

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Uptravi 100 mikrogramov filmsko obložene tablete
Uptravi 200 mikrogramov filmsko obložene tablete
Uptravi 400 mikrogramov filmsko obložene tablete
Uptravi 600 mikrogramov filmsko obložene tablete
Uptravi 800 mikrogramov filmsko obložene tablete
Uptravi 1000 mikrogramov filmsko obložene tablete
Uptravi 1200 mikrogramov filmsko obložene tablete
Uptravi 1400 mikrogramov filmsko obložene tablete
Uptravi 1600 mikrogramov filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Uptravi 100 mikrogramov filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 100 mikrogramov seleksipaga.

Uptravi 200 mikrogramov filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 200 mikrogramov seleksipaga.

Uptravi 400 mikrogramov filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 400 mikrogramov seleksipaga.

Uptravi 600 mikrogramov filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 600 mikrogramov seleksipaga.

Uptravi 800 mikrogramov filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 800 mikrogramov seleksipaga.

Uptravi 1000 mikrogramov filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 1000 mikrogramov seleksipaga.

Uptravi 1200 mikrogramov filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 1200 mikrogramov seleksipaga.

Uptravi 1400 mikrogramov filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 1400 mikrogramov seleksipaga.

Uptravi 1600 mikrogramov filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 1600 mikrogramov seleksipaga.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Uptravi 100 mikrogramov filmsko obložene tablete

Okrogle, svetlo rumene, filmsko obložene tablete premera 3,0 mm, z "1" vtisnjeno na eni strani.

Uptravi 200 mikrogramov filmsko obložene tablete

Okrogle, svetlo rumene, filmsko obložene tablete premera 7,3 mm, z "2" vtisnjeno na eni strani.

Uptravi 400 mikrogramov filmsko obložene tablete

Okrogle, rdeče, filmsko obložene tablete premera 7,3 mm, s "4" vtisnjeno na eni strani.

Uptravi 600 mikrogramov filmsko obložene tablete

Okrogle, svetlo vijolične, filmsko obložene tablete premera 7,3 mm, s "6" vtisnjeno na eni strani.

Uptravi 800 mikrogramov filmsko obložene tablete

Okrogle, zelene, filmsko obložene tablete premera 7,3 mm, z "8" vtisnjeno na eni strani.

Uptravi 1000 mikrogramov filmsko obložene tablete

Okrogle, oranžne, filmsko obložene tablete premera 7,3 mm, z "10" vtisnjeno na eni strani.

Uptravi 1200 mikrogramov filmsko obložene tablete

Okrogle, temno vijolične, filmsko obložene tablete premera 7,3 mm, z "12" vtisnjeno na eni strani.

Uptravi 1400 mikrogramov filmsko obložene tablete

Okrogle, temno rumene, filmsko obložene tablete premera 7,3 mm, s "14" vtisnjeno na eni strani.

Uptravi 1600 mikrogramov filmsko obložene tablete

Okrogle, rjave, filmsko obložene tablete premera 7,3 mm, s "16" vtisnjeno na eni strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Uptravi je indicirano za dolgotrajno zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije (PAH) pri odraslih bolnikih s funkcionalnim razredom II do III po SZO, bodisi kot kombinirano zdravljenje pri bolnikih, pri katerih z antagonisti endotelinskih receptorjev (ERA, *endothelin receptor antagonist*) in/ali zaviralcem fosfodiesteraze tipa 5 (FDE-5) ni dosežen ustrezen nadzor nad boleznijo, ali kot monoterapija pri bolnikih, ki niso kandidati za te oblike zdravljenj.

Učinkovitost je bila ugotovljena v populaciji s PAH, vključno z idiopatsko in dedno PAH, PAH, povezano z boleznimi vezivnega tkiva, in PAH, povezano z zdravljeno preprosto prirojeno boleznijo srca (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje lahko uvede in nadzira le zdravnik z izkušnjami pri zdravljenju PAH.

Odmerjanje

Individualizirano titriranje odmerka

Pri vsakem bolniku je treba odmerek povečevati do največjega odmerka, ki ga lahko posameznik še prenaša, ki je lahko v razponu od 200 mikrogramov, danih dvakrat na dan, do 1600 mikrogramov, danih dvakrat na dan (individualizirani vzdrževalni odmerek).

Priporočeni začetni odmerek je 200 mikrogramov dvakrat na dan s približno 12-urnim presledkom. Odmerek se postopoma veča po 200 mikrogramov dvakrat na dan, običajno v tedenskih intervalih. Na začetku zdravljenja in ob vsakem koraku večanja odmerka se priporoča jemanje prvega odmerka zvečer. Med titriranjem odmerka se lahko pojavijo nekateri neželeni učinki zaradi načina delovanja seleksipaga (kot so glavobol, driska, navzea in bruhanje, bolečine v čeljustih, mialgija, bolečine v okončinah, artralgija in vročinski oblivi). Običajno so prehodni in obvladljivi s simptomatskim zdravljenjem (glejte poglavje 4.8). Če bolnik doseže odmerek, ki ga ne prenaša več, je treba odmerek zmanjšati na prejšnjo raven.

