

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Uptravi 100 mikrogramov filmom obalené tablety
Uptravi 200 mikrogramov filmom obalené tablety
Uptravi 400 mikrogramov filmom obalené tablety
Uptravi 600 mikrogramov filmom obalené tablety
Uptravi 800 mikrogramov filmom obalené tablety
Uptravi 1 000 mikrogramov filmom obalené tablety
Uptravi 1 200 mikrogramov filmom obalené tablety
Uptravi 1 400 mikrogramov filmom obalené tablety
Uptravi 1 600 mikrogramov filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Uptravi 100 mikrogramov filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 100 mikrogramov selexipagu.

Uptravi 200 mikrogramov filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 200 mikrogramov selexipagu.

Uptravi 400 mikrogramov filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 400 mikrogramov selexipagu.

Uptravi 600 mikrogramov filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 600 mikrogramov selexipagu.

Uptravi 800 mikrogramov filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 800 mikrogramov selexipagu.

Uptravi 1 000 mikrogramov filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 1 000 mikrogramov selexipagu.

Uptravi 1 200 mikrogramov filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 1 200 mikrogramov selexipagu.

Uptravi 1 400 mikrogramov filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 1 400 mikrogramov selexipagu.

Uptravi 1 600 mikrogramov filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 1 600 mikrogramov selexipagu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta

Uptravi 100 mikrogramov filmom obalené tablety

Okrúhle svetložlté filmom obalené tablety s priemerom 3,0 mm a s označením „1” na jednej strane.

Uptravi 200 mikrogramov filmom obalené tablety

Okrúhle svetložlté filmom obalené tablety s priemerom 7,3 mm a s označením „2” na jednej strane.

Uptravi 400 mikrogramov filmom obalené tablety

Okrúhle červené filmom obalené tablety s priemerom 7,3 mm a s označením „4” na jednej strane.

Uptravi 600 mikrogramov filmom obalené tablety

Okrúhle svetlofialové filmom obalené tablety s priemerom 7,3 mm a s označením „6” na jednej strane.

Uptravi 800 mikrogramov filmom obalené tablety

Okrúhle zelené filmom obalené tablety s priemerom 7,3 mm a s označením „8” na jednej strane.

Uptravi 1 000 mikrogramov filmom obalené tablety

Okrúhle oranžové filmom obalené tablety s priemerom 7,3 mm a s označením „10” na jednej strane.

Uptravi 1 200 mikrogramov filmom obalené tablety

Okrúhle tmavofialové filmom obalené tablety s priemerom 7,3 mm a s označením „12” na jednej strane.

Uptravi 1 400 mikrogramov filmom obalené tablety

Okrúhle tmavožlté filmom obalené tablety s priemerom 7,3 mm a s označením „14” na jednej strane.

Uptravi 1 600 mikrogramov filmom obalené tablety

Okrúhle hnedé filmom obalené tablety s priemerom 7,3 mm a s označením „16” na jednej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Uptravi je indikovaný na dlhodobú liečbu pľúcnej arteriálnej hypertenzie (PAH) u dospelých pacientov II. – III. triedy podľa funkčnej klasifikácie WHO ako kombinovaná terapia u pacientov nedostatočne kontrolovaných antagonistom endotelínového receptora (ERA, z angl. endothelin receptor antagonist) a/alebo inhibitorom fosfodiesterázy typu 5 (PDE-5) alebo ako monoterapia u pacientov, ktorí nie sú kandidátmi na tieto terapie.

Účinnosť bola preukázaná v populácii s PAH zahrňujúcou idiopatickú a hereditárnu PAH, PAH spojenú s poruchami spojivového tkaniva a PAH spojenú s korigovanou jednoduchou vrodenou srdcovou chybou (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu má začať a monitorovať iba lekár so skúsenosťami s liečbou PAH.

Dávkovanie

Individualizovaná titrácia dávky

U každého pacienta má byť dávka titrovaná po dosiahnutí najvyššej individuálne tolerovanej dávky, ktorá sa môže pohybovať od 200 mikrogramov podávaných dvakrát denne do 1 600 mikrogramov podávaných dvakrát denne (individualizovaná udržiavacia dávka).

Odporúčaná začiatková dávka je 200 mikrogramov podávaných dvakrát denne približne po 12 hodinách. Dávka sa zvyšuje po 200 mikrogramoch dvakrát denne zvyčajne v týždenných intervaloch. Na začiatku liečby a zakaždým po zvýšení dávky sa odporúča užiť prvú dávku večer. Počas titrácie dávky sa môžu vyskytnúť niektoré nežiaduce reakcie vyplývajúce z mechanizmu účinku selexipagu (napr. bolesť hlavy, hnačka, nevoľnosť a vracanie, bolesť čeluste, bolesť svalov, bolesť končatín, bolesť kĺbov a sčervenanie). Zvyčajne sú prechodné a dajú sa zvládnuť symptomatickou liečbou (pozri časť 4.8). Ak však pacient dosiahne dávku, ktorú netoleruje, dávka sa má znížiť na predchádzajúcu hodnotu.

U pacientov, u ktorých postupné zvyšovanie dávky bolo zamedzené z iného dôvodu ako pre nežiaduce reakcie vyplývajúce z mechanizmu účinku selexipagu, má sa zvážiť druhý pokus o titrovanie dávky po najvyššiu individuálne tolerovanú dávku po maximálnu dávku 1 600 mikrogramov dvakrát denne.

Individualizovaná udržiavacia dávka

Najvyššia tolerovaná dávka dosiahnutá počas titrácie dávky sa má udržiavať. Ak je liečba s touto dávkou časom horšie tolerovaná, má sa zvážiť symptomatická liečba a/alebo zníženie dávky na najbližšiu nižšiu dávku.

Prerušenie a ukončenie

Ak sa dávka vynechá, má sa užiť čo najskôr. Vynechaná dávka sa nemá užiť, ak do nasledujúcej dávky zostáva približne 6 hodín.

Ak sa liečba vynechá na 3 a viac dní, Uptravi sa má začať užívať s nižšou dávkou a potom sa má titrovať smerom nahor.

K dispozícii sú obmedzené údaje o náhlom vysadení selexipagu u pacientov s PAH. Neboli zaznamenané žiadne akútne symptómy z vysadenia liečby.

Napriek tomu, v prípade rozhodnutia o vysadení Uptravi sa má tak urobiť postupne, kým sa nezačne alternatívna liečba.

Úprava dávky pri súbežnom podávaní stredne silných inhibítorov CYP2C8

Pri súbežnom podávaní stredne silných inhibítorov CYP2C8 (napr. klopidoogrel, deferasirox a teriflunomid) sa má celková denná dávka Uptravi znížiť na polovicu podávaním polovice každej dávky dvakrát denne. Alternatívne sa môže na dosiahnutie polovice dennej dávky pokračovať s frekvenciou dávkovania Uptravi jedenkrát denne u pacientov, ktorí sú už dobre kontrolovaní na dávkovanom režime jedenkrát denne alebo sa môže použiť u pacientov, u ktorých nie je k dispozícii vhodná sila (sily) dávky podporujúca dávkovanie dvakrát denne s polovičnou dávkou. V prípade netolerovania liečby pri danej dávke je potrebné zvážiť symptomatickú liečbu a/alebo zníženie dávky na najbližšiu nižšiu dávku. Po ukončení súbežného podávania stredne silného inhibítora CYP2C8 sa má podľa potreby zvýšiť celková denná dávka Uptravi. Maximálna dávka 1 600 mikrogramov dvakrát denne sa nemá prekročiť (pozri časť 4.5).

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti (≥ 65 rokov)

U starších ľudí nie je potrebná úprava dávkovania (pozri časť 5.2). K dispozícii sú obmedzené klinické skúsenosti s pacientmi staršími ako 75 rokov, preto v tejto populácii sa má Uptravi používať s opatrnosťou (pozri časť 4.4).

Porucha funkcie pečene

Uptravi sa nemá podávať pacientom s ťažkou poruchou funkcie pečene (trieda C podľa Childovej-Pughovej klasifikácie, pozri časť 4.4). U pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (trieda B podľa Childovej-Pughovej klasifikácie) má byť začiatková dávka liečby 100 mikrogramov dvakrát denne a má sa zvyšovať po 100 mikrogramoch dvakrát denne v týždenných intervaloch, kým sa nevyskytnú nežiaduce reakcie vyplývajúce z mechanizmu účinku selexipagu, ktoré už nie sú tolerovateľné a medicínsky zvládnuteľné. U týchto pacientov je maximálna dávka 800 mikrogramov podávaná dvakrát denne. Alternatívne sa môže na dosiahnutie polovice dennej dávky pokračovať s frekvenciou dávkovania Uptravi jedenkrát denne u pacientov, ktorí sú už dobre kontrolovaní na dávkovacom režime jedenkrát denne alebo sa môže použiť u pacientov, u ktorých nie je k dispozícii vhodná sila (sily) dávky podporujúca dávkovanie dvakrát denne s polovičnou dávkou. U pacientov s ľahkou poruchou funkcie pečene (trieda A podľa Childovej-Pughovej klasifikácie) nie je potrebná úprava dávkovania.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s ľahkou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávkovania. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (odhadovaná rýchlosť glomerulárnej filtrácie [eGFR] < 30 ml/min/1,73 m²) sa nevyžaduje zmena začiatkovej dávky; titrácia dávky má u týchto pacientov prebiehať s opatrnosťou (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť selexipagu u detí vo veku od 2 do 18 rokov neboli doteraz stanovené. V súčasnosti dostupné predbežné údaje sú opísané v častiach 5.1 a 5.2, ale nie je možné stanoviť žiadne odporúčanie na dávkovanie. Podávanie selexipagu pediatrickej populácii sa neodporúča.

Bezpečnosť a účinnosť selexipagu u detí mladších ako 2 roky sa neskúmala, pretože štúdie na zvieratách naznačujú zvýšené riziko intususcepcie. Klinický význam týchto zistení nie je známy (pozri časť 5.3).

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

Filmom obalené tablety sa užívajú perorálne ráno a večer. Na zlepšenie tolerovania liečby sa odporúča užívať Uptravi s jedlom a na začiatku každej titračnej fázy sa odporúča užiť zvýšenú dávku večer.

Filmom obalené tablety sa majú prehltnúť spolu s vodou. Tablety sa nemajú deliť ani drviť, pretože obal tablety chráni liečivo pred svetlom.

Pacienti so slabým zrakom alebo nevidiaci musia byť poučení o tom, že pri užívaní Uptravi počas titračného obdobia majú požiadať inú osobu o pomoc pri podaní lieku.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Ťažká forma ischemickej choroby srdca alebo nestabilná angina pectoris.
- Infarkt myokardu za posledných 6 mesiacov.
- Dekompenzované zlyhávanie srdca, ktoré nie je pod dôsledným lekársym dohľadom.
- Ťažké arytmie.
- Mozgovocievne príhody (napr. prechodný ischemický záchvat, mozgová porážka) za posledné 3 mesiace.
- Vrodené alebo získané poruchy srdcových chlopní s klinicky významnými poruchami funkcie myokardu nesúvisiace s pľúcnou hypertenziou.

- Súbežné podávanie silných inhibítorov CYP2C8 (napr. gemfibrozil, pozri časť 4.5)

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Hypotenzia

Selexipag má vazodilatačné vlastnosti, ktoré môžu spôsobiť zníženie krvného tlaku. Skôr, ako lekári predpíšu Upravi, majú starostlivo zvážiť, či pacienti s určitými základnými ochoreniami môžu byť vystavení nežiaducim vazodilatačným účinkom (napr. pacienti na antihypertenzívnej liečbe alebo s pokojovou hypotenziou, s hypovolémiou, s ťažkou obštrukciou výtok z ľavej komory alebo autonómnou dysfunkciou) (pozri časť 4.8).

Hypertyreoidizmus

Pri liečbe s Upravi bol pozorovaný hypertyreoidizmus. V prípade prejavov a symptómov hypertyreoidizmu sa odporúča urobiť testy funkcie štítnej žľazy podľa klinickej indikácie (pozri časť 4.8).

Pľúcna venookluzívna choroba

U pacientov s pľúcnou venookluzívnou chorobou boli hlásené prípady pľúcneho edému spojené s vazodilatanciami (hlavne prostacyklínmi). Preto ak sa vyskytnú prejavy pľúcneho edému u pacientov s PAH, ktorým je podávané Upravi, má sa zvážiť možnosť pľúcnej venookluzívnej choroby. Ak sa diagnóza potvrdí, liečba sa má ukončiť.

Starší pacienti (≥ 65 rokov)

K dispozícii sú obmedzené klinické skúsenosti so selexipagom u pacientov starších ako 75 rokov, preto v tejto populácii sa má Upravi používať s opatnosťou (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie pečene

K dispozícii nie sú žiadne klinické skúsenosti so selexipagom u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (trieda C podľa Childovej-Pughovej klasifikácie), preto táto liečba nemá byť podávaná týmto pacientom. Expozícia selexipagu a jeho aktívnemu metabolitu sa zvyšuje u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (trieda B podľa Childovej-Pughovej klasifikácie; pozri časť 5.2). U pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene sa má celková denná dávka Upravi znížiť (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek ($eGFR < 30$ ml/min/1,73 m²) má byť dávka titrovaná s opatnosťou. Nie sú žiadne skúsenosti s použitím Upravi u dialyzovaných pacientov (pozri časť 5.2), preto sa Upravi nemá u týchto pacientov používať.

Ženy vo fertilnom veku

Ženy vo fertilnom veku majú používať účinnú antikoncepciu počas užívania selexipagu (pozri časť 4.6).

4.5 Liekové a iné interakcie

Účinky iných liekov na selexipag

Selexipag je hydrolyzovaný na jeho aktívny metabolit účinkom karboxylesterázy (pozri časť 5.2). Selexipag a jeho aktívny metabolit sú oxidatívne metabolizované hlavne prostredníctvom CYP2C8 a v menšej miere CYP3A4. Glukuronidácia aktívneho metabolitu je katalyzovaná účinkom UGT1A3

a UGT2B7. Selexipag a jeho aktívny metabolit sú substrátmi OATP1B1 a OATP1B3. Selexipag je slabým substrátom P-gp efluxnej pumpy. Aktívny metabolit je slabým substrátom proteínu rezistencie rakoviny prsníka (BCRP).

Farmakokinetika selexipagu a jeho aktívneho metabolitu nie je ovplyvnená warfarínom.

Inhibítory CYP2C8

Za prítomnosti 600 mg gemfibrozilu dvakrát denne, ktorý je silným inhibítorom CYP2C8, sa expozícia selexipagu zvýšila približne dvojnásobne, zatiaľ čo expozícia aktívnemu metabolitu, ktorý má hlavný podiel na účinnosti, sa zvýšila približne 11-násobne. Súbežné podávanie Uptravi so silnými inhibítormi CYP2C8 (napr. gemfibrozil) je kontraindikované (pozri časť 4.3).

Súbežné podávanie Uptravi s klopidoogrelom (úvodná dávka 300 mg alebo udržiavacia dávka 75 mg jedenkrát denne), stredne silného inhibítora CYP2C8, nemalo žiaden relevantný účinok na expozíciu selexipagu, ale zvýšilo expozíciu aktívnemu metabolitu približne 2,2-násobne po úvodnej dávke a 2,7-násobne po udržiavacej dávke. Pri súbežnom podávaní stredne silných inhibítorov CYP2C8 (napr. klopidoogrel, deferasirox, teriflunomid) sa má celková denná dávka Uptravi znížiť znížením každej dávky na polovicu. Alternatívne sa na dosiahnutie polovice dennej dávky môže pokračovať s frekvenciou dávkovania Uptravi jedenkrát denne u pacientov, ktorí sú už dobre kontrolovaní na dávkovanom režime jedenkrát denne alebo sa môže použiť u pacientov, u ktorých nie je k dispozícii vhodná sila (sily) dávky podporujúca dávkovanie dvakrát denne s polovičnou dávkou. Po ukončení súbežného podávania stredne silného inhibítora CYP2C8 sa má podľa potreby zvýšiť celková denná dávka Uptravi. Maximálna dávka 1 600 mikrogramov dvakrát denne sa nemá prekročiť (pozri časť 4.2).

Induktory CYP2C8

Za prítomnosti 600 mg rifampicínu jedenkrát denne, ktorý je induktorom CYP2C8 (a UGT enzýmov), sa expozícia selexipagu nezmenila, zatiaľ čo expozícia aktívnemu metabolitu sa znížila o polovicu. Pri súbežnom podávaní induktorov CYP2C8 (napr. rifampicín, karbamazepín, fenytoín) sa môže vyžadovať úprava dávky selexipagu.

Inhibítory UGT1A3 a UGT2B7

Účinok silných inhibítorov UGT1A3 a UGT2B7 (kyselina valproová, probenecid a flukonazol) na expozíciu selexipagu a jeho aktívnemu metabolitu nebola skúmaná. Pri podávaní týchto liekov súbežne s Uptravi sa vyžaduje opatrnosť. Potenciálnu farmakokinetickú interakciu so silnými inhibítormi UGT1A3 a UGT2B7 nemožno vylúčiť.

Inhibítory a induktory CYP3A4

Za prítomnosti 400 mg/100 mg lopinaviru/ritonaviru dvakrát denne, ktorý je silným inhibítorom CYP3A4, sa expozícia selexipagu zvýšila približne dvojnásobne, zatiaľ čo expozícia aktívnemu metabolitu selexipagu sa nezmenila. Vzhľadom na 37-násobne vyššiu potenciu aktívneho metabolitu je tento účinok klinicky irelevantný. Keďže silný inhibítor CYP3A4 neovplyvnil farmakokinetiku aktívneho metabolitu, čo naznačuje, že dráha CYP3A4 nie je dôležitá pri eliminácii aktívneho metabolitu, nepredpokladá sa ani žiadny účinok induktorov CYP3A4 na farmakokinetiku aktívneho metabolitu.

Špecifická liečba PAH

V placebom kontrolovaných klinických skúšaní 3. fázy na pacientoch s PAH viedlo použitie selexipagu v kombinácii s ERA a inhibítorom PDE-5 k 30 % poklesu expozície aktívnemu metabolitu.

Inhibítory transportéra (lopinavir/ritonavir)

Za prítomnosti 400 mg/100 mg lopinaviru/ritonaviru dvakrát denne, ktorý je silným OATP (OATP1B1 a OATP1B3) a P-gp inhibítorom, sa expozícia selexipagu zvýšila približne dvojnásobne, kým expozícia aktívnemu metabolitu selexipagu sa nezmenila. Vzhľadom na to, že farmakologický účinok je v prevažnej miere sprostredkovaný aktívnym metabolitom, tento účinok nie je klinicky relevantný.

Účinok selexipagu na iné lieky

Selexipag a jeho aktívny metabolit neinhibuje ani neindukuje enzýmy cytochrómu P450 a transportné proteíny pri klinicky relevantných koncentráciách.

