może polecić pacjentowi zwiększenie dawki leku Uptravi w stosunku do początkowej dawki. Lekarz może polecić pacjentowi zmniejszenie dawki leku. Taki proces nazywa się dobieraniem dawki. Pozwala organizmowi na stopniowe dostosowanie się do leku.

Leczenie podtrzymujące

Po określeniu przez lekarza właściwej dawki leku dla pacjenta, będzie to dawka, którą pacjent będzie regularnie przyjmować. Ta dawka jest nazywana dawką podtrzymującą.

Jak zwiększać dawkę leku?

Pacjent rozpoczyna przyjmowanie leku od dawki 200 mikrogramów przyjmowanej rano i wieczorem, a po uzgodnieniu z lekarzem zwiększa dawkę do kolejnej dawki. Przyjęcie pierwszej zwiększonej dawki leku powinno następować wieczorem. Każdy etap dawkowania trwa około 1 tygodnia. Znalezienie odpowiedniej dawki dla pacjenta może potrwać kilka tygodni.

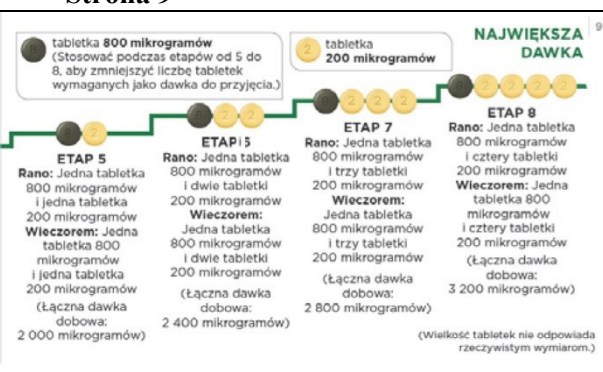
Celem jest znalezienie najbardziej odpowiedniej dawki dla pacjenta.

Taka dawka będzie dawką podtrzymującą.

Każdy pacjent z TNP wymaga innego dawkowania. **W przypadku każdego pacjenta dawka podtrzymująca może być inna.**

Niektórzy pacjenci mogą przyjmować 200 mikrogramów rano i wieczorem jako dawkę podtrzymującą, natomiast inni pacjenci mogą przyjmować największą dawkę wynoszącą 1600 mikrogramów rano i wieczorem jako dawkę podtrzymującą.

Inni pacjenci mogą przyjmować jako dawkę podtrzymującą, dawkę pomiędzy tymi dwiema wielkościami dawek. Najważniejsze jest znalezienie najbardziej odpowiedniej dawki dla pacjenta.

**↓ Kiedy rozpocząć zmniejszanie dawki?**

Jak każdy lek, lek Uptravi może powodować działania niepożądane w miarę zwiększania dawki leku.

Jeśli u pacjenta wystąpią działania niepożądane należy porozmawiać z lekarzem lub pielęgniarką. Dostępne są środki umożliwiające złagodzenie działań niepożądanych.

Do najczęściej występujących działań niepożądanych (mogą wystąpić częściej niż u 1 na 10 pacjentów) podczas przyjmowania leku Uptravi należą:

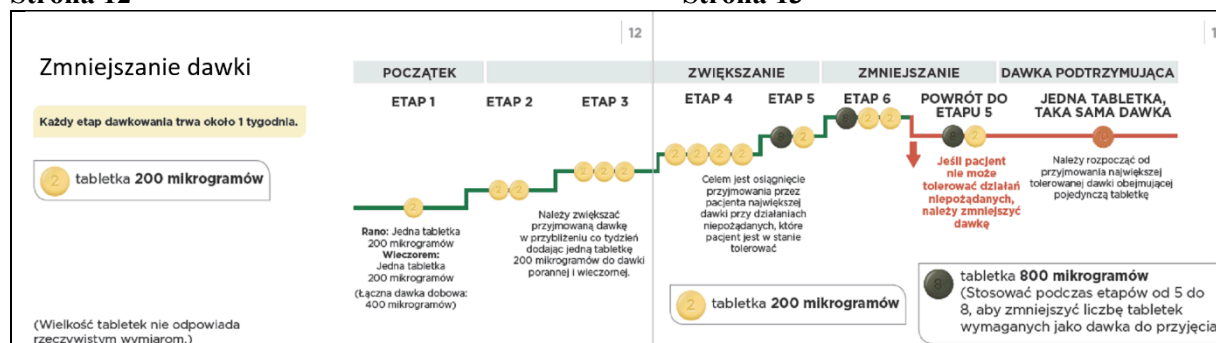
- ból głowy • biegunka • nudności • wymioty
- ból szczęki • ból mięśni • ból w nogach • ból stawów • zaczerwienienie twarzy

Pełną listę działań niepożądanych podano w ulotce dla pacjenta dołączonej do opakowania.

Jeśli pacjent nie toleruje działań niepożądanych pomimo prób ich łagodzenia przez lekarza lub pielęgniarkę, lekarz może zlecić zmniejszenie dawki leku.

Jeśli lekarz poleci pacjentowi zmniejszenie dawki, pacjent powinien przyjmować o jedną tabletkę 200 mikrogramów mniej rano oraz o jedną tabletkę 200 mikrogramów mniej wieczorem.

Zmniejszenie dawki należy przeprowadzić wyłącznie po omówieniu tego z lekarzem zajmującym się leczeniem TNP. Taki proces zmniejszania dawki leku pomoże w określeniu dawki, która jest najbardziej odpowiednia dla pacjenta. Jest to dawka podtrzymująca.



Kiedy rozpocząć przyjmowanie dawki podtrzymującej

Największa dawka, którą pacjent może tolerować w okresie dobierania dawki będzie jego **dawką podtrzymującą**. Dawka podtrzymująca jest dawką, którą pacjent będzie odtąd regularnie przyjmować. Lekarz może przepisać pacjentowi, jako dawkę podtrzymującą, jej odpowiednik w postaci **pojedynczej tabletki o takiej samej mocy**.

Dzięki temu, zamiast kilku tabletek jako dawki przyjmowanej o danej porze dnia, pacjent może przyjmować jedną tabletkę rano i jedną tabletkę wieczorem.

Na przykład jeśli największą dawką tolerowaną przez pacjenta była dawka 1200 mikrogramów przyjmowana rano i wieczorem:



W miarę upływu czasu lekarz może, w razie konieczności, dostosować dawkę podtrzymującą.

Pominięcie przyjęcia leku Uptravi

Jeśli pacjent zapomniał o przyjęciu dawki leku, należy jak najszybciej przyjąć dawkę leku, a następnie kontynuować przyjmowanie tabletek o regularnych porach. Jeżeli od regularnej pory przyjęcia leku minęło 6 godzin, należy pominąć pominiętą dawkę i kontynuować przyjmowanie leku o regularnej porze.

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie przyjmowania leku Uptravi

Nie wolno przerywać przyjmowania leku Uptravi bez polecenia lekarza. Jeśli, niezależnie od przyczyny, pacjent przerwie przyjmowanie leku Uptravi przez ponad 3 kolejne dni (pacjent opuścił 6 kolejnych dawek lub więcej), **należy natychmiast skontaktować się z lekarzem, ponieważ może okazać się konieczne zmniejszenie dawki leku, aby uniknąć wystąpienia działań niepożądanych.**

Lekarz może zdecydować o wznowieniu leczenia mniejszą dawką leku i stopniowo zwiększać dawkę do poprzedniej dawki podtrzymującej.

Dzienniczek dobierania dawki

Należy dokładnie przeczytać treść ulotki dla pacjenta załączonej do opakowania leku.

Poniższe strony dzienniczka ułatwią pacjentowi notowanie liczby tabletek przyjmowanych rano i wieczorem podczas okresu dobierania dawki.

Należy je wykorzystać do zapisania liczby tabletek przyjmowanych rano i wieczorem.

Każdy etap zwykle trwa 1 tydzień, o ile lekarz nie zaleci inaczej. Jeśli etapy dobierania dawki będą dłuższe niż 1 tydzień, zapisanie tych danych umożliwią dodatkowe strony w dzienniczku dobierania dawki.



Należy wykorzystać strony od 20 do 27 do zapisywania przyjmowanego leku w pierwszych tygodniach leczenia, kiedy pacjent przyjmuje tylko tabletki 200 mikrogramów (etapy 1–4).



Jeśli lekarz przepisał pacjentowi zarówno tabletki 200 jak i 800 mikrogramów, należy wykorzystać strony od 30 do 37 (etapy 5-8).

Należy pamiętać o regularnych kontaktach z lekarzem zajmującym się leczeniem TNP lub pielęgniarką.

Należy zapisać polecenia lekarza:

Numer telefonu i adres e-mail lekarza:

Numer telefonu do farmaceuty:

Notatki:

TYDZIEŃ 1	Codziennie należy zapisywać w poniższych polach liczbę tabletek przyjętych rano i wieczorem. Rozmawiałem/rozmawiałam z lekarzem lub pielęgniarką w dniu DD/MM/RR Data: _____									
Rano 200 mikrogramów	0	#	#	#	#	#	#	#	#	#
Wieczorem 200 mikrogramów	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#
Pierwsze przyjęcie leku Upravi powinno nastąpić wieczorem										

TYDZIEŃ 20	Należy zapisać numer tygodnia leczenia w górnym lewym rogu. Codziennie należy zapisywać w poniższych polach liczbę tabletek przyjętych rano i wieczorem. Rozmawiałem/rozmawiałam z lekarzem lub pielęgniarką w dniu DD/MM/RR Data: _____									
Rano 200 mikrogramów	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#
Wieczorem 200 mikrogramów	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#
Pierwsze przyjęcie leku Upravi powinno nastąpić wieczorem										