Antikoagulanciá alebo inhibítory zhlukovania trombocytov

Selexipag je inhibítorom zhlukovania trombocytov *in vitro*. V placebom kontrolovaných klinických skúšaníach 3. fázy na pacientoch s PAH sa nezaznamenalo zvýšené riziko krvácania so selexipagom v porovnaní s placebom, a to ani pri podávaní selexipagu spolu s antikoagulanciami (napr. heparín, kumarínové antikoagulanciá) alebo s inhibítormi zhlukovania trombocytov. V štúdií na zdravých subjektoch selexipag (400 mikrogramov dvakrát denne) nezmenil expozíciu S-warfarínu (substrát CYP2C9) ani R-warfarínu (substrát CYP3A4) po jednorazovej dávke 20 mg warfarínu. Selexipag neovplyvnil farmakodynamický účinok warfarínu na medzinárodný normalizovaný pomer.

Midazolam

V ustálenom stave po zvýšení dávky na 1 600 mikrogramov selexipagu dvakrát denne, nebola pozorovaná žiadna klinicky relevantná zmena v expozícii midazolamu, citlivého substrátu CYP3A4 v čreve a v pečeni alebo jeho metabolitu 1-hydroxymidazolamu. Súbežné podávanie selexipagu so substrátmi CYP3A4 nevyžaduje úpravu dávky.

Hormonálne kontraceptíva

Špecifické štúdie liekových interakcií s hormonálnymi kontraceptívami sa neuskutočnili. Keďže selexipag nepôsobil na expozíciu substrátov CYP3A4 midazolamu a R-warfarínu ani substrátu CYP2C9 S-warfarínu, nepredpokladá sa znížená účinnosť hormonálnych kontraceptív.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

Ženy vo fertilnom veku majú používať účinnú antikoncepciu počas užívania selexipagu (pozri časť 4.4).

Gravidita

Nie sú k dispozícii údaje o užívaní selexipagu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky na reprodukčnú toxicitu. Selexipag a jeho hlavný metabolit preukázal 20- až 80-násobne nižšiu účinnosť prostacyklínového (IP) receptora *in vitro* u zvieracích druhov použitých v testoch reprodukčnej toxicity v porovnaní so zisteniami u ľudí. Preto bezpečnostný prah pre účinky na reprodukciu sprostredkované IP receptorom je taktiež nižší ako bezpečnostný prah pre účinky nesúvisiace s IP receptorom (pozri časť 5.3).

Upravi sa neodporúča počas gravidity a u žien vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú antikoncepciu.

Dojčenie

Nie je známe, či sa selexipag alebo jeho metabolity vylučujú do ľudského mlieka. U potkanov sa selexipag alebo jeho metabolity vylučujú do mlieka (pozri časť 5.3). Riziko pre dojčené dieťa nie je možné vylúčiť. Upravi sa nemá užívať počas laktácie.

Fertilita

K dispozícii nie sú žiadne klinické údaje. V štúdiách na potkanoch selexipag vo vysokých dávkach spôsoboval prechodné poruchy v estrálnych cykloch, ktoré neovplyvňovali fertilitu (pozri časť 5.3). Význam pre človeka nie je známy.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Uptravi má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pri zvažovaní schopnosti pacienta viesť vozidlá a obsluhovať stroje je potrebné brať do úvahy klinický stav pacienta a bezpečnostný profil selexipagu (napr. bolesť hlavy alebo hypotenzia, pozri časť 4.8).

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie sú bolesť hlavy, hnačka, nevoľnosť a vracanie, bolesť čeluste, bolesť svalov, bolesť končatín, bolesť kĺbov a sčervenanie. Tieto reakcie sú častejšie počas titračnej fázy. Väčšina z týchto reakcií sú miernej až strednej intenzity.

Bezpečnosť selexipagu bola hodnotená v dlhodobej placebom kontrolovanej štúdii 3. fázy u 1 156 dospelých pacientov so symptomatickou PAH (štúdia GRIPHON). Priemerná dĺžka liečby bola 76,4 týždňa (medián 70,7 týždňa) v skupine pacientov užívajúcich selexipag a 71,2 týždňa (medián 63,7 týždňa) v placebovej skupine. Expozícia selexipagu bola až do 4,2 rokov.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie získané z pívotnej klinickej štúdie GRIPHON a sledovania po uvedení na trh sú uvedené v tabuľke nižšie. Nežiaduce reakcie sú zoradené podľa frekvencie v rámci každej triedy orgánových systémov a sú uvedené v poradí klesajúcej závažnosti. Frekvencie výskytu sú definované nasledovne: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$) alebo veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$).

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté
Poruchy krvi a lymfatického systému		Anémia* Pokles hemoglobínu*	
Poruchy endokrinného systému		Hypertyreoidizmus* Pokles tyreoidálneho stimulačného hormónu	
Poruchy metabolizmu a výživy		Znížená chuť do jedla Zníženie telesnej hmotnosti	
Poruchy nervového systému	Bolesť hlavy*		
Poruchy srdca a srdcovej činnosti			Sínusová tachykardia*
Poruchy ciev	Sčervenanie*	Hypotenzia*	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Nazofaryngitída (neinfekčného pôvodu)	Upchatý nos	
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Hnačka* Vracanie* Nevoľnosť*	Bolesť brucha Dyspepsia*	
Poruchy kože a podkožného tkaniva		Vyrážka Žihľavka Erytém Angioedém†	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Bolesť čeluste* Bolesť svalov* Bolesť kĺbov* Bolesť končatín*		
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		Bolesť	

* Pozri časť Popis vybraných nežiaducich reakcií.

† Prípady angioedému boli hlásené po uvedení lieku na trh s latenciou, ktorá môže presiahnuť 30 dní liečby.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Farmakologické účinky spojené s titráciou dávky a udržiavacou liečbou

Nežiaduce reakcie spojené s mechanizmom účinku selexipagu boli často pozorované najmä vo fáze individualizovanej titrácie dávky a sú uvedené v nasledujúcej tabuľke:

Nežiaduce reakcie prostacyklínového typu	Titrácia		Udržiavacia liečba	
	Selexipag	placebo	Selexipag	placebo
Bolesť hlavy	64 %	28 %	40 %	20 %
Hnačka	36 %	12 %	30 %	13 %
Nevoľnosť	29 %	13 %	20 %	10 %
Bolesť čeluste	26 %	4 %	21 %	4 %
Bolesť svalov	15 %	5 %	9 %	3 %
Bolesť končatín	14 %	5 %	13 %	6 %
Vracanie	14 %	4 %	8 %	6 %
Sčervenanie	11 %	4 %	10 %	3 %
Bolesť kĺbov	7 %	5 %	9 %	5 %

Tieto účinky sú zvyčajne prechodné alebo zvládnuteľné symptomatickou liečbou. Liečbu selexipagom pre tieto nežiaduce reakcie prerušilo 7,5 % pacientov. Približná miera výskytu závažných nežiaducich reakcií bola 2,3 % v skupine na selexipagu a 0,5 % v placebovej skupine. V klinickej praxi bolo pozorované, že pri gastrointestinálnych príhodách účinkovali lieky proti hnačke, antiemetiká a lieky proti nevoľnosti a/alebo lieky na liečbu porúch gastrointestinálnych funkcií. Pri udalostiach súvisiacich s bolesťou boli zväčša podávané analgetiká (napr. paracetamol).

Pokles hemoglobínu

V placebom kontrolovanej štúdii 3. fázy na pacientoch s PAH sa stredná hodnota absolútnych zmien hemoglobínu pri pravidelných návštevách v porovnaní so vstupnými hodnotami pohybovala od -0,34 do -0,02 g/dl v skupine liečenej selexipagom v porovnaní s -0,05 až 0,25 g/dl v skupine na placebe. Pokles koncentrácie hemoglobínu oproti vstupným hodnotám pod 10 g/dl bol hlásený u 8,6 % pacientov liečených selexipagom a u 5,0 % pacientov v skupine na placebe.

V placebom kontrolovanej štúdii 3. fázy u pacientov s novodiagnostikovanou PAH boli priemerné absolútne zmeny hemoglobínu pri pravidelných návštevách v porovnaní s východiskovou hodnotou v rozmedzí od -1,77 do -1,26 g/dl v skupine liečenej trojkombináciou (selexipag, macitentan, tadalafil) v porovnaní s -1,61 až -1,28 g/dl v skupine liečenej dvojkombináciou (placebo, macitentan a tadalafil). Pokles koncentrácie hemoglobínu z východiskovej hodnoty pod 10 g/dl bol zaznamenaný u 19,0 % pacientov v skupine liečenej trojkombináciou a u 14,5 % v skupine liečenej dvojkombináciou. Anémia bola hlásená s veľmi častou frekvenciou (13,4 %) v skupine liečenej trojkombináciou v porovnaní s častou frekvenciou (8,3 %) v skupine liečenej dvojkombináciou.

Testy funkcie štítnej žľazy

V placebom kontrolovanej štúdii 3. fázy na pacientoch s PAH bola u 1,6 % pacientov v skupine so selexipagom zaznamenaná hypertyreóza, pričom v skupine na placebe nebol zaznamenaný ani jeden prípad (pozri časť 4.4). Zníženie (až do -0,3 MU/l oproti mediánu na vstupe 2,5 MU/l) mediánu tyreoidálneho stimulačného hormónu bolo zaznamenané pri väčšine návštev v skupine na selexipagu. V skupine na placebe bola zjavná len malá zmena mediánu. V oboch skupinách neboli zistené žiadne zmeny priemerných hodnôt trijódtyronínu alebo tyroxínu.

Zvýšenie pulzovej frekvencie

V placebom kontrolovanej štúdii 3. fázy u pacientov s PAH bolo zaznamenané prechodné zvýšenie priemernej pulzovej frekvencie o 3-4 údery/min po 2 – 4 hodinách od užitia dávky. EKG vyšetrenie

ukázalo sínusovú tachykardiu u 11,3 % pacientov liečených selexipagom oproti 8,8 % pacientov v skupine na placebe (pozri časť 5.1).

Hypotenzia

V placebom kontrolovanej štúdii 3. fázy na pacientoch s PAH bola v skupine so selexipagom hlásená hypotenzia u 5,8 % pacientov v porovnaní s 3,8 % v skupine s placebom. Priemerné absolútne zmeny systolického tlaku krvi pri pravidelných návštevách sa v porovnaní s východiskovou hodnotou pohybovali v rozmedzí od -2,0 do -1,5 mmHg v skupine so selexipagom v porovnaní s -1,3 až 0,0 mmHg v skupine s placebom a zmeny diastolického tlaku boli v rozmedzí od -1,6 do -0,1 mmHg v skupine so selexipagom v porovnaní s -1,1 až 0,3 mmHg v skupine s placebom. Pokles systolického krvného tlaku pod 90 mmHg bol zaznamenaný u 9,7 % pacientov v skupine so selexipagom v porovnaní so 6,7 % v skupine s placebom.

Dyspepsia

V placebom kontrolovanej štúdii 3. fázy u pacientov s novodiagnostikovanou PAH bola dyspepsia hlásená s veľmi častou frekvenciou (16,8 %) u pacientov liečených trojkombináciou (selexipag, macitentan, tadalafil) v porovnaní s častou frekvenciou (8,3 %) u pacientov liečených dvojkombináciou (placebo, macitentan a tadalafil).

Dlhodobá bezpečnosť

Z 1 156 pacientov, ktorí sa zúčastnili na pívotnej štúdii, 709 pacientov vstúpilo do dlhodobej otvorenej predĺženej štúdie (330 pacientov, ktorí pokračovali v liečbe selexipagom zo štúdie GRIPHON, a 379 pacientov, ktorí dostávali v štúdii GRIPHON placebo a prešli na selexipag). Dlhodobé sledovanie pacientov liečených selexipagom s mediánom trvania liečby 30,5 mesiaca a s maximom až 103 mesiacov preukázalo bezpečnostný profil podobný profilu pozorovanému v pívotnej klinickej štúdii opísanej vyššie.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

U dospelých boli hlásené ojedinelé prípady predávkovania až do 3 200 mikrogramov. Jediným hláseným dôsledkom bola mierna prechodná nevoľnosť. V prípade predávkovania musia byť podľa potreby vykonané podporné opatrenia. Pre vysoký stupeň väzbovosti selexipagu a jeho aktívneho metabolitu na bielkoviny nie je pravdepodobné, že by dialýza bola účinná.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antitrombotiká, antiagreganciá trombocytov okrem heparínu, ATC kód: B01AC27

Mechanizmus účinku

Selexipag je selektívny agonista IP receptora odlišný od prostacyklínu a jeho analógov. Selexipag je hydrolyzovaný pomocou karboxylesteráz, čoho výsledkom je jeho aktívny metabolit približne s 37-násobne väčšou účinnosťou ako selexipag. Selexipag a jeho aktívny metabolit sú agonisti IP receptora s vysokou afinitou a s vysokou selektivitou voči IP receptoru v porovnaní s inými prostanoidnými receptormi (EP₁ - EP₄, DP, FP a TP). Selektivita voči EP₁, EP₃, FP a TP je dôležitá, pretože ide o dobre známe kontraktilné receptory v gastrointestinálnom trakte a krvných cievach. Selektivita voči EP₂, EP₄ a DP1 je dôležitá, pretože tieto receptory sprostredkujú imunodepresívne účinky.

Stimulácia IP receptora selexipagom a jeho aktívnym metabolitom vedie k vazodilatačným, ako aj k antiproliferatívnym a antifibrotickým účinkom. Selexipag zabraňuje remodelácii srdca a dýchacích ciest v potkaňom modeli PAH a spôsobuje proporcionálny pokles tlaku v pľúcnej cirkulácii a v periférnom cievnom systéme, čo naznačuje, že vazodilácia v periférnych cievach je dôsledkom farmakodynamických účinkov na dýchaciu sústavu. Selexipag nespôsobuje desenzitizáciu IP receptora *in vitro* ani tachyfylixiu v potkaňom modeli.

Farmakodynamické účinky

Kardiálna elektrofyziológia

V štúdií QT intervalu so zdravými dospelými subjektmi opakované dávky 800 a 1 600 mikrogramov selexipagu dvakrát denne nepreukázali účinok na kardiálnu repolarizáciu (QT_c interval) alebo vedenie vzruchu (intervaly PR a QRS) a mali mierny akceleračný účinok na pulzovú frekvenciu (zvýšenie pulzovej frekvencie, korigované placebo, porovnávané so vstupnými hodnotami, bolo 6 - 7 úderov/min po 1,5 až 3 h od podania dávky 800 mikrogramov selexipagu a 9 - 10 úderov/min v rovnakých časových bodoch po 1 600 mikrogramoch selexipagu).

Koagulačné faktory

V štúdiách 1. a 2. fázy bol pozorovaný malý pokles hodnôt von Willebrandovho faktora (vWF) v plazme so selexipagom; hodnoty vWF zostali nad spodnou hranicou normálu.

Pľúcna hemodynamika

V dvojito zaslepenej placebo kontrolovanej klinickej štúdií 2. fázy boli hodnotené hemodynamické premenné po 17 týždňoch liečby u dospelých pacientov s PAH II. – III. triedy podľa funkčnej klasifikácie WHO, ktorým boli súbežne podávané ERA a/alebo inhibítory PDE-5. Pacienti, ktorým bol selexipag titrovaný po individuálne tolerovanú dávku (po 200 mikrogramoch dvakrát denne až do 800 mikrogramov dvakrát denne; N = 33), dosiahli štatisticky významné priemerné zníženie pľúcnej vaskulárnej rezistencie 30,3 % (95 % interval spoľahlivosti [IS]: -44,7 %, -12,2 %; p = 0,0045) a zvýšenie kardiálneho indexu (priemerný účinok liečby) 0,48 l/min/m² (95 % IS: 0,13; 0,83) v porovnaní s placebo (N = 10).

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť u dospelých pacientov s PAH (GRIPHON)

Účinok selexipagu na progresiu PAH bol demonštrovaný v multicentrickej dlhodobej (maximálne trvanie expozície približne 4,2 roky) dvojito zaslepenej placebo kontrolovanej klinickej štúdií 3. fázy (GRIPHON) s paralelnými skupinami a riadenej počtom príhod na 1 156 pacientoch so symptomatickou PAH (I. – IV. triedy podľa funkčnej klasifikácie WHO). Pacienti boli randomizovaní do skupiny na placebo (N = 582) alebo na selexipagu (N = 574) dvakrát denne. Dávka sa zvyšovala v týždenných intervaloch po 200 mikrogramoch dvakrát denne na dosiahnutie individualizovanej udržiavacej dávky (200 – 1 600 mikrogramov dvakrát denne).

Primárne ukazovatele v štúdií boli čas do prvého výskytu udalosti morbidita alebo mortality až po ukončenie liečby, definované ako kombinácia úmrtí (všetky príčiny), alebo hospitalizácia v dôsledku PAH, alebo progresia PAH s potrebou transplantácie pľúc alebo balónkovej atriálnej septostómie, alebo nasadenie parenterálnej prostanooidnej liečby alebo dlhodobej oxygenoterapie, alebo progresia ochorenia pre iné príčiny (pacienti v II. alebo III. funkčnej triede podľa WHO na začiatku) potvrdená poklesom v 6-minútovom teste chôdzou v porovnaní so vstupnou hodnotou (≥ 15 %) a zhoršením funkčnej triedy WHO alebo (pacienti III. a IV. funkčnej triedy podľa WHO na začiatku) potvrdená poklesom v 6-minútovom teste chôdzou v porovnaní so vstupnou hodnotou (≥ 15 %) a potrebou ďalšej špecifickej liečby PAH.

Všetky udalosti boli potvrdené nezávislou hodnotiacou komisiou, pred ktorou bolo zaslepené zaradenie k liečbe.

Priemerný vek bol 48,1 rokov (v rozpätí 18 – 80 rokov), väčšina subjektov bola kaukazskej rasy (65,0 %) a ženského pohlavia (79,8 %). 17,9 % pacientov bolo vo veku ≥ 65 rokov a 1,1 % ≥ 75 rokov. Približne 1 %, 46 %, 53 % a 1 % pacientov patrilo pri vstupe do štúdie do funkčnej triedy I, II, III a IV podľa WHO v rovnakom poradí.

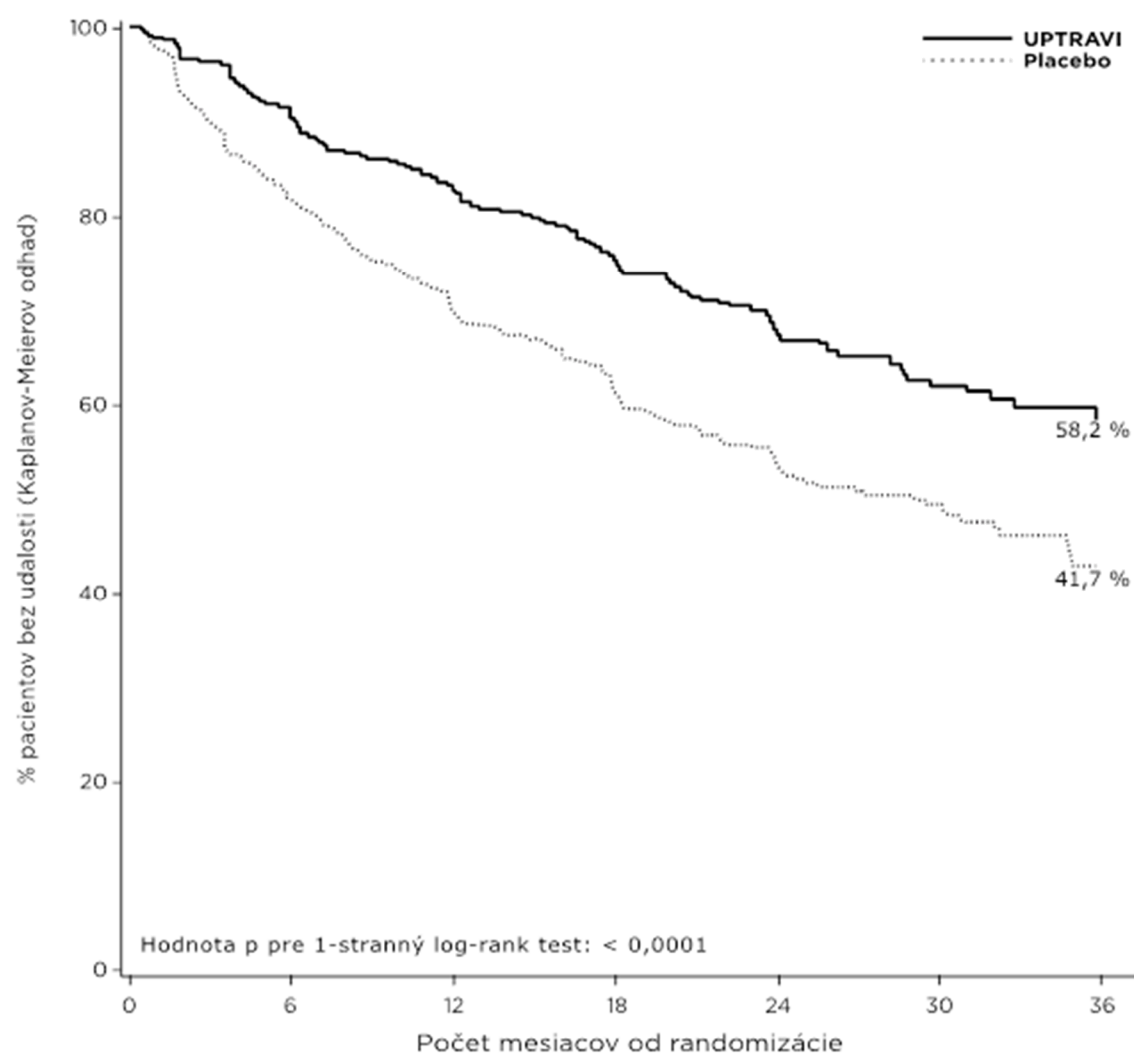
Z hľadiska etiológie bola v skúmanej populácii najčastejšia idiopatická a hereditárna PAH (58 %), ďalej PAH spojená s poruchami spojivového tkaniva (29 %), PAH spojená s korigovanou jednoduchou vrodenou srdcovou chybou (10 %) a PAH súvisiaca s inými príčinami (lieky a toxíny [2 %] a HIV [1 %]).

V čase zaradenia do štúdie bola väčšina pacientov (80 %) liečená stabilnou dávkou niektorej špecifickej liečby PAH, a to ERA (15 %) alebo inhibítorom PDE-5 (32 %), alebo oboma ERA aj inhibítorom PDE-5 (33 %).

Celkový medián trvania dvojito zaslepenej liečby bol 63,7 týždňov pre skupinu na placebe a 70,7 týždňov pre skupinu na selexipagu. 23 % pacientov na selexipagu dosiahlo udržiavacie dávky v rozsahu 200 – 400 mikrogramov, 31 % dosiahlo dávky v rozsahu 600 – 1 000 mikrogramov a 43 % dosiahlo dávky v rozsahu 1 200 – 1 600 mikrogramov.

Výsledkom liečby selexipagom 200 – 1 600 mikrogramov dvakrát denne bola 40 % redukcia (pomer rizika 0,60; 99 % IS: 0,46, 0,78; jednostranná log-rank p hodnota $< 0,0001$) výskytu udalosti morbidita alebo mortality do 7 dní po poslednej dávke v porovnaní s placebom (Obrázok 1). Prospešný účinok selexipagu spočíva primárne v redukcii hospitalizácie z dôvodu PAH a v redukcii progresie ochorenia pre iné príčiny (Tabuľka 1).

Obrázok 1 Kaplanove-Meierove odhady prvej udalosti morbidity/mortality



Pacienti s liekom UPTRAVI:

s rizikom | 574 455 361 246 171 101 40

Pacienti s placebom:

s rizikom | 582 433 347 220 149 88 28

Tabuľka 1 Prehľad výsledných udalostí

Ukazovatele & štatistika	Pacienti s udalosťou		Porovnanie liečby: selexipag vs placebo			
	Placebo (n = 582)	Selexipag (n = 574)	Absolútna redukcia rizika	Relatívna redukcia rizika (99 % IS)	Pomer rizika (99 % IS)	p hodnota
Udalosť morbidity – mortality^a	58,3 %	41,8 %	16,5 %	40 % (22 %; 54 %)	0,60 (0,46; 0,78)	< 0,0001
Hospitalizácia v dôsledku PAH^b n (%)	109 (18,7 %)	78 (13,6 %)	5,1 %	33 % (2 %; 54 %)	0,67 (0,46; 0,98)	0,04

Progresia ochorenia^b n (%)	100 (17,2 %)	38 (6,6 %)	10,6 %	64 % (41 %; 78 %)	0,36 (0,22; 0,59)	< 0,0001
Nasadenie i.v./s.c. prostanoidnej liečby alebo kyslíkovej liečby^{b,c} n (%)	15 (2,6 %)	11 (1,9 %)	0,7 %	32 % (-90 %; 76 %)	0,68 (0,24; 1,90)	0,53
Smrť do EOT + 7 dní^d n (%)	37 (6,4 %)	46 (8,0 %)	-1,7 %	-17 % (-107 %; 34 %)	1,17 (0,66; 2,07)	0,77
Smrť do ukončenia štúdie^d n (%)	105 (18,0 %)	100 (17,4 %)	0,6 %	3 % (-39 %; 32 %)	0,97 (0,68; 1,39)	0,42

IS = interval spoľahlivosti; EOT = ukončenie liečby; i.v. = intravenózne; PAH = pľúcna arteriálna hypertenzia; s.c. = subkutánne.

^a % pacientov s udalosťou v 36. mesiaci = 100 x (1 – Kaplanov-Meierov odhad); pomer rizika odhadovaný podľa Coxovho proporčného modelu rizík; nestratifikovaná jednostranná log-rank p hodnota.

^b % pacientov s udalosťou ako súčasťou primárneho ukazovateľa do EOT + 7 dní; pomer rizika odhadovaný Aalenovou Johansenovou metódou; obojstranná p hodnota s použitím Grayovho testu.

^c Zahŕňa potrebu transplantácie pľúc alebo atriálnej septostómie (1 pacient na selexipagu a 2 na placebe).

^d % pacientov s udalosťou do EOT + 7 dní alebo do ukončenia štúdie; pomer rizika odhadovaný podľa Coxovho proporčného modelu rizík; nestratifikovaná jednostranná log-rank p hodnota.

Numerický nárast počtu úmrtí do ukončenia liečby + 7 dní, ale nie do ukončenia štúdie bol ďalej preverovaný matematickým modelovaním, čo ukázalo, že nevyváženosť úmrtí je konzistentná s predpokladaným neutrálnym účinkom na mortalitu v dôsledku PAH a na zníženie počtu nefatálnych udalostí.

Pozorovaný účinok selexipagu v porovnaní s placebom na primárny ukazovateľ bol konzistentný pre všetky individualizované udržiavacie dávky, ako ukazuje pomer rizika v troch preddefinovaných kategóriách (0,60 s dávkou 200 – 400 mikrogramov dvakrát denne, 0,53 s dávkou 600 – 1 000 mikrogramov dvakrát denne a 0,64 s dávkou 1 200 – 1 600 mikrogramov dvakrát denne), čo bolo konzistentné s celkovou účinnosťou liečby (0,60).

Účinok selexipagu na primárny ukazovateľ bol konzistentný v podskupinách podľa veku, pohlavia, rasy, etiológie, geografického regiónu, funkčnej klasifikácie podľa WHO a ako monoterapia alebo v kombinácii s ERA alebo s inhibítorom PDE-5, alebo v trojkombinácii s ERA aj s inhibítorom PDE-5.

Čas do úmrtia v dôsledku PAH alebo do hospitalizácie v dôsledku PAH bol hodnotený ako sekundárny ukazovateľ. Riziko udalosti v tomto ukazovateli bolo nižšie o 30 % u pacientov užívajúcich selexipag v porovnaní s placebom (pomer rizika 0,70, 99 % IS: 0,50, 0,98; jednostranná log-rank p = 0,0031). Percento pacientov s udalosťou v 36. mesiaci bolo 28,9 % pri selexipagu a 41,3 % v placebo skupine s absolútnou redukciou rizika 12,4 %.

Počet pacientov, u ktorých bolo prvou udalosťou úmrtie v dôsledku PAH alebo hospitalizácia v dôsledku PAH do ukončenia liečby, bol 102 (17,8 %) v skupine na selexipagu a 137 (23,5 %) v skupine na placebe. Úmrtie v dôsledku PAH ako súčasť ukazovateľa bolo pozorované u 16 (2,8 %) pacientov na selexipagu a u 14 (2,4 %) na placebe. Hospitalizácia v dôsledku PAH bola pozorovaná u 86 (15,0 %) pacientov na selexipagu a u 123 (21,1 %) pacientov na placebe. Selexipag znížil riziko hospitalizácie v dôsledku PAH ako prvej výslednej udalosti v porovnaní s placebom (pomer rizika 0,67, 99 % IS: 0,46, 0,98; jednostranná log-rank p = 0,04).

Celkový počet úmrtí z akejkolvek príčiny do konca štúdie bol 100 (17,4 %) v skupine na selexipagu a 105 (18,0 %) v skupine na placebe (HR 0,97, 99 % IS: 0,68, 1, 39). Počet úmrtí v dôsledku PAH do konca štúdie bol 70 (12,2 %) v skupine na selexipagu a 83 (14,3 %) v skupine na placebe.

Symptomatické ukazovatele

Záťažová kapacita bola hodnotená ako sekundárny ukazovateľ. Medián 6-minútového testu chôdzou na začiatku štúdie bol 376 m (rozpätie: 90 – 482 m) u pacientov na selexipagu a 369 m (rozpätie: 50 – 515 m) u pacientov na placebe. Výsledkom liečby selexipagom bol placebom korigovaný medián účinku na 6-minútový test chôdzou meraný v najnižšom bode (t. j. približne 12 h po podaní dávky) 12 m v 26. týždni (99 % IS: 1,24 m; jednostranná p hodnota = 0,0027). U pacientov bez súbežnej špecifickej liečby PAH bol placebom korigovaný účinok liečby meraný v najnižšom bode 34 m (99 % IS: 10,63 m).

Kvalita života bola hodnotená v podskupine pacientov v štúdi GRIPHON s použitím dotazníka Cambridgeský prieskum výsledku pľúcnej hypertenzie. Nezaznamenal sa žiadny významný účinok liečby od začiatku štúdie po 26. týždeň.

Dlhodobé údaje týkajúce sa PAH

Pacienti zaradení do pívotnej štúdie (GRIPHON) boli spôsobilí na zaradenie do dlhodobej otvorenej predĺženej štúdie. V štúdi GRIPHON bolo celkovo 574 pacientov liečených selexipagom; z toho 330 pacientov pokračovalo v liečbe selexipagom v otvorenej predĺženej štúdi. Medián času sledovania bol 4,5 roka a medián expozície selexipagu bol 3 roky. Počas sledovania sa k selexipagu pridal aspoň jeden ďalší liek na PAH u 28,4 % pacientov. U všetkých 574 pacientov sa však väčšina expozície liečbe (86,3 %) akumulovala bez pridania akéhokoľvek nového lieku na PAH. Kaplanove-Meierove odhady prežívania týchto 574 pacientov v rámci štúdie GRIPHON a dlhodobej predĺženej štúdie po 1, 2, 5 a 7 rokoch boli 92 %, 85 %, 71 % a 63 % v uvedenom poradí. Prežívanie po 1, 2, 5 a 7 rokoch u 273 pacientov s FC II podľa WHO na začiatku pívotnej štúdie bolo 97 %, 91 %, 80 % a 70 % v uvedenom poradí a u 294 pacientov s FC III podľa WHO na začiatku štúdie bolo 88 %, 80 %, 62 % a 56 % v uvedenom poradí. Vzhľadom na to, že ďalšia liečba PAH sa začala u malého podielu pacientov a že v predĺženej štúdi nebola žiadna kontrolná skupina, prínos selexipagu pre prežívanie nemožno z týchto údajov potvrdiť.

Počiatočná liečba trojkombináciou so selexipagom, macitentanom a tadalafilom u novodiagnostikovaných pacientov s PAH

V dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdi bolo randomizovaných celkovo 247 novodiagnostikovaných pacientov s PAH s cieľom vyhodnotiť účinok úvodnej liečby trojkombináciou (selexipag, macitentan a tadalafil) (N = 123) v porovnaní s úvodnou liečbou dvojkombináciou (placebo, macitentan a tadalafil) (N = 124).

Primárny ukazovateľ, zmena pľúcnej vaskulárnej rezistencie (PVR) oproti východiskovej hodnote v 26. týždni, nepreukázal štatisticky významný rozdiel medzi skupinami, pričom v oboch liečebných skupinách došlo k zlepšeniu oproti východiskovej hodnote (relatívne zníženie o 54 % v skupine s úvodnou liečbou trojkombináciou oproti 52 % v skupine s úvodnou liečbou dvojkombináciou).

Počas mediánu sledovania 2 roky zomreli 4 (3,4 %) pacienti v skupine s liečbou trojkombináciou a 12 (9,4 %) pacientov v skupine s liečbou dvojkombináciou.

Pediatrická populácia

Predbežná účinnosť a bezpečnosť u pediatrických pacientov s PAH (SALTO)

Účinnosť a bezpečnosť u pediatrických pacientov vo veku ≥ 2 až < 18 rokov s PAH bola hodnotená deskriptívnym spôsobom v multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdi fázy 3 s paralelnou skupinou (SALTO). Celkovo bolo randomizovaných 138 pacientov v pomere 1:1 na podávanie selexipagu (N = 69) alebo placeba (N = 69) dvakrát denne. Dávky selexipagu 100, 150 alebo 200 mikrogramov boli titrované na 800, 1 200 alebo 1 600 mikrogramov dvakrát denne na základe hmotnostnej kategórie a znášanlivosti (pozri časť 5.2). Predbežná analýza sa vykonala, keď 92 pacientov dosiahlo 24 týždňov liečby.

Primárnym cieľovým ukazovateľom štúdie bol čas do prvej progresie ochorenia potvrdenej výborom pre klinické udalosti (CEC, Clinical Events Committee) do 7 dní po poslednej dávke skúmanej liečby. K sekundárnym a prieskumným cieľovým ukazovateľom patrili bezpečnosť a znášanlivosť, zmena v 6MWD, WHO FC a v údajoch o N-terminálnom prohormóne mozgového natriuretického peptidu (NT-proBNP), výsledkoch echokardiografie, fyzickej aktivite a v meraniach kvality života.

Celkovo bol medián trvania liečby 50 týždňov a približne 50 % pacientov dosiahlo trvanie liečby 12 mesiacov. Väčšina pacientov mala idiopatickú PAH (55,8 %), bola na základnej kombinovanej liečbe (74,6 %) a patrila do kategórie WHO FC II (76,8 %). Priemerný vek pacientov bol 11,8 roka (rozpätie: 3 až 18 rokov).

Prípady progresie ochorenia potvrdené CEC boli hlásené u 16 (23,2 %) pacientov v skupine so selexipagom a u 11 (15,9 %) pacientov v skupine s placebom.

Charakter hlásených nežiaducich udalostí bol v súlade so známym bezpečnostným profilom selexipagu (charakterizovaným prevažne nežiaducimi reakciami podobnými reakciám spojenými s prostacyklínom; pozri časť 4.8) a s očakávanými udalosťami v populácii pacientov s PAH vrátane nežiaducich udalostí spojených s progresiou ochorenia PAH. Počas obdobia titrácie bola nežiaduca reakcia vracanie hlásená s vyššou frekvenciou (19 [27,5 %] v skupine so selexipagom a 5 [7,2 %] v skupine s placebom) v porovnaní s dospelými (pozri časť 4.8). Progresia ochorenia PAH bola najčastejšie hlásenou závažnou nežiaducou udalosťou u 8 (11,6 %) pacientov v skupine so selexipagom v porovnaní so 4 (5,8 %) v skupine s placebom. Celkový počet úmrtí zo všetkých príčin bol 7 (10,1 %) v skupine so selexipagom a 5 (7,2 %) v skupine s placebom, z toho 5 (7,2 %) sa vyskytlo počas liečby selexipagom a 3 (4,3 %) sa vyskytli počas podávania placeba. Všetky úmrtia okrem jedného súviseli s PAH.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika selexipagu a jeho aktívneho metabolitu bola skúmaná primárne u zdravých subjektov. Farmakokinetika selexipagu a jeho aktívneho metabolitu po podaní jednorazovej dávky aj po viacerých dávkach bola úmerná dávke až do jednorazovej dávky 800 mikrogramov a pri viacnásobných dávkach až do 1 800 mikrogramov dvakrát denne. Po podaní viacerých dávok sa rovnovážny stav selexipagu a jeho aktívneho metabolitu dosiahol do troch dní. Po podaní viacerých dávok nedošlo k akumulácii materskej zlúčeniny ani jej aktívneho metabolitu v plazme.

U zdravých subjektov bola variabilita medzi subjektmi v expozícii (plocha pod krivkou nad dávkovacím intervalom) v rovnovážnom stave 43 % pri selexipagu a 39 % pri jeho aktívnom metabolite. Variabilita v expozícii u jedného subjektu bola 24 % pri selexipagu a 19 % pri jeho aktívnom metabolite.

Expozícia selexipagu a jeho aktívnemu metabolitu v rovnovážnom stave bola u pacientov s PAH a u zdravých subjektov podobná. Farmakokinetika selexipagu a jeho aktívneho metabolitu nebola u pacientov s PAH ovplyvnená závažnosťou ochorenia a nemenila sa v čase.

Absorpcia

Selexipag sa rýchlo absorbuje a je hydrolyzovaný pomocou karboxylesteráz na jeho aktívny metabolit.

Maximálne pozorované koncentrácie selexipagu a jeho aktívneho metabolitu v plazme po perorálnom podaní sa dosiahnu po 1 – 3 h a 3 – 4 h v rovnakom poradí.

Absolútna biologická dostupnosť selexipagu u ľudí je približne 49 %. S najväčšou pravdepodobnosťou sa na tom podieľa presystémový metabolizmus selexipagu, keďže plazmatické koncentrácie aktívneho metabolitu sú podobné po rovnakej perorálnej aj intravenózne podanej dávke.

Za prítomnosti jedla sa expozícia selexipagu po jednorazovej dávke 400 mikrogramov zvýšila o 10 % u subjektov kaukazskej rasy a klesla o 15 % u japonských subjektov, zatiaľ čo expozícia jeho

aktívnemu metabolitu klesla o 27 % (subjekty kaukazskej rasy) a o 12 % (japonské subjekty). Viac subjektov hlásilo nežiaduce udalosti po podaní nalačno ako po najedení.