TYDZIEŃ 22	Należy zapisać numer tygodnia leczenia w górnym lewym rogu. Codziennie należy zapisywać w poniższych polach liczbę tabletek przyjętych rano i wieczorem. Rozmawiałem/rozmawiałam z lekarzem lub pielęgniarką w dniu DD/MM/RR Data: _____									
Rano 200 mikrogramów	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#
Wieczorem 200 mikrogramów	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#

TYDZIEŃ 2	Należy zapisać numer tygodnia leczenia w górnym lewym rogu. Codziennie należy zapisywać w poniższych polach liczbę tabletek przyjętych rano i wieczorem. Rozmawiałem/rozmawiałam z lekarzem lub pielęgniarką w dniu DD/MM/RR Data: _____									
Rano 200 mikrogramów	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#
Wieczorem 200 mikrogramów	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#
Należy przejść do strony 28, jeśli lekarz przepisał pacjentowi tabletki 800 mikrogramów										

Strona 24

TYDZIEŃ Należy zapisać numer tygodnia leczenia w górnym lewym rogu. Codziennie należy zapisywać w poniższych polach liczbę tabletek przyjętych rano i wieczorem. Rozmawiałem/rozmawiałam z lekarzem lub pielęgniarką w dniu DD/MM/RR Data: _____										24	TYDZIEŃ Należy zapisać numer tygodnia leczenia w górnym lewym rogu. Codziennie należy zapisywać w poniższych polach liczbę tabletek przyjętych rano i wieczorem. Rozmawiałem/rozmawiałam z lekarzem lub pielęgniarką w dniu DD/MM/RR Data: _____										2
Rano	200 mikrogramów	#	#	#	#	#	#	#	#	Rano	200 mikrogramów	#	#	#	#	#	#	#	#		
	200 mikrogramów	#	#	#	#	#	#	#	#		200 mikrogramów	#	#	#	#	#	#	#	#		
Wieczorem	200 mikrogramów	#	#	#	#	#	#	#	#	Wieczorem	200 mikrogramów	#	#	#	#	#	#	#	#		
	200 mikrogramów	#	#	#	#	#	#	#	#		200 mikrogramów	#	#	#	#	#	#	#	#		
Należy przejść do strony 28, jeśli lekarz przepisał pacjentowi tabletki 800 mikrogramów										Należy przejść do strony 28, jeśli lekarz przepisał pacjentowi tabletki 800 mikrogramów											

Strona 25

Strona 26

TYDZIEŃ Należy zapisać numer tygodnia leczenia w górnym lewym rogu. Codziennie należy zapisywać w poniższych polach liczbę tabletek przyjętych rano i wieczorem. Rozmawiałem/rozmawiałam z lekarzem lub pielęgniarką w dniu DD/MM/RR Data: _____										26	TYDZIEŃ Należy zapisać numer tygodnia leczenia w górnym lewym rogu. Codziennie należy zapisywać w poniższych polach liczbę tabletek przyjętych rano i wieczorem. Rozmawiałem/rozmawiałam z lekarzem lub pielęgniarką w dniu DD/MM/RR Data: _____										2
Rano	200 mikrogramów	#	#	#	#	#	#	#	#	Rano	200 mikrogramów	#	#	#	#	#	#	#	#		
	200 mikrogramów	#	#	#	#	#	#	#	#		200 mikrogramów	#	#	#	#	#	#	#	#		
Wieczorem	200 mikrogramów	#	#	#	#	#	#	#	#	Wieczorem	200 mikrogramów	#	#	#	#	#	#	#	#		
	200 mikrogramów	#	#	#	#	#	#	#	#		200 mikrogramów	#	#	#	#	#	#	#	#		
Należy przejść do strony 28, jeśli lekarz przepisał pacjentowi tabletki 800 mikrogramów										Należy przejść do strony 28, jeśli lekarz przepisał pacjentowi tabletki 800 mikrogramów											

Strona 27

Strona 28

Należy wykorzystać kolejne strony dzienniczka, jeśli lekarz przepisał pacjentowi tabletki 800 mikrogramów oprócz tabletek 200 mikrogramów.

Na stronach dzienniczka należy odznaczyć przyjęcie **jednej** tabletki 800 mikrogramów codziennie rano i wieczorem wraz z przepisaną liczbą tabletek 200 mikrogramów.



Strona 29

Należy pamiętać o regularnych kontaktach z lekarzem zajmującym się leczeniem TNP lub pielęgniarką.