Distribúcia

Selexipag a jeho aktívny metabolit sa vyznačujú vysokou väzbovosťou na plazmatické bielkoviny (celkove približne 99 % a v rovnakej miere na albumín a alfa1-kyslý glykoproteín). Distribučný objem selexipagu v rovnovážnom stave je 11,7 l.

Biotransformácia

Selexipag sa hydrolyzuje na jeho aktívny metabolit v pečeni a v čreve pomocou karboxylesteráz. Oxidatívny metabolizmus katalyzovaný hlavne prostredníctvom CYP2C8 a v menšej miere prostredníctvom CYP3A4 vedie k tvorbe hydroxylovaných a dealkylovaných produktov. Na glukuronidácii aktívneho metabolitu sa podieľajú UGT1A3 a UGT2B7. Okrem aktívneho metabolitu žiaden z cirkulujúcich metabolitov v plazme u ľudí nepresahuje 3 % celkového objemu s liekom súvisiaceho materiálu. U zdravých subjektov aj u pacientov s PAH expozícia aktívnemu metabolitu v rovnovážnom stave po perorálnom podaní je približne 3- až 4-násobne vyššia ako expozícia materskej zlúčeniny.

Eliminácia

Eliminácia selexipagu je sprostredkovaná najmä metabolizmom s priemerným terminálnym eliminačným polčasom 0,8 – 2,5 h. Aktívny metabolit má eliminačný polčas 6,2 – 13,5 h. Celkový klírens selexipagu je 17,9 l/h. Vylučovanie u zdravých subjektov bolo ukončené po 5 dňoch od podania a prebiehalo hlavne prostredníctvom stolice (93 % podanej dávky) v porovnaní s 12 % vylúčenými močom.

Špeciálne populácie

U zdravých subjektov ani u pacientov s PAH nebol pozorovaný žiadny relevantný vplyv pohlavia, rasy, veku alebo telesnej hmotnosti na farmakokinetiku selexipagu a jeho aktívneho metabolitu.

Pediatrická populácia

Farmakokinetika selexipagu u pediatrických pacientov vo veku ≥ 2 až < 18 rokov s PAH sa skúmala v otvorenej štúdií fázy 2 s jednou skupinou pacientov (AC-065A203 [N = 62]) a v štúdií SALTO [N = 36] [pozri časť 5.1]).

Pediatrickí pacienti dostávali selexipag v počiatočnej dávke 100 mikrogramov dvakrát denne (telesná hmotnosť ≥ 9 kg a < 25 kg), 150 mikrogramov dvakrát denne (telesná hmotnosť ≥ 25 kg a < 50 kg) a 200 mikrogramov dvakrát denne (telesná hmotnosť ≥ 50 kg). Dávka bola titrovaná na najvyššiu individuálne tolerovanú dávku až do maximálnej dávky 800 mikrogramov dvakrát denne (telesná hmotnosť ≥ 9 kg a < 25 kg), 1 200 mikrogramov dvakrát denne (telesná hmotnosť ≥ 25 kg a < 50 kg) a 1 600 mikrogramov dvakrát denne (telesná hmotnosť ≥ 50 kg). Použitý dávkovací režim upravený podľa telesnej hmotnosti viedol ku kombinovanej expozícii selexipagu a jeho aktívneho metabolitu porovnateľnej s expozíciou pozorovanou u dospelých pacientov.

Porucha funkcie obličiek

U subjektov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) bol pozorovaný 1,4- až 1,7-násobný nárast expozície (maximálna koncentrácia v plazme a plocha pod časovou krivkou koncentrácie) selexipagu a jeho aktívnemu metabolitu.

Porucha funkcie pečene

U subjektov s ľahkou (trieda A podľa Childa-Pugha) a stredne ťažkou (trieda B podľa Childa-Pugha) poruchou funkcie pečene bola expozícia selexipagu 2- a 4-násobne vyššia v rovnakom poradí v porovnaní so zdravými subjektmi. Expozícia aktívnemu metabolitu zostala takmer nezmenená u subjektov s ľahkou poruchou funkcie pečene a zdvojnásobila sa u subjektov so stredne ťažkou

poruchou funkcie pečene. Selexipag bol podávaný len dvom subjektom s ťažkou poruchou funkcie pečene (trieda C podľa Childa-Pugha). Expozícia selexipagu a jeho aktívnemu metabolitu u týchto dvoch subjektov bola podobná ako u subjektov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (trieda B podľa Childa-Pugha).

Na základe modelovaných a simulovaných údajov zo štúdie na subjektoch s poruchou funkcie pečene sa predpokladá, že expozícia selexipagu v rovnovážnom stave u subjektov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (trieda B podľa Childa-Pugha) po dávkovacom režime jedenkrát denne je približne 2-násobne vyššia ako u zdravých subjektov pri dávkovaní dvakrát denne. Predpokladá sa, že expozícia aktívnemu metabolitu v rovnovážnom stave u týchto pacientov pri podávaní jedenkrát denne je podobná ako u zdravých subjektov s dávkovacím režimom dvakrát denne. U subjektov s ťažkou poruchou funkcie pečene (trieda C podľa Childa-Pugha) sa ukázala podobná predpokladaná expozícia v rovnovážnom stave ako u subjektov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene v dávkovacom režime jedenkrát denne.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V štúdiách toxicity po opakovanom podávaní u hlodavcov výrazný pokles krvného tlaku ako dôsledok neprimeranej farmakológie viedol k vzniku prechodných klinických prejavov a znížil príjem potravy a prírastok telesnej hmotnosti. U dospelých a mladých psov sa zistilo, že liečba selexipagom pôsobila najmä na črevá a kosti/kostnú dreň. U mladých psov bolo pozorované oneskorené uzatváranie epifyzeálnej rastovej platničky stehennej a/alebo holennej kosti. Nebola stanovená hladina bez pozorovaných nežiaducich účinkov. U mladých psov bola sporadicky pozorovaná intususcepcia účinkom prostacyklínu na motilitu čriev. Bezpečnostný prah aktívneho metabolitu vzhľadom na účinnosť IP receptora bol dvojnásobkom (na základe celkovej expozície) terapeutickú expozíciu u ľudí. Tieto zistenia neboli potvrdené v štúdiách toxicity u myší a potkanov. Vzhľadom na to, že senzitivita k vyvinutiu intususcepce je druhovo špecifická pre psov, nepovažuje sa toto zistenie za relevantné pre ľudí v dospelom veku.

Zvýšená osifikácia kostí a súvisiace zmeny v kostnej dreni v štúdiách so psami sú považované za dôsledok aktivácie EP₄ receptorov u psov. Keďže EP₄ receptory nie sú u ľudí aktivované selexipagom ani jeho aktívnym metabolitom, je tento účinok druhovo špecifický, a preto sa nepovažuje za relevantný pre ľudí.

Z celkových výsledkov uskutočnených štúdií genotoxicity vyplýva, že selexipag a jeho aktívny metabolit nie sú genotoxické.

V dvojročných štúdiách karcinogenity mal selexipag za následok zvýšený výskyt adenómov štítnej žľazy u myší a adenómov Leydigových buniek u potkanov. Mechanizmy sú špecifické pre hlodavce. Kľukatenie retinálnych arteriol bolo pozorované po dvoch rokoch liečby iba u potkanov. Z hľadiska mechanizmu účinku sa usudzuje, že tento účinok je navodený celoživotnou vazodilatáciou a následnými zmenami v hemodynamike oka. Ďalšie histopatologické zistenia boli pozorované iba pri expozíciách selexipagu dostatočne prekračujúcich maximálnu expozíciu u ľudí, čo naznačuje ich malý význam pre ľudí.

V štúdiách fertility na potkanoch bolo pozorované predĺženie estrálnych cyklov so zvýšením počtu dní do kopulácie pri expozíciách 173-násobne vyšších, ako sú terapeutické expozície (na základe celkových expozícií), hladina bez pozorovaných nežiaducich účinkov bola pri 30-násobku terapeutických expozícií. Inak ukazovatele fertility neboli ovplyvnené.

Selexipag nebol teratogénny u potkanov ani králikov (prah expozície nad terapeutickú expozíciu bol 13-násobný pri selexipagu a 43-násobný pri aktívnom metabolite, na základe celkovej expozície). Bezpečnostný prah pre potenciálne IP receptorom sprostredkované účinky na reprodukciu bol 20 pre fertilitu a 5 a1 (na základe voľnej expozície) pre embryofetálny vývin u potkanov a králikov, v rovnakom poradí, po úprave vzhľadom na rozdiely v účinku receptora. V štúdiách prenatalného a postnatalného vývinu u potkanov nemal selexipag žiadny účinok na reprodukčné funkcie matiek ani mláďat.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

manitol (E421)

kukuričný škrob

čiasťočne substituovaná hydroxypropylcelulóza

hydroxypropylcelulóza

stearát horečnatý

Filmový obal tablety

Uptravi 100 mikrogramov filmom obalené tablety

hypromelóza (E464)

propylénglykol (E1520)

oxid titaničitý (E171)

žltý oxid železitý (E172)

čierny oxid železitý (E172)

karnaubský vosk

mastenec

Uptravi 200 mikrogramov filmom obalené tablety

hypromelóza (E464)

propylénglykol (E1520)

oxid titaničitý (E171)

žltý oxid železitý (E172)

karnaubský vosk

Uptravi 400 mikrogramov filmom obalené tablety

hypromelóza (E464)

propylénglykol (E1520)

oxid titaničitý (E171)

červený oxid železitý (E172)

karnaubský vosk

Uptravi 600 mikrogramov filmom obalené tablety

hypromelóza (E464)

propylénglykol (E1520)

oxid titaničitý (E171)

červený oxid železitý (E172)

čierny oxid železitý (E172)

karnaubský vosk

Uptravi 800 mikrogramov filmom obalené tablety

hypromelóza (E464)

propylénglykol (E1520)

oxid titaničitý (E171)

žltý oxid železitý (E172)

čierny oxid železitý (E172)

karnaubský vosk

Uptravi 1 000 mikrogramov filmom obalené tablety

hypromelóza (E464)

propylénglykol (E1520)

oxid titaničitý (E171)

červený oxid železitý (E172)
žltý oxid železitý (E172)
karnaubský vosk

Uptravi 1 200 mikrogramov filmom obalené tablety

hypromelóza (E464)
propylénglykol (E1520)
oxid titaničitý (E171)
čierny oxid železitý (E172)
červený oxid železitý (E172)
karnaubský vosk

Uptravi 1 400 mikrogramov filmom obalené tablety

hypromelóza (E464)
propylénglykol (E1520)
oxid titaničitý (E171)
žltý oxid železitý (E172)
karnaubský vosk

Uptravi 1 600 mikrogramov filmom obalené tablety

hypromelóza (E464)
propylénglykol (E1520)
oxid titaničitý (E171)
čierny oxid železitý (E172)
červený oxid železitý (E172)
žltý oxid železitý (E172)
karnaubský vosk

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

Blister: 4 roky.

Neotvorená fľaša: 18 mesiacov. Po prvom otvorení fľaše: 3 mesiace alebo do dátumu expirácie (podľa toho, čo nastane skôr).

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Uptravi 100 mikrogramov filmom obalené tablety

Fľaša z polyetylénu s vysokou hustotou (HDPE) s detským bezpečnostným uzáverom, ktorá obsahuje 1 g kapsulu s vysušovadlom v podobe oxidu kremičitého v uzávere, a s tesniacou fóliou.

Škatule po 60 filmom obalených tabliet (fľaše).

Škatule po 140 filmom obalených tabliet (titračné balenie, fľaše).

Uptravi 200 mikrogramov filmom obalené tablety

Polyamid/hliník/HDPE/PE so zalisovaným vysušovadlom/HDPE blister zapečatený hliníkovou fóliou. Každé pretlačovacie balenie obsahuje 10 filmom obalených tabliet.

Škatule po 10 alebo 60 filmom obalených tabliet (1 alebo 6 pretlačovacích balení).
Škatule po 60 alebo 140 filmom obalených tabliet (titračné balenia, 6 alebo 14 pretlačovacích balení).

Upraví 400 mikrogramov, 600 mikrogramov, 800 mikrogramov, 1 000 mikrogramov,
1 200 mikrogramov, 1 400 mikrogramov a 1 600 mikrogramov filmom obalené tablety

Polyamid/hliník/HDPE/PE so zalisovaným vysušovadlom/HDPE blister zapečatený hliníkovou fóliou.
Každé pretlačovacie balenie obsahuje 10 filmom obalených tabliet.

Škatule po 60 filmom obalených tabliet (6 pretlačovacích balení).

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 12. mája 2016
Dátum posledného predĺženia registrácie: 14. decembra 2020

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgicko

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).
- **Nadstavbové opatrenia na minimalizáciu rizika**

Pred uvedením Upravi na trh v danom členskom štáte sa musí držiteľ rozhodnutia o registrácii dohodnúť s národnou kompetentnou autoritou na obsahu a forme kontrolovaného systému dostupnosti.

Kontrolovaný systém dostupnosti má za cieľ uľahčiť identifikáciu predpisujúcich lekárov, aby im mohli byť poskytnuté primerané informácie o bezpečnom a účinnom používaní Upravi a prostriedky na minimalizáciu rizika, zvlášť tie, ktoré sa týkajú potenciálneho rizika chyby v liečbe. Kontrolovaný systém dostupnosti má zahŕňať tri kľúčové princípy, ktoré budú súčasťou každého systému vo všetkých členských štátoch. Sú to:

- identifikácia všetkých lekárov predpisujúcich Upravi a udržiavanie ich zoznamu;
- distribúcia súprav všetkým identifikovaným predpisujúcim lekárom, najmä s cieľom minimalizovať riziko chyby v liečbe;
- záznam o prevzatí súprav predpisujúcimi lekármi.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii zabezpečí, že v každom členskom štáte, kde je Uptravi na trhu, bude všetkým zdravotníckym pracovníkom, ktorí majú predpisovať a/alebo vydávať Uptravi, poskytnutá súprava pre predpisujúceho lekára obsahujúca nasledujúce:

- súhrn charakteristických vlastností Uptravi;
- sprievodný list pre zdravotníckeho pracovníka;
- príručku (príručky) titrácie pre zdravotníckeho pracovníka na zalaminovanom hárku formátu A4;
- príručku (príručky) titrácie pre pacienta;
- písomnú informáciu pre používateľa.

V sprievodnom liste pre zdravotníckeho pracovníka má byť vysvetlené, že cieľom vzdelávacích materiálov je znížiť riziko chyby v liečbe v dôsledku množstva dostupných tabliet s rôznymi silami a v liste má byť uvedený zoznam obsahu súpravy pre predpisujúceho lekára.

Príručky titrácie pre zdravotníckeho pracovníka na zalaminovanom hárku formátu A4 pre začiatočnú dávku selexipagu 100 mikrogramov a 200 mikrogramov majú znížiť riziko chyby v liečbe počas titračnej fázy na začiatku liečby s Uptravi a majú obsahovať nasledujúce kľúčové prvky:

- koncepciu dávkovania a titrácie;
- smerovanie k udržiavacej dávke (titračná fáza);
- možné nežiaduce reakcie počas titračnej fázy a ich zvládanie;
- podnietenie a poučenie zdravotníckych pracovníkov o tom, aby sa s pacientom zrozumiteľne porozprávali už počas jeho prvej návštevy a aby vzali na seba zodpovednosť kontaktovať pacienta počas titračnej fázy, čím uľahčia komunikáciu medzi zdravotníckym pracovníkom a pacientom (potreba poskytnúť kontakt a naplánovať si telefonické hovory).

K dispozícii sú príručky titrácie pre pacienta pre začiatočnú dávku selexipagu 100 mikrogramov a 200 mikrogramov. Príručka titrácie pre pacienta, ktorú majú zdravotnícki pracovníci používať počas diskusií s pacientom, má obsahovať nasledujúce kľúčové prvky:

- laickú jazykovú verziu príručky titrácie pre zdravotníckeho pracovníka na zalaminovanom hárku formátu A4;
- denník na uľahčenie užívania Uptravi slúžiaci ako pripomienka pre pacientov (napr. na pripomenutie kontaktovať lekára) a ako miesto na zaznamenávanie užitých tabliet;
- informáciu o bezpečnom a účinnom užívaní Uptravi v laickom jazyku.

Príručka titrácie pre pacienta, ktorá prislúcha začiatočnej dávke 100 mikrogramov alebo 200 mikrogramov selexipagu, spolu s písomnou informáciou pre používateľa sa má odovzdať pacientovi po prezentácii. Pacienti dostanú príručku titrácie a písomnú informáciu v titračnom balení Uptravi.

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA – TITRAČNÉ BALENIE

1. NÁZOV LIEKU

Uptravi 100 mikrogramov filmom obalené tablety
selexipag

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 100 mikrogramov selexipagu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalená tableta

Titračné balenie
140 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Nelámate ani nedrvte.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa a príručku titrácie.
Na perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP
Užite do 3 mesiacov po prvom otvorení.

Dátum otvorenia:

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/15/1083/013

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Uptravi 100 mikrogramov

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠIA ŠKATUĽA****1. NÁZOV LIEKU**

Uptravi 100 mikrogramov filmom obalené tablety
selexipag

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 100 mikrogramov selexipagu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Filmom obalená tableta

60 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Nelámete ani nedrvte.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

Užite do 3 mesiacov po prvom otvorení.

Dátum otvorenia:

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/15/1083/012

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Uptravi 100 mikrogramov

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

NÁLEPKA NA FEAŠI

1. NÁZOV LIEKU

Uptravi 100 mikrogramov filmom obalené tablety
selexipag

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 100 mikrogramov selexipagu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalená tableta

60 filmom obalených tabliet

140 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Nelámte ani nedrvte.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Užite do 3 mesiacov po prvom otvorení.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ****11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME****17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD****18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠIA ŠKATUĽA – TITRAČNÉ BALENIE****1. NÁZOV LIEKU**

Upravi 200 mikrogramov filmom obalené tablety
selexipag

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 200 mikrogramov selexipagu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Filmom obalená tableta

Titračné balenie

60 filmom obalených tabliet

140 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Nelámte ani nedrvté.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa a príručku titrácie.

Na perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Uptravi 200 mikrogramov

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA

1. NÁZOV LIEKU

Uptravi 200 mikrogramov filmom obalené tablety
Uptravi 400 mikrogramov filmom obalené tablety
Uptravi 600 mikrogramov filmom obalené tablety
Uptravi 800 mikrogramov filmom obalené tablety
Uptravi 1 000 mikrogramov filmom obalené tablety
Uptravi 1 200 mikrogramov filmom obalené tablety
Uptravi 1 400 mikrogramov filmom obalené tablety
Uptravi 1 600 mikrogramov filmom obalené tablety
selexipag

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 200 mikrogramov selexipagu.
Každá filmom obalená tableta obsahuje 400 mikrogramov selexipagu.
Každá filmom obalená tableta obsahuje 600 mikrogramov selexipagu.
Každá filmom obalená tableta obsahuje 800 mikrogramov selexipagu.
Každá filmom obalená tableta obsahuje 1 000 mikrogramov selexipagu.
Každá filmom obalená tableta obsahuje 1 200 mikrogramov selexipagu.
Každá filmom obalená tableta obsahuje 1 400 mikrogramov selexipagu.
Každá filmom obalená tableta obsahuje 1 600 mikrogramov selexipagu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalená tableta

10 filmom obalených tabliet

60 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Nelámte ani nedrvte.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Uptravi 200 mikrogramov
Uptravi 400 mikrogramov
Uptravi 600 mikrogramov
Uptravi 800 mikrogramov
Uptravi 1 000 mikrogramov
Uptravi 1 200 mikrogramov

Uptravi 1 400 mikrogramov
Uptravi 1 600 mikrogramov

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD
--

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM
--

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Uptravi 200 mikrogramov tablety
Uptravi 400 mikrogramov tablety
Uptravi 600 mikrogramov tablety
Uptravi 800 mikrogramov tablety
Uptravi 1 000 mikrogramov tablety
Uptravi 1 200 mikrogramov tablety
Uptravi 1 400 mikrogramov tablety
Uptravi 1 600 mikrogramov tablety
selexipag

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Janssen-Cilag Int

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Uptravi 100 mikrogramov filmom obalené tablety
Uptravi 200 mikrogramov filmom obalené tablety
Uptravi 400 mikrogramov filmom obalené tablety
Uptravi 600 mikrogramov filmom obalené tablety
Uptravi 800 mikrogramov filmom obalené tablety
Uptravi 1 000 mikrogramov filmom obalené tablety
Uptravi 1 200 mikrogramov filmom obalené tablety
Uptravi 1 400 mikrogramov filmom obalené tablety
Uptravi 1 600 mikrogramov filmom obalené tablety
selexipag

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Uptravi a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Uptravi
3. Ako užívať Uptravi
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Uptravi
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Uptravi a na čo sa používa

Uptravi je liek, ktorý obsahuje liečivo selexipag. Pôsobí na krvné cievy podobným spôsobom ako prirodzená látka prostacyklín, teda uvoľňuje a rozširuje ich.

Uptravi sa používa na dlhodobú liečbu pľúcnej arteriálnej hypertenzie (PAH) u dospelých pacientov nedostatočne kontrolovaných liekmi na PAH iného typu, známymi ako antagonisti endotelínového receptora a inhibítory fosfodiesterázy typu 5. Uptravi sa môže užívať aj samostatne, ak tieto lieky nie sú pre pacienta vhodné.

PAH je vysoký krvný tlak v cievach, ktoré vedú krv zo srdca do pľúc (pľúcne tepny). U ľudí s PAH sa tieto tepny zužujú, preto musí srdce pracovať silnejšie, aby nimi prečerpalo krv. To môže spôsobovať u ľudí pocit únavy, závraty, dýchavičnosť alebo ďalšie príznaky.

Tento liek účinkuje podobným spôsobom ako prírodná látka prostacyklín, to znamená, že rozširuje pľúcne tepny a znižuje ich tuhosť. Uľahčuje tak srdcu prečerpávať krv pľúcnymi tepnami. Uptravi znižuje tlak v pľúcnych tepnách, zmierňuje príznaky PAH a spomaľuje postup ochorenia PAH.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Uptravi

Neužívajte Uptravi

- ak ste alergický na selexipag alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak máte ťažkosti so srdcom, ako sú:
 - zlé prekrvenie srdcového svalu (ťažká forma ischemickej choroby srdca alebo nestabilná angina pectoris); príznaky môžu zahŕňať bolesť na hrudi,
 - srdcový infarkt v priebehu posledných šiestich mesiacov,
 - slabé srdce (dekompenzované srdcové zlyhanie), ktoré nie je pod dôsledným lekársym dohľadom,
 - závažný nepravidelný srdcový rytmus,
 - porucha srdcových chlopní (vrodená alebo získaná), ktorá má za následok slabú činnosť srdca (bez súvislosti s pľúcnou hypertenziou),
- ak ste v priebehu posledných 3 mesiacov prekonali cievnu mozgovú príhodu (mŕtvicu) alebo inú príhodu, ktorá znížila prívod krvi do mozgu (napr. tranzitórny ischemický atak),
- ak užívate gemfibrozil (liek používaný na zníženie hladiny tukov (lipidov) v krvi).

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Uptravi, obráťte sa na svojho pľúcneho lekára alebo zdravotnú sestru,

- ak užívate lieky na vysoký krvný tlak.
- ak máte nízky krvný tlak spojený s príznakmi, ako sú závraty.
- ak ste v poslednom čase stratili významné množstvo krvi alebo tekutín napr. v dôsledku ťažkej hnačky alebo vracania.
- ak máte problémy so štítnou žľazou.
- ak máte závažné problémy s obličkami alebo podstupujete dialýzu.
- ak máte alebo ste mali závažné problémy so správnou funkciou pečene.

Ak spozorujete zmenu ktoréhokoľvek z uvedených prejavov alebo ochorení, **ihneď to oznámte svojmu lekárovi.**

Deti a dospievajúci

Nepodávajte tento liek deťom mladším ako 18 rokov.

Starší pacienti

U pacientov starších ako 75 rokov sú obmedzené skúsenosti s použitím Uptravi. V tejto vekovej skupine má byť Uptravi používaný s opatnosťou.

Iné lieky a Uptravi

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi. Užívanie iných liekov môže ovplyvniť účinok Uptravi.

Oznámte svojmu pľúcnemu lekárovi alebo zdravotnej sestre, ak užívate niektoré z nasledujúcich liekov:

- gemfibrozil (liek používaný na zníženie hladiny tukov (lipidov) v krvi),
- klopido-grel (liek používaný na zabránenie tvorby krvných zrazenín pri ischemickej chorobe srdca (stav, kedy krv nemôže prúdiť do srdca kvôli upchatiu ciev)),
- deferasirox (liek používaný na odstránenie železa z krvného obehu),
- teriflunomid (liek používaný na liečbu relaps-remitujúcej (charakterizovanej prudkým návratom príznakov ochorenia s následným zlepšením, kedy je pacient čiastočne alebo celkom bez príznakov ochorenia) formy sklerózy multiplex),

- karbamazepín (liek používaný na liečbu niektorých foriem epilepsie, bolesti nervov alebo na pomoc pri kontrole závažných porúch nálady, keď niektoré iné lieky nefungujú),
- fenytoín (liek používaný na liečbu epilepsie),
- kyselina valproová (liek používaný na liečbu epilepsie),
- probenecid (liek používaný na liečbu dny),
- flukonazol, rifampicín alebo rifapentín (antibiotiká používané na liečbu infekcií).

Tehotenstvo a dojčenie

Uptravi sa neodporúča počas tehotenstva a dojčenia. Ak ste žena, ktorá môže otehotnieť, používajte účinnú antikoncepciu počas užívania Uptravi. Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Uptravi môže spôsobiť vedľajšie účinky, ako bolesť hlavy a nízky krvný tlak (pozri časť 4), čo môže ovplyvniť vašu schopnosť viesť vozidlá; aj príznaky súvisiace s vaším ochorením môžu znížiť vašu schopnosť viesť vozidlá.

3. Ako užívať Uptravi

Uptravi má predpisovať iba lekár so skúsenosťami s liečbou pľúcnej arteriálnej hypertenzie. Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak máte pochybnosti alebo ak máte nejaké otázky, overte si to u svojho lekára.

Ak sa u vás vyskytnú vedľajšie účinky, povedzte to svojmu lekárovi, ktorý vám môže odporučiť zmenu dávky Uptravi.

Ak máte problémy s pečeňou, ktorá nepracuje správne, alebo užívate iné lieky, povedzte to svojmu lekárovi, ktorý vám môže odporučiť užívanie nižšej dávky Uptravi dvakrát denne alebo užívanie Uptravi iba jedenkrát denne.

Ak máte poruchu zraku alebo trpíte na akýkoľvek typ slepoty, požiadajte druhú osobu o pomoc pri užívaní Uptravi počas titračného obdobia (proces postupného zvyšovania dávky).

Stanovenie vašej správnej dávky

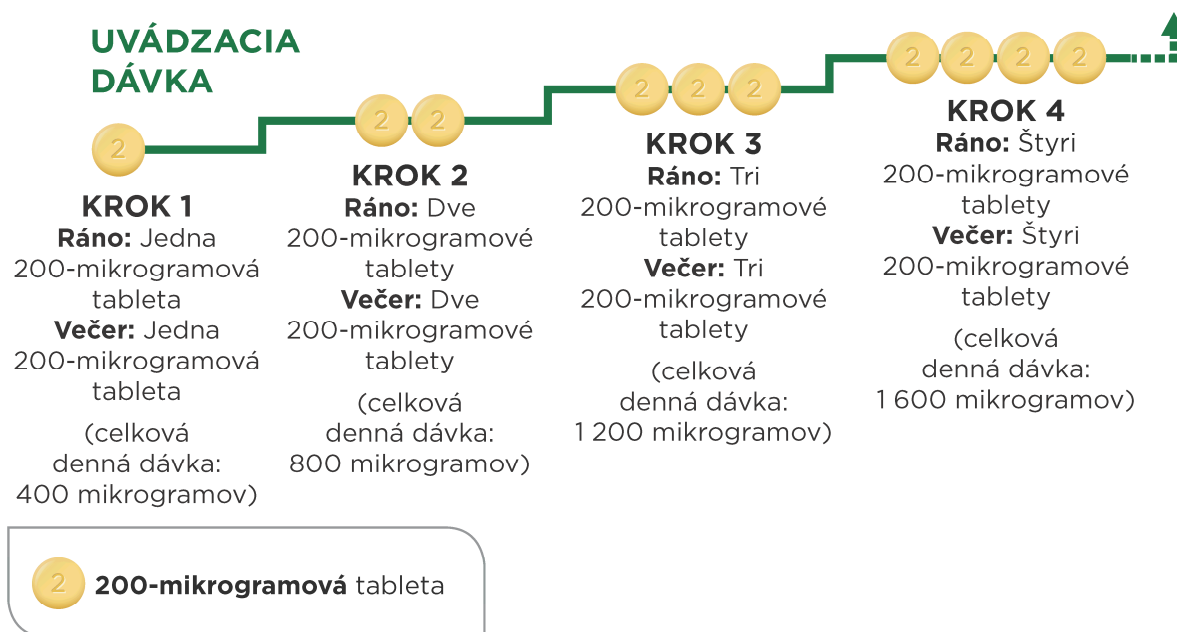
Ak vám lekár predpíše 200-mikrogramové tablety

Na začiatku liečby bude väčšina pacientov užívať **200-mikrogramovú tabletu ráno a druhú 200-mikrogramovú tabletu večer, s odstupom približne 12 hodín**. Odporúča sa začať liečbu večer. Váš lekár vám bude dávať pokyny na postupné zvyšovanie dávky. Tento postup sa volá titrácia. Umožňuje vášmu telu prispôbiť sa novému lieku. Cieľom titrácie je dosiahnuť najvhodnejšiu dávku. Bude to najvyššia dávka, ktorú viete tolerovať, a môže to byť maximálne 1 600 mikrogramov ráno a večer.

Prvé balenie tablet, ktoré dostanete, bude obsahovať svetložlté 200 mikrogramové tablety. Váš lekár vám povie, aby ste dávku postupne zvyšovali, zvyčajne každý týždeň, ale interval zvyšovania dávky môže byť aj dlhší.

V každom kroku si pridáte jednu 200-mikrogramovú tabletu k vašej rannej dávke a druhú 200-mikrogramovú tabletu k večernej dávke. **Prvú zvýšenú dávku sa odporúča užiť večer**. Nižšie uvedený diagram znázorňuje počet tablet, ktoré máte užiť **každé ráno a každý večer** počas prvých 4 krokov.

Každý krok dávkovania trvá približne 1 týždeň.

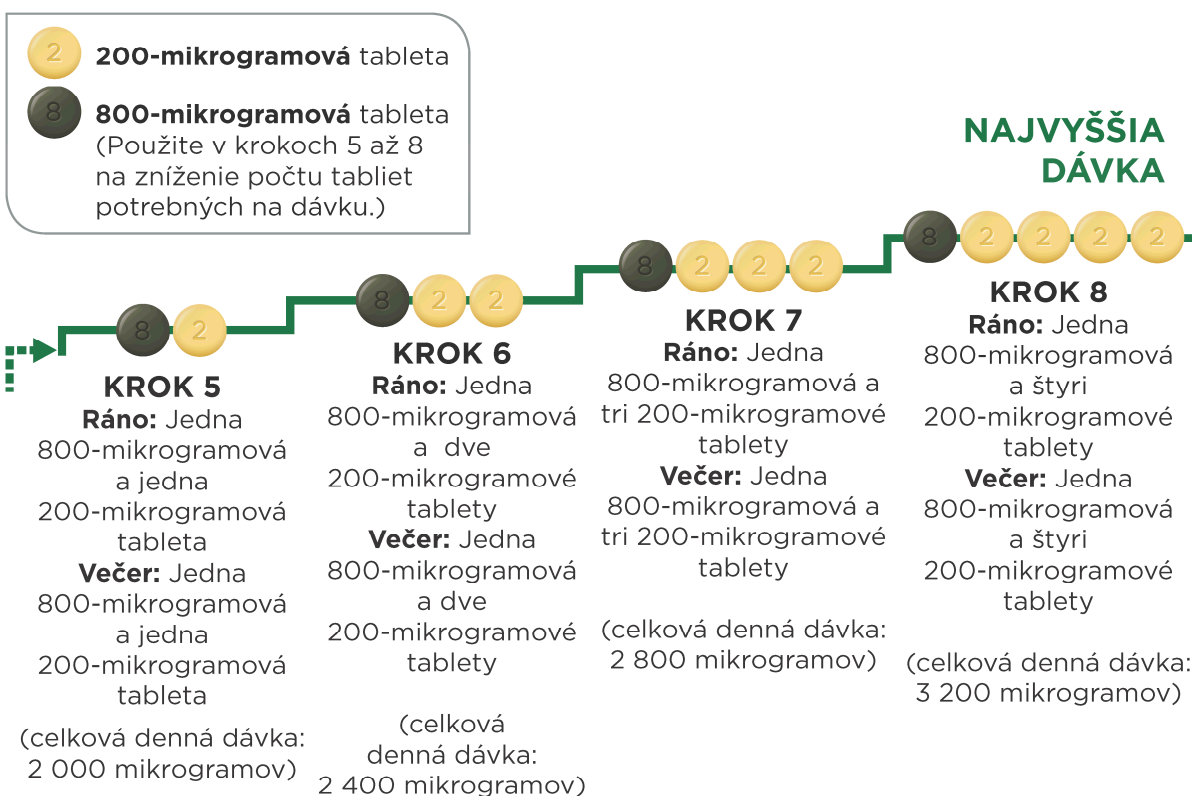


Ak vám lekár povie, že si máte ďalej zvýšiť dávku, pridáte si jednu 200-mikrogramovú tabletu k rannej dávke a jednu 200-mikrogramovú tabletu k večernej dávke v každom novom kroku. Prvú zvýšenú dávku sa odporúča užiť večer.

Ak vám lekár dá pokyn k ďalšiemu zvýšeniu dávky, čím sa dostanete k 5. kroku, môžete užiť jednu zelenú 800-mikrogramovú tabletu a jednu svetložltú 200-mikrogramovú tabletu ráno a jednu zelenú 800-mikrogramovú tabletu a jednu svetložltú 200-mikrogramovú tabletu večer.

Maximálna dávka Uptravi je 1 600 mikrogramov ráno a 1 600 mikrogramov večer. Každý pacient však nedosiahne túto dávku, pretože rôzni pacienti vyžadujú rôzne dávky.

Nižšie uvedený diagram znázorňuje počet tabliet, ktoré máte užiť **každé ráno a každý večer** v každom kroku, počnúc 5. krokom.



Ak vám lekár predpíše 100-mikrogramové tablety

Ak vaša pečeň nepracuje správne alebo užívate určité lieky, lekár vám môže predpísať ako začiatočnú dávku 100-mikrogramové tablety.

Na začiatku liečby budete užívať **jednu 100-mikrogramovú tabletu ráno a druhú 100-mikrogramovú tabletu večer, s odstupom približne 12 hodín**. Odporúča sa začať liečbu večer. Váš lekár vám bude dávať pokyny na postupné zvyšovanie dávky. Tento postup sa volá titrácia. Umožňuje vášmu telu prispôbiť sa novému lieku. Cieľom titrácie je dosiahnuť najvhodnejšiu dávku. To bude najvyššia dávka, ktorú môžete tolerovať, a môže to byť maximálne 800 mikrogramov ráno a večer.

Váš lekár vám povie, aby ste dávku postupne zvyšovali, zvyčajne každý týždeň, ale interval zvyšovania dávky môže byť aj dlhší.

V každom kroku si pridáte jednu 100-mikrogramovú tabletu k vašej rannej dávke a druhú 100-mikrogramovú tabletu k večernej dávke. **Prvú zvýšenú dávku sa odporúča užiť večer**. Pokyny na postupné zvyšovanie dávky nájdete v príručke titrácie pre pacienta, ktorá je súčasťou titračného balenia.

Informujte svojho lekára, ak prestanete alebo možno prestanete užívať akékoľvek lieky, pretože môže byť potrebné upraviť dávku selexipagu.

Ak vám lekár povie, že si máte ďalej zvýšiť dávku, pridáte si jednu 100-mikrogramovú tabletu k rannej dávke a jednu 100-mikrogramovú tabletu k večernej dávke v každom novom kroku. Prvú zvýšenú dávku sa odporúča užiť večer.

Ak vám lekár dá pokyn k ďalšiemu zvýšeniu dávky nad 400 mikrogramov, môžete užiť jednu červenú 400-mikrogramovú tabletu a jednu svetložltú 100-mikrogramovú tabletu ráno a jednu 400-mikrogramovú tabletu a jednu 100-mikrogramovú tabletu večer. Pokyny na postupné zvyšovanie dávky nájdete v príručke titrácie pre pacienta, ktorá je súčasťou titračného balenia.

Pri zvyšovaní dávky pomocou 100-mikrogramových tabliet je maximálna dávka Uptravi 800 mikrogramov ráno a 800 mikrogramov večer. Avšak nie každý pacient dosiahne túto dávku, pretože rôzni pacienti vyžadujú rôzne dávky.

Použitie príručky titrácie počas titrácie

Dostanete titračné balenie, ktoré obsahuje príručku titrácie a písomnú informáciu pre používateľa. Príručka titrácie obsahuje informácie o postupe titrácie a môžete si do nej zaznamenávať počet tabliet, ktoré užívate každý deň.