Należy zapisać polecenia lekarza:

Numer telefonu i adres e-mail lekarza:

Numer telefonu do farmaceuty:

Notatki:

Strona 30

TYDZIEŃ	Należy zapisać numer tygodnia leczenia w górnym lewym rogu. Codziennie należy zapisywać w poniższych polach liczbę tabletek przyjętych rano i wieczorem. Rozmawiałem/rozmawiałam z lekarzem lub pielęgniarką w dniu DD/MM/RR							30
#	Data: _____							
 Rano	200 mikrogramów	#	#	#	#	#	#	
 Wieczorem	200 mikrogramów	#	#	#	#	#	#	
	800 mikrogramów	1	1	1	1	1	1	
		1	1	1	1	1	1	

Strona 31

TYDZIEŃ	Należy zapisać numer tygodnia leczenia w górnym lewym rogu. Codziennie należy zapisywać w poniższych polach liczbę tabletek przyjętych rano i wieczorem. Rozmawiałem/rozmawiałam z lekarzem lub pielęgniarką w dniu DD/MM/RR							31
#	Data: _____							
 Rano	200 mikrogramów	#	#	#	#	#	#	
 Wieczorem	200 mikrogramów	#	#	#	#	#	#	
	800 mikrogramów	1	1	1	1	1	1	
		1	1	1	1	1	1	

Strona 32

TYDZIEŃ	Należy zapisać numer tygodnia leczenia w górnym lewym rogu. Codziennie należy zapisywać w poniższych polach liczbę tabletek przyjętych rano i wieczorem. Rozmawiałem/rozmawiałam z lekarzem lub pielęgniarką w dniu DD/MM/RR							32
#	Data: _____							
 Rano	200 mikrogramów	#	#	#	#	#	#	
 Wieczorem	200 mikrogramów	#	#	#	#	#	#	
	800 mikrogramów	1	1	1	1	1	1	
		1	1	1	1	1	1	

Strona 33

TYDZIEŃ	Należy zapisać numer tygodnia leczenia w górnym lewym rogu. Codziennie należy zapisywać w poniższych polach liczbę tabletek przyjętych rano i wieczorem. Rozmawiałem/rozmawiałam z lekarzem lub pielęgniarką w dniu DD/MM/RR							33
#	Data: _____							
 Rano	200 mikrogramów	#	#	#	#	#	#	
 Wieczorem	200 mikrogramów	#	#	#	#	#	#	
	800 mikrogramów	1	1	1	1	1	1	
		1	1	1	1	1	1	

Strona 34

TYDZIEŃ	Należy zapisać numer tygodnia leczenia w górnym lewym rogu. Codziennie należy zapisywać w poniższych polach liczbę tabletek przyjętych rano i wieczorem. Rozmawiałem/rozmawiałam z lekarzem lub pielęgniarką w dniu DD/MM/RR							34
#	Data: _____							
 Rano	200 mikrogramów	#	#	#	#	#	#	
 Wieczorem	200 mikrogramów	#	#	#	#	#	#	
	800 mikrogramów	1	1	1	1	1	1	
		1	1	1	1	1	1	

Strona 35

TYDZIEŃ	Należy zapisać numer tygodnia leczenia w górnym lewym rogu. Codziennie należy zapisywać w poniższych polach liczbę tabletek przyjętych rano i wieczorem. Rozmawiałem/rozmawiałam z lekarzem lub pielęgniarką w dniu DD/MM/RR							35
#	Data: _____							
 Rano	200 mikrogramów	#	#	#	#	#	#	
 Wieczorem	200 mikrogramów	#	#	#	#	#	#	
	800 mikrogramów	1	1	1	1	1	1	
		1	1	1	1	1	1	

Strona 36

TYDZIEŃ	Należy zapisać numer tygodnia leczenia w górnym lewym rogu. Codziennie należy zapisywać w poniższych polach liczbę tabletek przyjętych rano i wieczorem. Rozmawiałem/rozmawiałam z lekarzem lub pielęgniarką w dniu DD/MM/RR							36
#	Data: _____							
 Rano	200 mikrogramów	#	#	#	#	#	#	
 Wieczorem	200 mikrogramów	#	#	#	#	#	#	
	800 mikrogramów	1	1	1	1	1	1	
		1	1	1	1	1	1	

Strona 37

TYDZIEŃ	Należy zapisać numer tygodnia leczenia w górnym lewym rogu. Codziennie należy zapisywać w poniższych polach liczbę tabletek przyjętych rano i wieczorem. Rozmawiałem/rozmawiałam z lekarzem lub pielęgniarką w dniu DD/MM/RR							37
#	Data: _____							
 Rano	200 mikrogramów	#	#	#	#	#	#	
 Wieczorem	200 mikrogramów	#	#	#	#	#	#	
	800 mikrogramów	1	1	1	1	1	1	
		1	1	1	1	1	1	

Strona 38

Notatki

Strona 39**Strona 40**

Strona 1

Uptravi 100 mikrogramów tabletki powlekane seleksypag

Poradnik dobierania dawki

Rozpoczynanie leczenia lekiem Uptravi

Przed rozpoczęciem leczenia należy przeczytać informacje dla pacjenta podane w ulotce dołączonej do opakowania.

Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta wystąpią działania niepożądane, gdyż lekarz może zalecić zmianę dawki leku Uptravi.

Strona 2

Spis treści

Jak przyjmować lek Uptravi?

.....4

Jak zwiększać dawkę leku?

.....6

Jakie są etapy zwiększania dawki?

.....8

Kiedy rozpocząć zmniejszanie dawki?

.....10

Zmniejszanie dawki.....12

Strona 3

Kiedy rozpocząć przyjmowanie dawki podtrzymującej

.....14

Pominięcie przyjęcia leku Uptravi

.....16

Przerwanie przyjmowania leku Uptravi

.....17

Dzienniczek dobierania dawki

.....18

Strona 4

Jak przyjmować lek Uptravi?

Lek Uptravi jest lekiem przyjmowanym codziennie rano i wieczorem w leczeniu tętniczego nadciśnienia płuc (TNP).

Początkowa dawka leku Uptravi to 100 mikrogramów **przyjmowana rano i wieczorem**.

Przyjęcie pierwszej dawki leku Uptravi powinno nastąpić wieczorem.

Dawkę leku należy przyjmować popijając szklanką wody, najlepiej podczas posiłku.

Strona 5

Leczenie lekiem Uptravi przebiega w 2 fazach:

Dobieranie dawki

Podczas pierwszych kilku tygodni lekarz wspólnie z pacjentem dostosuje dawkę leku Uptravi, aby znaleźć właściwą dawkę dla pacjenta. Lekarz może polecić pacjentowi zwiększenie dawki leku Uptravi w stosunku do początkowej dawki. Lekarz może polecić pacjentowi zmniejszenie dawki leku. Taki proces nazywa się dobieraniem dawki. Pozwala organizmowi na stopniowe dostosowanie się do leku.

Leczenie podtrzymujące

Po określeniu przez lekarza właściwej dawki leku dla pacjenta, będzie to dawka, którą pacjent będzie regularnie przyjmować. Ta dawka jest nazywana dawką podtrzymującą.

Jak zwiększać dawkę leku?

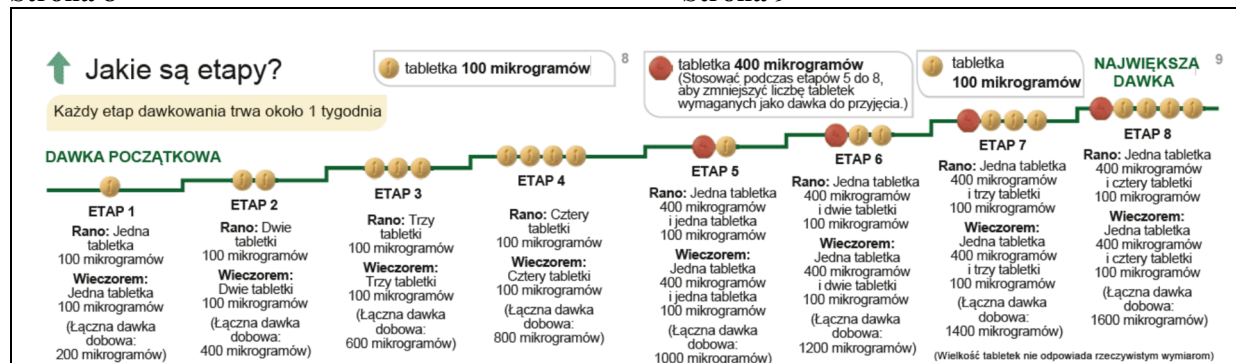
Pacjent rozpoczyna przyjmowanie leku od dawki 100 mikrogramów przyjmowanej rano i wieczorem, a po uzgodnieniu z lekarzem zwiększa dawkę do kolejnej dawki. Przyjęcie pierwszej zwiększonej dawki leku powinno następować wieczorem. Każdy etap dawkowania trwa około 1 tygodnia. Znalezienie odpowiedniej dawki dla pacjenta może potrwać kilka tygodni.

Celem jest znalezienie najbardziej odpowiedniej dawki dla pacjenta.
Taka dawka będzie dawką podtrzymującą.

Każdy pacjent z TNP wymaga innego dawkowania. **W przypadku każdego pacjenta dawka podtrzymująca może być inna.**

Niektórzy pacjenci mogą przyjmować 100 mikrogramów rano i wieczorem jako dawkę podtrzymującą, natomiast inni pacjenci mogą przyjmować największą dawkę wynoszącą 800 mikrogramów rano i wieczorem jako dawkę podtrzymującą.

Inni pacjenci mogą przyjmować jako dawkę podtrzymującą, dawkę pomiędzy tymi dwiema wielkościami dawek. Najważniejsze jest znalezienie najbardziej odpowiedniej dawki dla pacjenta.