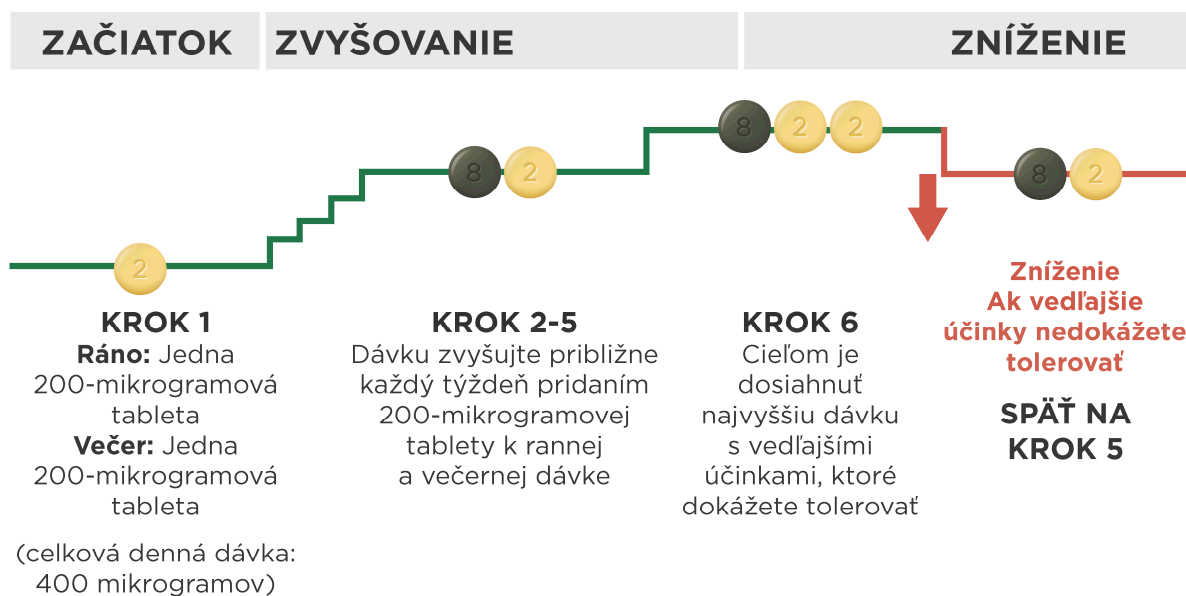
Nezabudnite si do vášho titračného denníka zaznamenať počet tabliet, ktoré užívate každý deň. Titračný krok zvyčajne trvá asi 1 týždeň. Ak vám lekár dá pokyn k predĺženiu titračného kroku na viac ako 1 týždeň, ďalšie stránky denníka vám umožnia zaznamenať si počet užitých tabliet. **Počas titrácie pravidelne informujte svojho pľúcneho lekára alebo zdravotnú sestru.**

Prechod na nižšiu dávku pre vedľajšie účinky

Počas titrácie sa môžu u vás objaviť vedľajšie účinky, ako sú bolesť hlavy, hnačka, pocit nevoľnosti (nauzea), nevoľnosť (vracanie), bolesť čeluste, bolesť svalov, bolesť nôh, bolesť kĺbov alebo sčervenanie tváre (pozri časť 4). Ak tieto vedľajšie účinky ťažko znášate, poraďte sa so svojim lekárom, ako ich máte zvládať alebo ako ich liečiť. Sú možnosti liečby, ktoré vám môžu pomôcť zmierniť tieto vedľajšie účinky. Napríklad analgetikum ako paracetamol môže pomôcť v liečbe bolesti a bolesti hlavy.

V prípade, že vedľajšie účinky sa nedajú liečiť alebo sa postupne nezlepšujú pri dávke, ktorú užívate, lekár môže upraviť dávku znížením počtu svetložltých tabliet, ktoré užívate, o jednu ráno a o jednu večer. Nižšie uvedený diagram znázorňuje prechod na nižšiu dávku. Urobte tak len vtedy, ak vám to povie váš lekár.

Titrácia s 200-mikrogramovými tabletami



Ak na titráciu používate 100-mikrogramové tablety, pokyny na postupné znižovanie dávky nájdete v príručke titrácie pre pacienta, ktorá je súčasťou titračného balenia.

Ak sú vedľajšie účinky po prechode na nižšiu dávku zvládnuteľné, lekár môže rozhodnúť o zotrvaní na tejto dávke. Ďalšie informácie pozri v časti Udržiavacia dávka.

Udržiavacia dávka

Najvyššia dávka, ktorú viete tolerovať počas titrácie, bude vaša udržiavacia dávka. Vaša udržiavacia dávka je dávka, ktorú musíte naďalej pravidelne užívať.

Lekár vám predpíše tablety vhodnej sily (síl) na vašu udržiavaciu dávku. **Vďaka tomu budete môcť namiesto niekoľkých tabliet užívať jednu tabletu ráno a jednu večer.**

Úplný opis vzhľadu tabliet Uptravi vrátane farieb a označenia pozri v časti 6 tejto písomnej informácie.

Počas liečby môže váš lekár upraviť udržiavaciu dávku podľa potreby.

Ak sa u vás kedykoľvek i po dlhodobom užívaní rovnakej dávky vyskytnú vedľajšie účinky, ktoré neviete tolerovať alebo ktoré majú vplyv na vaše každodenné činnosti, obráťte sa na svojho lekára, pravdepodobne bude nutné dávku znížiť. Lekár vám môže predpísať nižšiu dávku. Nezabudnite zlikvidovať nepoužité tablety (pozri časť 5).

Uptravi užívajte jedenkrát ráno a jedenkrát večer po 12 hodinách.

Tablety užívajte s jedlom, aby ste liek ľahšie znášali. Obal tablety poskytuje ochranu. Tablety prehltajte celé a zapite pohárom vody. Tablety nedeľte ani nedrhte.

Ak užijete viac Uptravi, ako máte

Ak užijete viac tabliet, ako ste mali užiť, poraďte sa so svojím lekárom.

Ak zabudnete užiť Uptravi

Ak zabudnete užiť Uptravi, užite dávku ihneď, ako si spomeniete, potom pokračujte v užívaní tabliet vo zvyčajnom čase. Ak je takmer čas na užitie ďalšej dávky (do 6 hodín, ako by ste ju za normálnych okolností mali užiť), zabudnutú dávku vynechajte a pokračujte v užívaní svojho lieku vo zvyčajnom čase. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú tabletu.

Ak prestanete užívať Uptravi

Náhle ukončenie liečby liekom Uptravi môže viesť k zhoršeniu vašich príznakov. Neprestávajte užívať Uptravi, ak vám to nepovie lekár. Lekár vám môže povedať, aby ste dávku znižovali postupne, kým liek úplne nevysadíte.

Ak ste z akéhokoľvek dôvodu prestali užívať Uptravi na dlhšie ako 3 po sebe nasledujúce dni (ak ste vynechali 3 dávky ráno a 3 dávky večer alebo 6 a viac po sebe idúcich dávok), **ihneď kontaktujte svojho lekára, môže byť potrebné dávku upraviť, aby sa zabránilo vedľajším účinkom.** Lekár môže rozhodnúť o obnovení liečby s nižšou dávkou, postupne zvyšujú na predchádzajúcu udržiavaciu dávku.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Vedľajšie účinky môžete zaznamenať nielen počas titračného obdobia, keď sa vám zvyšuje dávka, ale aj neskôr pri dlhodobom užívaní tej istej dávky.

Ak spozorujete opuch tváre, pier, úst, jazyka alebo hrdla, čo môže viesť k ťažkostiam s prehltaním alebo dýchaním (angioedém), povedzte to ihneď svojmu lekárovi.

Ak spozorujete niektorý z týchto vedľajších účinkov: bolesť hlavy, hnačku, pocit nevoľnosti (nauzeu), nevoľnosť (vracanie), bolesť čeluste, bolesť svalov, bolesť nôh, bolesť kĺbov alebo sčervenanie tváre, ktoré neviete zvládať alebo sa nedajú liečiť, povedzte to svojmu lekárovi, dávka, ktorú užívate, je možno pre vás príliš vysoká a možno bude potrebné ju znížiť.

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihnúť najmenej 1 z 10 osôb)

- bolesť hlavy,
- sčervenanie (sčervenanie tváre),
- nauzea a vracanie (pocit nevoľnosti a nevoľnosť),
- hnačka,
- bolesť čeluste, bolesť svalov, bolesť kĺbov, bolesť nôh,
- nazofaryngitída (upchatý nos).

Časté vedľajšie účinky (môžu postihnúť menej ako 1 z 10 osôb)

- málokrvnosť (znížený počet červených krviniek),
- hypertyreóza (zvýšená činnosť štítnej žľazy),
- znížená chuť do jedla,
- zníženie telesnej hmotnosti,
- hypotenzia (nízky tlak krvi),
- bolesť žalúdka vrátane tráviacich ťažkostí,
- bolesť,
- zmeny v niektorých výsledkoch krvných testov vrátane krvného obrazu alebo funkcie štítnej žľazy,
- vyrážky vrátane žihľavky, môžu spôsobovať pocit pálenia alebo štipania a sčervenanie kože,
- angioedém a jeho príznaky opísané na začiatku tejto časti.

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihnúť menej ako 1 zo 100 osôb)

- zvýšená srdcová frekvencia.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Uptravi

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Neužívajte Uptravi po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a na blistri alebo na označení na fľaši po „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Užite Uptravi 100 mikrogramov filmom obalené tablety do 3 mesiacov po prvom otvorení alebo do dátumu expirácie (podľa toho, čo nastane skôr).

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Uptravi obsahuje

Liečivo je selexipag.

Uptravi 100 mikrogramov filmom obalené tablety obsahuje 100 mikrogramov selexipagu.

Uptravi 200 mikrogramov filmom obalené tablety obsahuje 200 mikrogramov selexipagu.
Uptravi 400 mikrogramov filmom obalené tablety obsahuje 400 mikrogramov selexipagu.
Uptravi 600 mikrogramov filmom obalené tablety obsahuje 600 mikrogramov selexipagu.
Uptravi 800 mikrogramov filmom obalené tablety obsahuje 800 mikrogramov selexipagu.
Uptravi 1 000 mikrogramov filmom obalené tablety obsahuje 1 000 mikrogramov selexipagu.
Uptravi 1 200 mikrogramov filmom obalené tablety obsahuje 1 200 mikrogramov selexipagu.
Uptravi 1 400 mikrogramov filmom obalené tablety obsahuje 1 400 mikrogramov selexipagu.
Uptravi 1 600 mikrogramov filmom obalené tablety obsahuje 1 600 mikrogramov selexipagu.

Ďalšie zložky sú:

jadro tablety

manitol (E421)
kukuričný škrob
nízkosubstituovaná hydroxypropylcelulóza
hydroxypropylcelulóza
stearát horečnatý

obal tablety

hypromelóza (E464)
propylénglykol (E1520)
oxid titaničitý (E171)
oxid železitý (E172)
karnaubský vosk

Uptravi 100 mikrogramov filmom obalené tablety obsahuje žltý oxid železitý, čierny oxid železitý (E172) a mastenec.
Uptravi 200 mikrogramov filmom obalené tablety obsahuje žltý oxid železitý (E172).
Uptravi 400 mikrogramov filmom obalené tablety obsahuje červený oxid železitý (E172).
Uptravi 600 mikrogramov filmom obalené tablety obsahuje červený oxid železitý a čierny oxid železitý (E172).
Uptravi 800 mikrogramov filmom obalené tablety obsahuje žltý oxid železitý a čierny oxid železitý (E172).
Uptravi 1 000 mikrogramov filmom obalené tablety obsahuje červený oxid železitý a žltý oxid železitý (E172).
Uptravi 1 200 mikrogramov filmom obalené tablety obsahuje čierny oxid železitý a červený oxid železitý (E172).
Uptravi 1 400 mikrogramov filmom obalené tablety obsahuje žltý oxid železitý (E172).
Uptravi 1 600 mikrogramov filmom obalené tablety obsahuje čierny oxid železitý, červený oxid železitý a žltý oxid železitý (E172).

Ako vyzerá Uptravi a obsah balenia

Uptravi 100 mikrogramov filmom obalené tablety: okrúhle svetložlté filmom obalené tablety s priemerom 3,0 mm a s označením „1“ na jednej strane.

Uptravi 200 mikrogramov filmom obalené tablety: okrúhle svetložlté filmom obalené tablety s priemerom 7,3 mm a s označením „2“ na jednej strane.

Uptravi 400 mikrogramov filmom obalené tablety: okrúhle červené filmom obalené tablety s priemerom 7,3 mm a s označením „4“ na jednej strane.

Uptravi 600 mikrogramov filmom obalené tablety: okrúhle svetlofialové filmom obalené tablety s priemerom 7,3 mm a s označením „6“ na jednej strane.

Uptravi 800 mikrogramov filmom obalené tablety: okrúhle zelené filmom obalené tablety s priemerom

7,3 mm a s označením „8“ na jednej strane.

Uptravi 1 000 mikrogramov filmom obalené tablety: okrúhle oranžové filmom obalené tablety s priemerom 7,3 mm a s označením „10“ na jednej strane.

Uptravi 1 200 mikrogramov filmom obalené tablety: okrúhle tmavofialové filmom obalené tablety s priemerom 7,3 mm a s označením „12“ na jednej strane.

Uptravi 1 400 mikrogramov filmom obalené tablety: okrúhle tmavožlté filmom obalené tablety s priemerom 7,3 mm a s označením „14“ na jednej strane.

Uptravi 1 600 mikrogramov filmom obalené tablety: okrúhle hnedé filmom obalené tablety s priemerom 7,3 mm a s označením „16“ na jednej strane.

Uptravi 100 mikrogramov filmom obalené tablety je dodávaný vo fľašiach po 60 tabliet a 140 tabliet (titračné balenie).

Uptravi 200 mikrogramov filmom obalené tablety je dodávaný v blistroch po 10 alebo 60 a 60 alebo 140 tabliet (titračné balenia).

Uptravi 400 mikrogramov, 600 mikrogramov, 800 mikrogramov, 1 000 mikrogramov, 1 200 mikrogramov, 1 400 mikrogramov a 1 600 mikrogramov filmom obalené tablety sú dodávané v blistroch po 60 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgicko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>.

Strana 1

Uptravi 200 mikrogramov filmom obalené tablety
selexipag

Príručka titrácie

Začatie liečby liekom Uptravi

Pred začatím liečby si prečítajte priloženú písomnú informáciu pre používateľa.
Ak sa u vás vyskytnú vedľajšie účinky, povedzte to svojmu lekárovi, ktorý vám môže odporučiť
zmenu dávky Uptravi. Ak užívate iné lieky, povedzte to svojmu lekárovi, ktorý vám môže
odporučiť užívanie Uptravi iba jedenkrát denne.

Strana 2

Obsah

Ako máte Uptravi užívať?	4
Ako máte zvyšovať dávku?	6
Aké sú kroky?	8
Kedy máte znížiť dávku?	10
Znižovanie dávky	12

Strana 3

Keď prejdete na udržiavaciu dávku	14
Ak zabudnete užiť Uptravi	16
Ak prestanete užívať Uptravi	17
Titračný denník	18

Strana 4

Ako máte Uptravi užívať?

Liek Uptravi sa užíva každé ráno a každý večer
na liečbu pľúcnej arteriálnej hypertenzie, tiež
nazývanej PAH.

Začiatková dávka Uptravi je 200 mikrogramov
jedenkrát ráno a jedenkrát večer.

Prvá tableta Uptravi sa má užiť večer.
Každá dávka sa má zapíť pohárom vody,
najlepšie počas jedla.

Strana 5

Liečba liekom Uptravi má 2 fázy:

Titrácia dávky

V prvých týždňoch budete spolupracovať
s lekárom, aby ste našli pre vás správnu dávku
Uptravi. Lekár vám môže zvyšovať začiatkovú
dávku na vyššie dávky Uptravi. Lekár vám
môže znížiť dávku na nižšiu. Tento proces sa
nazýva titrácia. Umožňuje vášmu telu postupne
sa prispôsobiť lieku.

Udržiavanie liečby

Keď lekár nájde pre vás správnu dávku, budete
túto dávku pravidelne užívať. Táto dávka sa
nazýva udržiavacia dávka.

Ako máte zvyšovať dávku?

Začnete s dávkou 200 mikrogramov ráno a večer a po konzultácii so svojim lekárom alebo zdravotnou sestrou zvýšite na nasledujúcu dávku.

Prvá zvýšená dávka sa má užiť večer. Každý krok zvyčajne trvá asi 1 týždeň. Najst' pre vás správnu dávku môže trvať aj niekoľko týždňov.

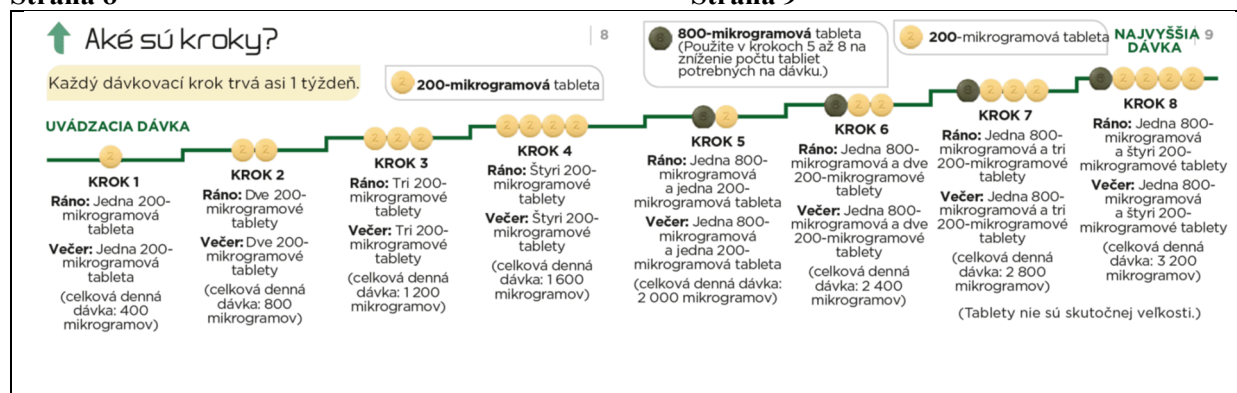
Cieľom je dosiahnuť najvhodnejšiu dávku na vašu liečbu.

Táto dávka bude vaša udržiavacia dávka.

Každý pacient s PAH je iný. **Všetci neskončia na rovnakej udržiavacej dávke.**

Niektorí pacienti môžu mať udržiavaciu dávku 200 mikrogramov ráno a večer, zatiaľ čo niektorí dosiahnu najvyššiu dávku 1 600 mikrogramov ráno a večer.

Iní môžu dosiahnuť udržiavaciu dávku niekde medzi tým. Dôležité je to, že dosiahnete dávku, ktorá je najvhodnejšia na vašu liečbu.

**↓ Kedy máte znížiť dávku?**

Tak ako so všetkými liekmi, aj s liekom Uptravi sa môžu pri zvyšovaní dávky objaviť vedľajšie účinky.

Obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru, ak sa u vás vyskytnú vedľajšie účinky. Je dostupná liečba, ktorá vám môže pomôcť zmierniť ich.

Najčastejšie vedľajšie účinky (môžu postihnúť najmenej 1 z 10 osôb), ktoré sa môžu vyskytnúť pri užívaní Uptravi, sú:

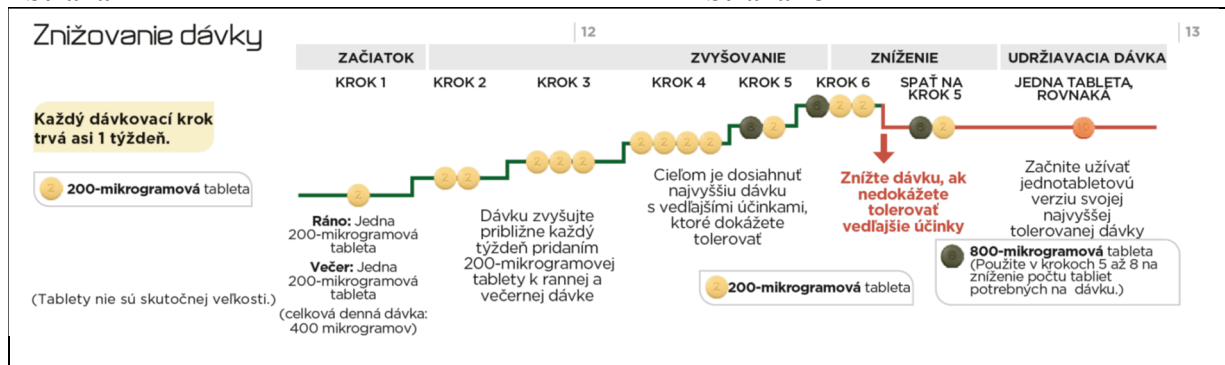
- bolesť hlavy • hnačka • pocit nevoľnosti • vracanie • bolesť čeluste • bolesť svalov • bolesť nôh • bolesť kĺbov • sčervenanie tváre

Úplný zoznam vedľajších účinkov pozri podrobnejšie v písomnej informácii pre používateľa.

Ak netolerujete vedľajšie účinky ani potom, ako sa lekár alebo zdravotná sestra snažili ich liečiť, môžu vám odporučiť znížiť dávku.

Ak vám lekár alebo zdravotná sestra povie, aby ste si znížili dávku, užívajte o jednu 200 mikrogramovú tabletu menej ráno a o jednu menej večer.

Znížiť dávku si máte len po konzultácii s pl'čným lekárom alebo zdravotnou sestrou. Tento proces postupného znižovania vám pomôže určiť pre vás správnu dávku, nazývanú udržiavacia dávka.



Keď prejdete na udržiavaciu dávku

Najvyššia dávka, ktorú viete počas titrácie tolerovať, bude vašou **udržiavacou dávkou**. Udržiavacia dávka je dávka, ktorú máte naďalej pravidelne užívať. Lekár alebo zdravotná sestra vám môžu predpísať ekvivalentnú **silu jednej tablety**, ako je vaša udržiavacia dávka. **Vďaka tomu budete užívať len jednu tabletu ráno a jednu večer namiesto niekoľkých tabliet v každej dávke.**

Napríklad, ak vaša najvyššia tolerovaná dávka počas titrácie bola 1 200 mikrogramov jedenkrát ráno a jedenkrát večer:



Počas liečby môže váš lekár alebo zdravotná sestra upraviť udržiavaciu dávku podľa potreby.

Ak zabudnete užiť Uptravi

Ak zabudnete užiť dávku, užite ju hneď, ako si spomeniete, a potom pokračujte v užívaní vo zvyčajnom čase. Pokiaľ však do užitia ďalšej dávky zostáva menej ako 6 hodín, vynechanú dávku preskočte a pokračujte v užívaní lieku vo zvyčajnom čase.

Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú tabletu.

Ak prestanete užívať Uptravi

Neprestávajte užívať Uptravi, ak vám to neodporučí lekár alebo zdravotná sestra. Ak ste z akéhokoľvek dôvodu prestali užívať Uptravi dlhšie ako 3 po sebe nasledujúce dni (ak ste vynechali 6 po sebe idúcich dávok), **ihneď kontaktujte svojho pľúcneho lekára alebo zdravotnú sestru, pretože môže byť potrebné upraviť vám dávku, aby sa zabránilo vedľajším účinkom.**

Lekár alebo zdravotná sestra vám môžu obnoviť liečbu s nižšou dávkou, postupne zvyšujúc na vašu predchádzajúcu udržiavaciu dávku.

Titračný denník

Pozorne si prečítajte pokyny v písomnej informácii pre používateľa.

Nasledujúce strany denníka vám pomôžu udržiavať si prehľad o počte tabliet užitých ráno a večer počas titrácie.

Zapisujte si do nich počet tabliet užitých ráno a večer.

Každý krok zvyčajne trvá asi 1 týždeň, pokiaľ vám lekár alebo zdravotná sestra nedá iné pokyny. Ak sú titračné kroky u vás dlhšie ako 1 týždeň, denník obsahuje ďalšie strany na zaznamenávanie dávok.



Na sledovanie prvých týždňov liečby, keď užívate len 200 mikrogramové tablety, použite strany 20 až 27 (1. – 4. krok).



Ak vám boli predpísané 200 aj 800 mikrogramové tablety, použite strany 30 až 37 (5. – 8. krok).

Pamätajte na to, že sa máte pravidelne rozprávať so svojim pľúcnyim lekárom alebo zdravotnou sestrou.

Zapište si pokyny svojho lekára alebo zdravotnej sestry:

Tel. číslo a e-mail do ordinácie lekára:

Tel. číslo do lekárne:

Poznámky:

TÝŽDEŇ		Každý deň si zapíšte, koľko tabliet užívate ráno a večer. S lekárom alebo zdravotnou sestrou som sa rozprával DD/MM/RR.		20
1		Dátum: _____		
Ráno	200 mikrogramov	0	#	
		#	#	
Večer	200 mikrogramov	#	#	
		#	#	

Prvýkrát treba užiť liek Uptravi večer

TÝŽDEŇ		V ľavom hornom rohu zaznamenajte číslo týždňa liečby. Do políček nižšie každý deň zaznamenajte, koľko tabliet užívate ráno a večer. S lekárom alebo zdravotnou sestrou som sa rozprával DD/MM/RR.		21
		Dátum: _____		
Ráno	200 mikrogramov	#	#	
		#	#	
Večer	200 mikrogramov	#	#	
		#	#	

Zvýšená dávka lieku Uptravi sa má prvýkrát užiť večer

TÝŽDEŇ		V ľavom hornom rohu zaznamenajte číslo týždňa liečby. Do políček nižšie každý deň zaznamenajte, koľko tabliet užívate ráno a večer. S lekárom alebo zdravotnou sestrou som sa rozprával DD/MM/RR.		22
		Dátum: _____		
Ráno	200 mikrogramov	#	#	
		#	#	
Večer	200 mikrogramov	#	#	
		#	#	

TÝŽDEŇ		V ľavom hornom rohu zaznamenajte číslo týždňa liečby. Do políček nižšie každý deň zaznamenajte, koľko tabliet užívate ráno a večer. S lekárom alebo zdravotnou sestrou som sa rozprával DD/MM/RR.		23
		Dátum: _____		
Ráno	200 mikrogramov	#	#	
		#	#	
Večer	200 mikrogramov	#	#	
		#	#	

Ak vám lekár predpísal 800-miligramové tablety, prejdite na stranu 28

Strana 24

TÝŽDEŇ	V ľavom hornom rohu zaznamenajte číslo týždňa liečby. Do políčok nižšie každý deň zaznamenajte, koľko tablet užíivate ráno a večer. S lekárom alebo zdravotnou sestrou som sa rozprával DD/MM/RR.								24
#	Dátum: _____								#
Ráno	200 mikrogramov	#	#	#	#	#	#	#	Ráno
Večer	200 mikrogramov	#	#	#	#	#	#	#	Večer
Ak vám lekár predpísal 800-miligramové tablety, prejdite na stranu 28									

Strana 25

TÝŽDEŇ	V ľavom hornom rohu zaznamenajte číslo týždňa liečby. Do políčok nižšie každý deň zaznamenajte, koľko tablet užíivate ráno a večer. S lekárom alebo zdravotnou sestrou som sa rozprával DD/MM/RR.								25
#	Dátum: _____								#
Ráno	200 mikrogramov	#	#	#	#	#	#	#	Ráno
Večer	200 mikrogramov	#	#	#	#	#	#	#	Večer
Ak vám lekár predpísal 800-miligramové tablety, prejdite na stranu 28									

Strana 26

TÝŽDEŇ	V ľavom hornom rohu zaznamenajte číslo týždňa liečby. Do políčok nižšie každý deň zaznamenajte, koľko tablet užíivate ráno a večer. S lekárom alebo zdravotnou sestrou som sa rozprával DD/MM/RR.								26
#	Dátum: _____								#
Ráno	200 mikrogramov	#	#	#	#	#	#	#	Ráno
Večer	200 mikrogramov	#	#	#	#	#	#	#	Večer
Ak vám lekár predpísal 800-miligramové tablety, prejdite na stranu 28									

Strana 27

TÝŽDEŇ	V ľavom hornom rohu zaznamenajte číslo týždňa liečby. Do políčok nižšie každý deň zaznamenajte, koľko tablet užíivate ráno a večer. S lekárom alebo zdravotnou sestrou som sa rozprával DD/MM/RR.								27
#	Dátum: _____								#
Ráno	200 mikrogramov	#	#	#	#	#	#	#	Ráno
Večer	200 mikrogramov	#	#	#	#	#	#	#	Večer
Ak vám lekár predpísal 800-miligramové tablety, prejdite na stranu 28									

Strana 28

Nasledujúce strany denníka použite, keď vám lekár alebo zdravotná sestra predpíše k 200 mikrogramovým tabletám 800 mikrogramové tablety.

Na stranách denníka zaznačte, že ste užili **jednu** 800 mikrogramovú tabletu každý deň ráno a večer s predpísaným množstvom 200 mikrogramových tablet.

-  **200 mikrogramová** tableta
-  **800 mikrogramová** tableta (Použite v krokoch 5 až 8 na zníženie počtu tablet potrebných na dávku.)

Strana 29

Pamätajte na to, že sa máte pravidelne rozprávať so svojim pľúcnyim lekárom alebo zdravotnou sestrou.

Zapíšte si pokyny svojho lekára alebo zdravotnej sestry:

Tel. číslo a e-mail do ordinácie lekára:

Tel. číslo do lekárne:

Poznámky:

Strana 30

Strana 31

TYŽDEŇ 30 V ľavom hornom rohu zaznamenajte číslo týždňa liečby. Do políčok nižšie každý deň zaznamenajte, koľko tabliet užívate ráno a večer. S lekárom alebo zdravotnou sestrou som sa rozprával DD/MM/RR. Dátum: _____ <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <tr> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 10%;">Ráno</td> <td style="width: 10%;">200 mikrogramov</td> <td style="width: 10%;">800 mikrogramov</td> <td style="width: 10%;">1</td><td style="width: 10%;">1</td><td style="width: 10%;">1</td><td style="width: 10%;">1</td><td style="width: 10%;">1</td><td style="width: 10%;">1</td><td style="width: 10%;">1</td><td style="width: 10%;">1</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Večer</td> <td>200 mikrogramov</td> <td>800 mikrogramov</td> <td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td> </tr> </table>		Ráno	200 mikrogramov	800 mikrogramov	1	1	1	1	1	1	1	1		Večer	200 mikrogramov	800 mikrogramov	1	1	1	1	1	1	1	1	TYŽDEŇ 31 V ľavom hornom rohu zaznamenajte číslo týždňa liečby. Do políčok nižšie každý deň zaznamenajte, koľko tabliet užívate ráno a večer. S lekárom alebo zdravotnou sestrou som sa rozprával DD/MM/RR. Dátum: _____ <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <tr> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 10%;">Ráno</td> <td style="width: 10%;">200 mikrogramov</td> <td style="width: 10%;">800 mikrogramov</td> <td style="width: 10%;">1</td><td style="width: 10%;">1</td><td style="width: 10%;">1</td><td style="width: 10%;">1</td><td style="width: 10%;">1</td><td style="width: 10%;">1</td><td style="width: 10%;">1</td><td style="width: 10%;">1</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Večer</td> <td>200 mikrogramov</td> <td>800 mikrogramov</td> <td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td> </tr> </table>		Ráno	200 mikrogramov	800 mikrogramov	1	1	1	1	1	1	1	1		Večer	200 mikrogramov	800 mikrogramov	1	1	1	1	1	1	1	1
	Ráno	200 mikrogramov	800 mikrogramov	1	1	1	1	1	1	1	1																																						
	Večer	200 mikrogramov	800 mikrogramov	1	1	1	1	1	1	1	1																																						
	Ráno	200 mikrogramov	800 mikrogramov	1	1	1	1	1	1	1	1																																						
	Večer	200 mikrogramov	800 mikrogramov	1	1	1	1	1	1	1	1																																						

Strana 32

Strana 33

TYŽDEŇ 32 V ľavom hornom rohu zaznamenajte číslo týždňa liečby. Do políčok nižšie každý deň zaznamenajte, koľko tabliet užívate ráno a večer. S lekárom alebo zdravotnou sestrou som sa rozprával DD/MM/RR. Dátum: _____ <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <tr> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 10%;">Ráno</td> <td style="width: 10%;">200 mikrogramov</td> <td style="width: 10%;">800 mikrogramov</td> <td style="width: 10%;">1</td><td style="width: 10%;">1</td><td style="width: 10%;">1</td><td style="width: 10%;">1</td><td style="width: 10%;">1</td><td style="width: 10%;">1</td><td style="width: 10%;">1</td><td style="width: 10%;">1</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Večer</td> <td>200 mikrogramov</td> <td>800 mikrogramov</td> <td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td> </tr> </table>		Ráno	200 mikrogramov	800 mikrogramov	1	1	1	1	1	1	1	1		Večer	200 mikrogramov	800 mikrogramov	1	1	1	1	1	1	1	1	TYŽDEŇ 33 V ľavom hornom rohu zaznamenajte číslo týždňa liečby. Do políčok nižšie každý deň zaznamenajte, koľko tabliet užívate ráno a večer. S lekárom alebo zdravotnou sestrou som sa rozprával DD/MM/RR. Dátum: _____ <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <tr> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 10%;">Ráno</td> <td style="width: 10%;">200 mikrogramov</td> <td style="width: 10%;">800 mikrogramov</td> <td style="width: 10%;">1</td><td style="width: 10%;">1</td><td style="width: 10%;">1</td><td style="width: 10%;">1</td><td style="width: 10%;">1</td><td style="width: 10%;">1</td><td style="width: 10%;">1</td><td style="width: 10%;">1</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Večer</td> <td>200 mikrogramov</td> <td>800 mikrogramov</td> <td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td> </tr> </table>		Ráno	200 mikrogramov	800 mikrogramov	1	1	1	1	1	1	1	1		Večer	200 mikrogramov	800 mikrogramov	1	1	1	1	1	1	1	1
	Ráno	200 mikrogramov	800 mikrogramov	1	1	1	1	1	1	1	1																																						
	Večer	200 mikrogramov	800 mikrogramov	1	1	1	1	1	1	1	1																																						
	Ráno	200 mikrogramov	800 mikrogramov	1	1	1	1	1	1	1	1																																						
	Večer	200 mikrogramov	800 mikrogramov	1	1	1	1	1	1	1	1																																						

Strana 34

Strana 35

TYŽDEŇ 34 V ľavom hornom rohu zaznamenajte číslo týždňa liečby. Do políčok nižšie každý deň zaznamenajte, koľko tabliet užívate ráno a večer. S lekárom alebo zdravotnou sestrou som sa rozprával DD/MM/RR. Dátum: _____ <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <tr> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 10%;">Ráno</td> <td style="width: 10%;">200 mikrogramov</td> <td style="width: 10%;">800 mikrogramov</td> <td style="width: 10%;">1</td><td style="width: 10%;">1</td><td style="width: 10%;">1</td><td style="width: 10%;">1</td><td style="width: 10%;">1</td><td style="width: 10%;">1</td><td style="width: 10%;">1</td><td style="width: 10%;">1</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Večer</td> <td>200 mikrogramov</td> <td>800 mikrogramov</td> <td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td> </tr> </table>		Ráno	200 mikrogramov	800 mikrogramov	1	1	1	1	1	1	1	1		Večer	200 mikrogramov	800 mikrogramov	1	1	1	1	1	1	1	1	TYŽDEŇ 35 V ľavom hornom rohu zaznamenajte číslo týždňa liečby. Do políčok nižšie každý deň zaznamenajte, koľko tabliet užívate ráno a večer. S lekárom alebo zdravotnou sestrou som sa rozprával DD/MM/RR. Dátum: _____ <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <tr> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 10%;">Ráno</td> <td style="width: 10%;">200 mikrogramov</td> <td style="width: 10%;">800 mikrogramov</td> <td style="width: 10%;">1</td><td style="width: 10%;">1</td><td style="width: 10%;">1</td><td style="width: 10%;">1</td><td style="width: 10%;">1</td><td style="width: 10%;">1</td><td style="width: 10%;">1</td><td style="width: 10%;">1</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Večer</td> <td>200 mikrogramov</td> <td>800 mikrogramov</td> <td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td> </tr> </table>		Ráno	200 mikrogramov	800 mikrogramov	1	1	1	1	1	1	1	1		Večer	200 mikrogramov	800 mikrogramov	1	1	1	1	1	1	1	1
	Ráno	200 mikrogramov	800 mikrogramov	1	1	1	1	1	1	1	1																																						
	Večer	200 mikrogramov	800 mikrogramov	1	1	1	1	1	1	1	1																																						
	Ráno	200 mikrogramov	800 mikrogramov	1	1	1	1	1	1	1	1																																						
	Večer	200 mikrogramov	800 mikrogramov	1	1	1	1	1	1	1	1																																						

Strana 36

Strana 37

TYŽDEŇ 36 V ľavom hornom rohu zaznamenajte číslo týždňa liečby. Do políčok nižšie každý deň zaznamenajte, koľko tabliet užívate ráno a večer. S lekárom alebo zdravotnou sestrou som sa rozprával DD/MM/RR. Dátum: _____ <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <tr> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 10%;">Ráno</td> <td style="width: 10%;">200 mikrogramov</td> <td style="width: 10%;">800 mikrogramov</td> <td style="width: 10%;">1</td><td style="width: 10%;">1</td><td style="width: 10%;">1</td><td style="width: 10%;">1</td><td style="width: 10%;">1</td><td style="width: 10%;">1</td><td style="width: 10%;">1</td><td style="width: 10%;">1</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Večer</td> <td>200 mikrogramov</td> <td>800 mikrogramov</td> <td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td> </tr> </table>		Ráno	200 mikrogramov	800 mikrogramov	1	1	1	1	1	1	1	1		Večer	200 mikrogramov	800 mikrogramov	1	1	1	1	1	1	1	1	TYŽDEŇ 37 V ľavom hornom rohu zaznamenajte číslo týždňa liečby. Do políčok nižšie každý deň zaznamenajte, koľko tabliet užívate ráno a večer. S lekárom alebo zdravotnou sestrou som sa rozprával DD/MM/RR. Dátum: _____ <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <tr> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 10%;">Ráno</td> <td style="width: 10%;">200 mikrogramov</td> <td style="width: 10%;">800 mikrogramov</td> <td style="width: 10%;">1</td><td style="width: 10%;">1</td><td style="width: 10%;">1</td><td style="width: 10%;">1</td><td style="width: 10%;">1</td><td style="width: 10%;">1</td><td style="width: 10%;">1</td><td style="width: 10%;">1</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Večer</td> <td>200 mikrogramov</td> <td>800 mikrogramov</td> <td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td> </tr> </table>		Ráno	200 mikrogramov	800 mikrogramov	1	1	1	1	1	1	1	1		Večer	200 mikrogramov	800 mikrogramov	1	1	1	1	1	1	1	1
	Ráno	200 mikrogramov	800 mikrogramov	1	1	1	1	1	1	1	1																																						
	Večer	200 mikrogramov	800 mikrogramov	1	1	1	1	1	1	1	1																																						
	Ráno	200 mikrogramov	800 mikrogramov	1	1	1	1	1	1	1	1																																						
	Večer	200 mikrogramov	800 mikrogramov	1	1	1	1	1	1	1	1																																						

Strana 38

Strana 39

Poznámky	
-----------------	--

--	--

Strana 40

--	--

PRÍRUČKA TITRÁCIE – TITRAČNÉ BALENIE

Strana 1

Uptravi 100 mikrogramov filmom obalené tablety
selexipag

Príručka titrácie

Začatie liečby liekom Uptravi

Pred začatím liečby si prečítajte priloženú písomnú informáciu pre používateľa. Ak sa u vás vyskytnú vedľajšie účinky, povedzte to svojmu lekárovi, ktorý vám môže odporučiť zmenu dávky Uptravi.