↓ Kiedy rozpocząć zmniejszanie dawki?

Jak każdy lek, lek Uptravi może powodować działania niepożądane w miarę zwiększania dawki leku.

Jeśli u pacjenta wystąpią działania niepożądane należy porozmawiać z lekarzem lub pielęgniarką. Dostępne są środki umożliwiające złagodzenie działań niepożądanych.

Do najczęściej występujących działań niepożądanych (mogą wystąpić częściej niż u 1 na 10 pacjentów) podczas przyjmowania leku Uptravi należą:

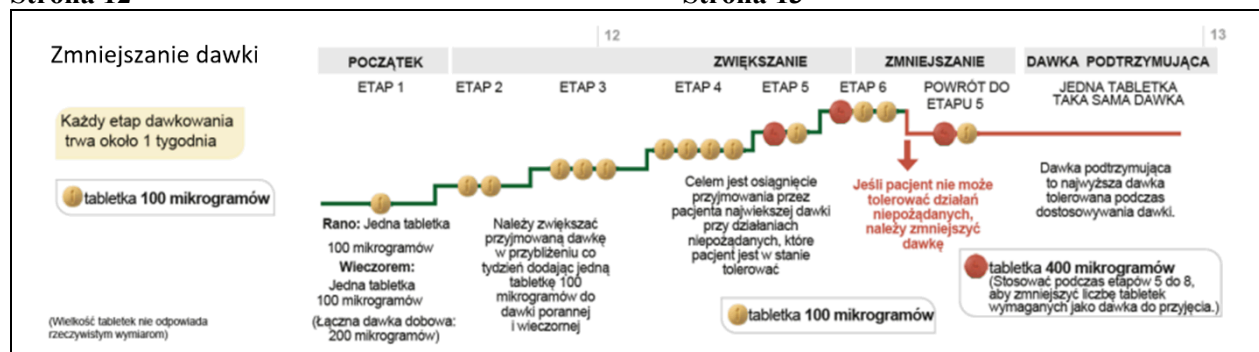
- ból głowy • biegunka • nudności • wymioty
- ból szczęki • ból mięśni • ból w nogach • ból stawów • zaczerwienienie twarzy

Pełną listę działań niepożądanych podano w ulotce dla pacjenta dołączonej do opakowania.

Jeśli pacjent nie toleruje działań niepożądanych pomimo prób ich łagodzenia przez lekarza lub pielęgniarkę, lekarz może zalecić zmniejszenie dawki leku.

Jeśli lekarz poleci pacjentowi zmniejszenie dawki, pacjent powinien przyjmować o jedną tabletkę 100 mikrogramów mniej rano oraz o jedną tabletkę 100 mikrogramów mniej wieczorem.

Zmniejszenie dawki należy przeprowadzić wyłącznie po omówieniu tego z lekarzem zajmującym się leczeniem TNP. Taki proces zmniejszania dawki leku pomoże w określeniu dawki, która jest najbardziej odpowiednia dla pacjenta. Jest to dawka podtrzymująca.



Kiedy rozpocząć przyjmowanie dawki podtrzymującej

Największa dawka, którą pacjent może tolerować w okresie dobierania dawki będzie jego **dawką podtrzymującą**. Dawka podtrzymująca jest dawką, którą pacjent będzie odtąd regularnie przyjmować. Lekarz może przepisać pacjentowi, jako dawkę podtrzymującą, jej odpowiednik w postaci **pojedynczej tabletki o takiej samej mocy**.

Dzięki temu, zamiast kilku tabletek jako dawki przyjmowanej o danej porze dnia, pacjent może przyjmować jedną tabletkę rano i jedną tabletkę wieczorem.

Na przykład jeśli największą dawką tolerowaną przez pacjenta była dawka 600 mikrogramów przyjmowana rano i wieczorem:



W miarę upływu czasu lekarz może, w razie konieczności, dostosować dawkę podtrzymującą.

Pominięcie przyjęcia leku Uptravi

Jeśli pacjent zapomniał o przyjęciu dawki leku, należy jak najszybciej przyjąć dawkę leku, a następnie kontynuować przyjmowanie tabletek o regularnych porach. Jeżeli od regularnej pory przyjęcia leku minęło 6 godzin, należy pominąć pominiętą dawkę i kontynuować przyjmowanie leku o regularnej porze.

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie przyjmowania leku Uptravi

Nie wolno przerywać przyjmowania leku Uptravi bez polecenia lekarza. Jeśli niezależnie od przyczyny pacjent przerwie przyjmowanie leku Uptravi przez ponad 3 kolejne dni (pacjent opuścił 6 kolejnych dawek lub więcej), **należy natychmiast skontaktować się z lekarzem, ponieważ może okazać się konieczne zmniejszenie dawki leku, aby uniknąć wystąpienia działań niepożądanych.**

Lekarz może zdecydować o wznowieniu leczenia mniejszą dawką leku i stopniowo zwiększać dawkę do poprzedniej dawki podtrzymującej.