Strana 2

Obsah

Ako máte Uptravi užívať?	4
Ako máte zvyšovať dávku?	6
Aké sú kroky?	8
Kedy máte znížiť dávku?	10
Znižovanie dávky	12

Strana 3

Keď prejdete na udržiavaciu dávku	14
Ak zabudnete užiť	
Uptravi	16
Ak prestanete užívať	
Uptravi	17
Titračný denník	18

Strana 4

Ako máte Uptravi užívať?

Liek Uptravi sa užíva každé ráno a každý večer na liečbu pľúcnej arteriálnej hypertenzie, tiež nazývanej PAH.

Začiatková dávka Uptravi je 100 mikrogramov **jedenkrát ráno a jedenkrát večer.**

Prvá tableta Uptravi sa má užiť večer.

Každá dávka sa má zapíť pohárom vody, najlepšie počas jedla.

Strana 5

Liečba liekom Uptravi má 2 fázy:

Titrácia

V prvých týždňoch budete spolupracovať s lekárom, aby ste našli pre vás správnu dávku Uptravi. Lekár vám môže zvyšovať začiatkovú dávku na vyššie dávky Uptravi. Lekár vám môže znížiť dávku na nižšiu. Tento proces sa nazýva titrácia. Umožňuje vášmu telu postupne sa prispôsobiť lieku.

Udržiavanie liečby

Keď lekár nájde pre vás správnu dávku, budete túto dávku pravidelne užívať. Táto dávka sa nazýva udržiavacia dávka.

Ako máte zvyšovať dávku?

Začnete s dávkou 100 mikrogramov ráno a večer a po konzultácii so svojím lekárom alebo zdravotnou sestrou zvýšite na nasledujúcu dávku.

Prvá zvýšená dávka sa má užiť večer. Každý krok zvyčajne trvá asi 1 týždeň. Najst' pre vás správnu dávku môže trvať aj niekoľko týždňov.

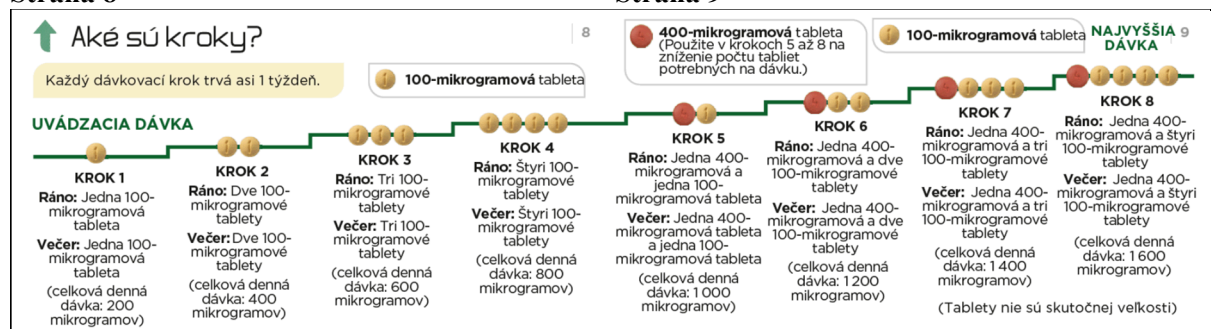
Cieľom je dosiahnuť najvhodnejšiu dávku na vašu liečbu.

Táto dávka bude vaša udržiavacia dávka.

Každý pacient s PAH je iný. **Všetci neskončia na rovnakej udržiavacej dávke.**

Niektorí pacienti môžu mať udržiavaciu dávku 100 mikrogramov ráno a večer, zatiaľ čo niektorí dosiahnu najvyššiu dávku 800 mikrogramov ráno a večer.

Iní môžu dosiahnuť udržiavaciu dávku niekde medzi tým. Dôležité je to, že dosiahnete dávku, ktorá je najvhodnejšia na vašu liečbu.

**↓ Kedy máte znížiť dávku?**

Tak ako so všetkými liekmi, aj s liekom Uptravi sa môžu pri zvyšovaní dávky objaviť vedľajšie účinky.

Obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru, ak sa u vás vyskytnú vedľajšie účinky. Je dostupná liečba, ktorá vám môže pomôcť zmierniť ich.

Najčastejšie vedľajšie účinky (môžu postihnúť najmenej 1 z 10 osôb), ktoré sa môžu vyskytnúť pri užívaní Uptravi, sú:

- bolesť hlavy • hnačka • pocit nevoľnosti
- vracanie • bolesť čeluste • bolesť svalov
- bolesť nôh • bolesť kĺbov • sčervenanie tváre

Úplný zoznam vedľajších účinkov pozri podrobnejšie v písomnej informácii pre používateľa.

Ak netolerujete vedľajšie účinky ani potom, ako sa lekár alebo zdravotná sestra snažili ich liečiť, môžu vám odporučiť znížiť dávku.

Ak vám lekár alebo zdravotná sestra povie, aby ste si znížili dávku, užívajte o jednu 100 mikrogramovú tabletu menej ráno a o jednu menej večer.

Znížiť dávku si máte len po konzultácii s pl'čným lekárom alebo zdravotnou sestrou. Tento proces postupného znižovania vám pomôže určiť pre vás správnu dávku, nazývanú udržiavacia dávka.



Keď prejdete na udržiavaciu dávku

Najvyššia dávka, ktorú viete počas titrácie tolerovať, bude vašou **udržiavacou dávkou**. Udržiavacia dávka je dávka, ktorú máte naďalej pravidelne užívať. Lekár alebo zdravotná sestra vám môžu ako vašu udržiavaciu dávku predpísať ekvivalentnú silu v jednej alebo viacerých tabletách. Vďaka tomu budete užívať len jednu tabletu ráno a jednu večer.

Napríklad, ak vaša najvyššia tolerovaná dávka počas titrácie bola 600 mikrogramov jedenkrát ráno a jedenkrát večer:



Počas liečby môže váš lekár alebo zdravotná sestra upraviť udržiavaciu dávku podľa potreby.

Ak zabudnete užiť Uptravi

Ak zabudnete užiť dávku, užite ju hneď, ako si spomeniete, a potom pokračujte v užívaní vo zvyčajnom čase. Pokiaľ však do užívania ďalšej dávky zostáva menej ako 6 hodín, vynechanú dávku preskočte a pokračujte v užívaní lieku vo zvyčajnom čase. **Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú tabletu.**

Ak prestanete užívať Uptravi

Neprestávajte užívať Uptravi, ak vám to neodporúči lekár alebo zdravotná sestra. Ak ste z akéhokoľvek dôvodu prestali užívať Uptravi dlhšie ako 3 po sebe nasledujúce dni (ak ste vynechali 6 po sebe idúcich dávok), **ihneď kontaktujte svojho pľúcneho lekára alebo zdravotnú sestru, pretože môže byť potrebné upraviť vám dávku, aby sa zabránilo vedľajším účinkom.**

Lekár alebo zdravotná sestra vám môžu obnoviť liečbu s nižšou dávkou, postupne zvyšujúc na vašu predchádzajúcu udržiavaciu dávku.

Titračný denník

Pozorne si prečítajte pokyny v písomnej informácii pre používateľa.

Nasledujúce strany denníka vám pomôžu udržiavať si prehľad o počte tabliet užitých ráno a večer počas titrácie.

Zapisujte si do nich počet tabliet užitých ráno a večer.

Každý krok zvyčajne trvá asi 1 týždeň, pokiaľ vám lekár alebo zdravotná sestra nedá iné pokyny. Ak sú titračné kroky u vás dlhšie ako 1 týždeň, denník obsahuje ďalšie strany na zaznamenávanie dávok.



Na sledovanie prvých týždňov liečby, keď užívate len 100 mikrogramové tablety, použite strany 20 až 27 (1. – 4.krok).



Ak vám boli predpísané 100 aj 400 mikrogramové tablety, použite strany 30 až 37 (5. – 8. krok).

Pamätajte na to, že sa máte pravidelne rozprávať so svojim pľúcnyim lekárom alebo zdravotnou sestrou.

Zapište si pokyny svojho lekára alebo zdravotnej sestry:

Tel. číslo a e-mail do ordinácie lekára:

Tel. číslo do lekárne:

Poznámky:

TÝŽDEŇ		Každý deň si zapíšte, koľko tabliet užívate ráno a večer. S lekárom alebo zdravotnou sestrou som sa rozprával DD/MM/RR.							20	TÝŽDEŇ		V ľavom hornom rohu zaznamenajte číslo týždňa liečby. Do políčok nižšie každý deň zaznamenajte, koľko tabliet užívate ráno a večer. S lekárom alebo zdravotnou sestrou som sa rozprával DD/MM/RR.							21																
1		Dátum: _____										Dátum: _____																							
Ráno	100 mikrogramov	0	#	#	#	#	#	#	Ráno	100 mikrogramov	#	#	#	#	#	#	#	Večer	100 mikrogramov	#	#	#	#	#	#	#	Večer	100 mikrogramov	#	#	#	#	#	#	#
	Večer	#	#	#	#	#	#	#		Večer	#	#	#	#	#	#	#		Večer	#	#	#	#	#	#	#									
Prvýkrát treba užiť liek Upraví večer										Zvýšená dávka lieku Upraví sa má prvýkrát užiť večer																									

TÝŽDEŇ		V ľavom hornom rohu zaznamenajte číslo týždňa liečby. Do políčok nižšie každý deň zaznamenajte, koľko tabliet užívate ráno a večer. S lekárom alebo zdravotnou sestrou som sa rozprával DD/MM/RR.							22	TÝŽDEŇ		V ľavom hornom rohu zaznamenajte číslo týždňa liečby. Do políčok nižšie každý deň zaznamenajte, koľko tabliet užívate ráno a večer. S lekárom alebo zdravotnou sestrou som sa rozprával DD/MM/RR.							23																
#		Dátum: _____								#		Dátum: _____																							
Ráno	100 mikrogramov	#	#	#	#	#	#	#	Ráno	100 mikrogramov	#	#	#	#	#	#	#	Večer	100 mikrogramov	#	#	#	#	#	#	#	Večer	100 mikrogramov	#	#	#	#	#	#	#
	Večer	#	#	#	#	#	#	#		Večer	#	#	#	#	#	#	#		Večer	#	#	#	#	#	#	#									
										Ak vám lekár predpísal 400-miligramové tablety, prejdite na stranu 28																									

Strana 24

TYŽDEŇ | 24

V ľavom hornom rohu zaznamenajte číslo týždňa liečby. Do políčok nižšie každý deň zaznamenajte, koľko tablet užíivate ráno a večer. S lekárom alebo zdravotnou sestrou som sa rozprával DD/MM/RR.

Dátum: _____

Ráno	100 mikrogramov							
Večer	100 mikrogramov							

Ak vám lekár predpísal 400-miligramové tablety, prejdite na stranu 28

Strana 25

TYŽDEŇ | 25

V ľavom hornom rohu zaznamenajte číslo týždňa liečby. Do políčok nižšie každý deň zaznamenajte, koľko tablet užíivate ráno a večer. S lekárom alebo zdravotnou sestrou som sa rozprával DD/MM/RR.

Dátum: _____

Ráno	100 mikrogramov							
Večer	100 mikrogramov							

Ak vám lekár predpísal 400-miligramové tablety, prejdite na stranu 28

Strana 26

TYŽDEŇ | 26

V ľavom hornom rohu zaznamenajte číslo týždňa liečby. Do políčok nižšie každý deň zaznamenajte, koľko tablet užíivate ráno a večer. S lekárom alebo zdravotnou sestrou som sa rozprával DD/MM/RR.

Dátum: _____

Ráno	100 mikrogramov							
Večer	100 mikrogramov							

Ak vám lekár predpísal 400-miligramové tablety, prejdite na stranu 28

Strana 27

TYŽDEŇ | 27

V ľavom hornom rohu zaznamenajte číslo týždňa liečby. Do políčok nižšie každý deň zaznamenajte, koľko tablet užíivate ráno a večer. S lekárom alebo zdravotnou sestrou som sa rozprával DD/MM/RR.

Dátum: _____

Ráno	100 mikrogramov							
Večer	100 mikrogramov							

Ak vám lekár predpísal 400-miligramové tablety, prejdite na stranu 28

Strana 28

Nasledujúce strany denníka použite, keď vám lekár alebo zdravotná sestra predpíše k 100 mikrogramovým tabletám 400 mikrogramové tablety.

Na stranách denníka zaznačte, že ste užili **jednu** 400 mikrogramovú tabletu každý deň ráno a večer s predpísaným množstvom 100 mikrogramových tablet.

-  **100 mikrogramová tableta**
-  **400 mikrogramová tableta**
(Použite v krokoch 5 až 8 na zníženie počtu tablet potrebných na dávku.)

Strana 29

Pamätajte na to, že sa máte pravidelne rozprávať so svojim pľúcnyim lekárom alebo zdravotnou sestrou.

Zapište si pokyny svojho lekára alebo zdravotnej sestry:

Tel. číslo a e-mail do ordinácie lekára:

Tel. číslo do lekárne:

Poznámky:

Strana 30

TYŽDEŇ | 30

V ľavom hornom rohu zaznamenajte číslo týždňa liečby. Do políčok nižšie každý deň zaznamenajte, koľko tablet užíivate ráno a večer. S lekárom alebo zdravotnou sestrou som sa rozprával DD/MM/RR.

Dátum: _____

Ráno	100 mikrogramov							
	400 mikrogramov	1	1	1	1	1	1	1
Večer	100 mikrogramov							
	400 mikrogramov	1	1	1	1	1	1	1

Strana 31

TYŽDEŇ | 31

V ľavom hornom rohu zaznamenajte číslo týždňa liečby. Do políčok nižšie každý deň zaznamenajte, koľko tablet užíivate ráno a večer. S lekárom alebo zdravotnou sestrou som sa rozprával DD/MM/RR.

Dátum: _____

Ráno	100 mikrogramov							
	400 mikrogramov	1	1	1	1	1	1	1
Večer	100 mikrogramov							
	400 mikrogramov	1	1	1	1	1	1	1

Strana 32

Týždeň #	V ľavom hornom rohu zaznamenajte číslo týždňa liečby. Do políčok nižšie každý deň zaznamenajte, koľko tabliet užívate ráno a večer. S lekárom alebo zdravotnou sestrou som sa rozprával DD/MM/RR. Dátum: _____							32							
Ráno 100 mikrogramov 400 mikrogramov	#	#	#	#	#	#	#	Ráno 100 mikrogramov 400 mikrogramov	#	#	#	#	#	#	#
	1	1	1	1	1	1	1		1	1	1	1	1	1	1
Večer 100 mikrogramov 400 mikrogramov	#	#	#	#	#	#	#	Večer 100 mikrogramov 400 mikrogramov	#	#	#	#	#	#	#
	1	1	1	1	1	1	1		1	1	1	1	1	1	1

Strana 33

Týždeň #	V ľavom hornom rohu zaznamenajte číslo týždňa liečby. Do políčok nižšie každý deň zaznamenajte, koľko tabliet užívate ráno a večer. S lekárom alebo zdravotnou sestrou som sa rozprával DD/MM/RR. Dátum: _____							33							
Ráno 100 mikrogramov 400 mikrogramov	#	#	#	#	#	#	#	Ráno 100 mikrogramov 400 mikrogramov	#	#	#	#	#	#	#
	1	1	1	1	1	1	1		1	1	1	1	1	1	1
Večer 100 mikrogramov 400 mikrogramov	#	#	#	#	#	#	#	Večer 100 mikrogramov 400 mikrogramov	#	#	#	#	#	#	#
	1	1	1	1	1	1	1		1	1	1	1	1	1	1

Strana 34

Týždeň #	V ľavom hornom rohu zaznamenajte číslo týždňa liečby. Do políčok nižšie každý deň zaznamenajte, koľko tabliet užívate ráno a večer. S lekárom alebo zdravotnou sestrou som sa rozprával DD/MM/RR. Dátum: _____							34							
Ráno 100 mikrogramov 400 mikrogramov	#	#	#	#	#	#	#	Ráno 100 mikrogramov 400 mikrogramov	#	#	#	#	#	#	#
	1	1	1	1	1	1	1		1	1	1	1	1	1	1
Večer 100 mikrogramov 400 mikrogramov	#	#	#	#	#	#	#	Večer 100 mikrogramov 400 mikrogramov	#	#	#	#	#	#	#
	1	1	1	1	1	1	1		1	1	1	1	1	1	1

Strana 35

Týždeň #	V ľavom hornom rohu zaznamenajte číslo týždňa liečby. Do políčok nižšie každý deň zaznamenajte, koľko tabliet užívate ráno a večer. S lekárom alebo zdravotnou sestrou som sa rozprával DD/MM/RR. Dátum: _____							35							
Ráno 100 mikrogramov 400 mikrogramov	#	#	#	#	#	#	#	Ráno 100 mikrogramov 400 mikrogramov	#	#	#	#	#	#	#
	1	1	1	1	1	1	1		1	1	1	1	1	1	1
Večer 100 mikrogramov 400 mikrogramov	#	#	#	#	#	#	#	Večer 100 mikrogramov 400 mikrogramov	#	#	#	#	#	#	#
	1	1	1	1	1	1	1		1	1	1	1	1	1	1

Strana 36

Týždeň #	V ľavom hornom rohu zaznamenajte číslo týždňa liečby. Do políčok nižšie každý deň zaznamenajte, koľko tabliet užívate ráno a večer. S lekárom alebo zdravotnou sestrou som sa rozprával DD/MM/RR. Dátum: _____							36							
Ráno 100 mikrogramov 400 mikrogramov	#	#	#	#	#	#	#	Ráno 100 mikrogramov 400 mikrogramov	#	#	#	#	#	#	#
	1	1	1	1	1	1	1		1	1	1	1	1	1	1
Večer 100 mikrogramov 400 mikrogramov	#	#	#	#	#	#	#	Večer 100 mikrogramov 400 mikrogramov	#	#	#	#	#	#	#
	1	1	1	1	1	1	1		1	1	1	1	1	1	1

Strana 37

Týždeň #	V ľavom hornom rohu zaznamenajte číslo týždňa liečby. Do políčok nižšie každý deň zaznamenajte, koľko tabliet užívate ráno a večer. S lekárom alebo zdravotnou sestrou som sa rozprával DD/MM/RR. Dátum: _____							37							
Ráno 100 mikrogramov 400 mikrogramov	#	#	#	#	#	#	#	Ráno 100 mikrogramov 400 mikrogramov	#	#	#	#	#	#	#
	1	1	1	1	1	1	1		1	1	1	1	1	1	1
Večer 100 mikrogramov 400 mikrogramov	#	#	#	#	#	#	#	Večer 100 mikrogramov 400 mikrogramov	#	#	#	#	#	#	#
	1	1	1	1	1	1	1		1	1	1	1	1	1	1

Strana 38

Poznámky	
----------	--

Strana 39

Strana 40

--	--