Dzienniczek dobierania dawki

Należy dokładnie przeczytać treść ulotki dla pacjenta załączonej do opakowania leku.

Poniższe strony dzienniczka ułatwią pacjentowi notowanie liczby tabletek przyjmowanych rano i wieczorem podczas okresu dobierania dawki.

Należy je wykorzystać do zapisania liczby tabletek przyjmowanych rano i wieczorem.

Każdy etap zwykle trwa 1 tydzień, o ile lekarz nie zaleci inaczej. Jeśli etapy dobierania dawki będą dłuższe niż 1 tydzień, zapisanie tych danych umożliwią dodatkowe strony w dzienniczku dobierania dawki.



Należy wykorzystać strony od 20 do 27 do zapisywania przyjmowanego leku w pierwszych tygodniach leczenia, kiedy pacjent przyjmuje tylko tabletki 100 mikrogramów (etapy 1–4).



Jeśli lekarz przepisał pacjentowi zarówno tabletki 100 jak i 400 mikrogramów, należy wykorzystać strony od 30 do 37 (etapy 5-8).

Należy pamiętać o regularnych kontaktach z lekarzem zajmującym się leczeniem TNP lub pielęgniarką.

Należy zapisać polecenia lekarza:

Numer telefonu i adres e-mail lekarza:

Numer telefonu do farmaceuty:

Notatki:

TYDZIEŃ	Codziennie należy zapisywać w poniższych polach liczbę tabletek przyjętych rano i wieczorem. Rozmawiałem z moim lekarzem lub pielęgniarką DD/MM/YY.							20
1	Data:							#
Rano	100 mikrogramów	0	#	#	#	#	#	#
Wieczorem	100 mikrogramów	#	#	#	#	#	#	#
Pierwsze przyjęcie leku Upravi powinno nastąpić wieczorem								

TYDZIEŃ	Należy zapisać numer tygodnia leczenia w górnym lewym rogu. Codziennie należy zapisywać w poniższych polach liczbę tabletek przyjętych rano i wieczorem. Rozmawiałem z moim lekarzem lub pielęgniarką DD/MM/YY.							21
#	Data:							#
Rano	100 mikrogramów	#	#	#	#	#	#	#
Wieczorem	100 mikrogramów	#	#	#	#	#	#	#
Pierwsze przyjęcie zwiększonej dawki leku Upravi powinno nastąpić wieczorem								

TYDZIEŃ	Należy zapisać numer tygodnia leczenia w górnym lewym rogu. Codziennie należy zapisywać w poniższych polach liczbę tabletek przyjętych rano i wieczorem. Rozmawiałem z moim lekarzem lub pielęgniarką DD/MM/YY.							22
#	Data:							#
Rano	100 mikrogramów	#	#	#	#	#	#	#
Wieczorem	100 mikrogramów	#	#	#	#	#	#	#

TYDZIEŃ	Należy zapisać numer tygodnia leczenia w górnym lewym rogu. Codziennie należy zapisywać w poniższych polach liczbę tabletek przyjętych rano i wieczorem. Rozmawiałem z moim lekarzem lub pielęgniarką DD/MM/YY.							23
#	Data:							#
Rano	100 mikrogramów	#	#	#	#	#	#	#
Wieczorem	100 mikrogramów	#	#	#	#	#	#	#

Należy przejść do strony 28 jeśli lekarz przepisał pacjentowi tabletki 400 mikrogramów

Strona 24

TYDZIEŃ Należy zapisać numer tygodnia leczenia w górnym lewym rogu. Codziennie należy zapisywać w poniższych polach liczbę tabletek przyjętych rano i wieczorem. Rozmawiałem z moim lekarzem lub pielęgniarką DD/MM/YY. Data: _____								24
 Rano 100 mikrogramów								 Rano 100 mikrogramów
 Wieczorem 100 mikrogramów								 Wieczorem 100 mikrogramów
Należy przejść do strony 28 jeśli lekarz przepisał pacjentowi tabletki 400 mikrogramów								Należy przejść do strony 28 jeśli lekarz przepisał pacjentowi tabletki 400 mikrogramów

Strona 25

Strona 26

TYDZIEŃ Należy zapisać numer tygodnia leczenia w górnym lewym rogu. Codziennie należy zapisywać w poniższych polach liczbę tabletek przyjętych rano i wieczorem. Rozmawiałem z moim lekarzem lub pielęgniarką DD/MM/YY. Data: _____								26
 Rano 100 mikrogramów								 Rano 100 mikrogramów
 Wieczorem 100 mikrogramów								 Wieczorem 100 mikrogramów
Należy przejść do strony 28 jeśli lekarz przepisał pacjentowi tabletki 400 mikrogramów								Należy przejść do strony 28 jeśli lekarz przepisał pacjentowi tabletki 400 mikrogramów

Strona 27

Strona 28

Należy wykorzystać kolejne strony dzienniczka, jeśli lekarz przepisał pacjentowi tabletki 400 mikrogramów oprócz tabletek 100 mikrogramów.

Na stronach dzienniczka należy odznaczyć przyjęcie **jednej** tabletki 400 mikrogramów codziennie rano i wieczorem wraz z przepisaną liczbą tabletek 100 mikrogramów.

 tabletki 100 mikrogramów
 tabletki 400 mikrogramów
 (Stosować podczas etapów 5 do 8, aby zmniejszyć liczbę tabletek wymaganych jako dawka do przyjęcia.)

Strona 29

Należy pamiętać o regularnych kontaktach z lekarzem zajmującym się leczeniem TNP lub pielęgniarką.

Należy zapisać polecenia lekarza:

Numer telefonu i adres e-mail lekarza:

Numer telefonu do farmaceuty:

Notatki:

Strona 30

TYDZIEŃ Należy zapisać numer tygodnia leczenia w górnym lewym rogu. Codziennie należy zapisywać w poniższych polach liczbę tabletek przyjętych rano i wieczorem. Rozmawiałem z moim lekarzem lub pielęgniarką DD/MM/YY. Data: _____								30
 Rano 100 mikrogramów 400 mikrogramów								 Rano 100 mikrogramów 400 mikrogramów
 Wieczorem 100 mikrogramów 400 mikrogramów								 Wieczorem 100 mikrogramów 400 mikrogramów

Strona 31

Strona 32

TYDZIEŃ Należy zapisać numer tygodnia leczenia w górnym lewym rogu. Codziennie należy zapisywać w poniższych polach liczbę tabletek przyjętych rano i wieczorem. Rozmawiałem z moim lekarzem lub pielęgniarką DD/MM/YY. Data: _____								32
								
Rano	100 mikrogramów	400 mikrogramów	1	1	1	1	1	
								
Wieczorem	100 mikrogramów	400 mikrogramów	1	1	1	1	1	

Strona 33

TYDZIEŃ Należy zapisać numer tygodnia leczenia w górnym lewym rogu. Codziennie należy zapisywać w poniższych polach liczbę tabletek przyjętych rano i wieczorem. Rozmawiałem z moim lekarzem lub pielęgniarką DD/MM/YY. Data: _____								33
								
Rano	100 mikrogramów	400 mikrogramów	1	1	1	1	1	
								
Wieczorem	100 mikrogramów	400 mikrogramów	1	1	1	1	1	

Strona 34

TYDZIEŃ Należy zapisać numer tygodnia leczenia w górnym lewym rogu. Codziennie należy zapisywać w poniższych polach liczbę tabletek przyjętych rano i wieczorem. Rozmawiałem z moim lekarzem lub pielęgniarką DD/MM/YY. Data: _____								34
								
Rano	100 mikrogramów	400 mikrogramów	1	1	1	1	1	
								
Wieczorem	100 mikrogramów	400 mikrogramów	1	1	1	1	1	

Strona 35

TYDZIEŃ Należy zapisać numer tygodnia leczenia w górnym lewym rogu. Codziennie należy zapisywać w poniższych polach liczbę tabletek przyjętych rano i wieczorem. Rozmawiałem z moim lekarzem lub pielęgniarką DD/MM/YY. Data: _____								35
								
Rano	100 mikrogramów	400 mikrogramów	1	1	1	1	1	
								
Wieczorem	100 mikrogramów	400 mikrogramów	1	1	1	1	1	

Strona 36

TYDZIEŃ Należy zapisać numer tygodnia leczenia w górnym lewym rogu. Codziennie należy zapisywać w poniższych polach liczbę tabletek przyjętych rano i wieczorem. Rozmawiałem z moim lekarzem lub pielęgniarką DD/MM/YY. Data: _____								36
								
Rano	100 mikrogramów	400 mikrogramów	1	1	1	1	1	
								
Wieczorem	100 mikrogramów	400 mikrogramów	1	1	1	1	1	

Strona 37

TYDZIEŃ Należy zapisać numer tygodnia leczenia w górnym lewym rogu. Codziennie należy zapisywać w poniższych polach liczbę tabletek przyjętych rano i wieczorem. Rozmawiałem z moim lekarzem lub pielęgniarką DD/MM/YY. Data: _____								37
								
Rano	100 mikrogramów	400 mikrogramów	1	1	1	1	1	
								
Wieczorem	100 mikrogramów	400 mikrogramów	1	1	1	1	1	

Strona 38

Notatki							
---------	--	--	--	--	--	--	--

Strona 39

--	--	--	--	--	--	--	--

Strona 40

--	--	--	--	--	--	--	--