Pri bolnikih, kjer so večanje odmerka omejili drugi dogodki, kot neželeni učinki zaradi načina delovanja seleksipaga, je mogoče razmisliti o drugem poskusu nadaljevanja večanja odmerka do največjega odmerka, ki ga posameznik še prenaša, do največ 1600 mikrogramov dvakrat na dan.

Individualizirani vzdrževalni odmerek

Največji odmerek, ki ga bolnik prenaša, dosežen s titriranjem odmerka, je treba vzdrževati. Če zdravljenje z danim odmerkom bolnik sčasoma slabše prenaša, je treba razmisliti o simptomatskem zdravljenju in/ali zmanjšanju odmerka do naslednjega manjšega odmerka.

Prekinitve in prenehanje

Izpuščen odmerek je treba dati takoj, ko je mogoče. Bolnik izpuščenega odmerka ne sme vzeti, če je naslednji odmerek predviden v roku približno 6 ur.

Če bolnik z zdravljenjem prekine za 3 dni ali več, je treba ponovno uporabo zdravila Upravi začeti z manjšim odmerkom in ga nato titrirati navzgor.

Izkušnje z nenadno prekinitvijo uporabe seleksipaga pri bolnikih s PAH so omejene. Dokazov o akutnem izbruhu bolezni niso opazili.

Pri odločitvi za prenehanje uporabe zdravila Upravi mora to potekati postopoma, ob uvajanju alternativnega zdravljenja.

Prilagoditev odmerka pri sočasni uporabi zmernih zaviralcev CYP2C8

Pri sočasni uporabi z zmernimi zaviralci CYP2C8 (npr. klopidogetrom, deferasiroksom in teriflunomidom) je treba skupni dnevni odmerek zdravila Upravi zmanjšati na polovico z dajanjem polovice vsakega odmerka dvakrat na dan. Druga možnost, pogostnost odmerjanja enkrat na dan, da se doseže polovica dnevnega odmerka zdravila Upravi, se lahko nadaljuje pri bolnikih, ki so že dobro urejeni z režimom odmerjanja enkrat na dan, ali pa se uporabi pri bolnikih, pri katerih ustrezna jakost odmerka, ki podpira dvakrat dnevno odmerjanje polovice odmerka, ni na voljo. Če bolnik zdravljenja z uporabljenim odmerkom ne prenaša, je treba razmisliti o uvedbi simptomatskega zdravljenja in/ali zmanjšanju odmerka do naslednjega manjšega odmerka. Ob prekinitvi sočasne uporabe zmernega zaviralca CYP2C8 je treba skupni dnevni odmerek zdravila Upravi ustrezno povečati. Pri tem se ne sme preseči največjega dnevnega odmerka 1600 mikrogramov dvakrat na dan (glejte poglavje 4.5).

Posebne skupine bolnikov

Starejši (≥ 65 let)

Pri starejših bolnikih režima odmerjanja ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2). Klinične izkušnje pri bolnikih, starih več kot 75 let, so omejene, zato je treba zdravilo Uptravi pri tej populaciji uporabljati previdno (glejte poglavje 4.4).

Okvara jeter

Pri bolnikih z resno okvaro jeter (razred C po Child-Pughu) zdravila Uptravi ni dovoljeno uporabljati (glejte poglavje 4.4). Pri bolnikih z zmerno okvaro jeter (razred B po Child-Pughu) naj bo začetni odmerek zdravila 100 mikrogramov dvakrat na dan, nato pa se postopoma povečuje v tedenskih intervalih po 100 mikrogramov dvakrat na dan do neželenih učinkov zaradi načina delovanja seleksipaga, ki jih bolnik ne more prenašati ali niso zdravstveno obvladljivi. Pri teh bolnikih je največji odmerek 800 mikrogramov dvakrat na dan. Druga možnost, pogostnost odmerjanja enkrat na dan, da se doseže polovica dnevnega odmerka zdravila Uptravi, se lahko nadaljuje pri bolnikih, ki so že dobro urejeni z režimom odmerjanja enkrat na dan, ali pa se uporabi pri bolnikih, pri katerih ustrežna jakost odmerka, ki podpira dvakrat dnevno odmerjanje polovice odmerka, ni na voljo. Režima odmerjanja pri bolnikih z blago okvaro jeter (razred A po Child-Pughu) ni treba prilagajati.

Okvara ledvic

Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro ledvic režima odmerjanja ni treba prilagajati. Začetnega odmerka pri bolnikih s hudo okvaro ledvic ni treba spreminjati (ocenjena hitrost glomerularne filtracije [eGFR-estimated glomerular filtration rate] < 30 ml/min/1,73 m²); pri teh bolnikih je potrebna previdnost pri titriranju odmerka (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost seleksipaga pri otrocih, starih od 2 do manj kot 18 let, še nista bili dokazani. Trenutno razpoložljivi vmesni podatki so opisani v poglavjih 5.1 in 5.2, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati. Dajanje seleksipaga pediatrični populaciji ni priporočljivo.

Varnosti in učinkovitosti seleksipaga pri otrocih, starih manj kot 2 leti, še niso preučevali, saj študije na živalih kažejo povečano tveganje invaginacije. Klinični pomen teh izsledkov ni znan (glejte poglavje 5.3).

Način uporabe

peroralna uporaba

Filmsko obložene tablete se jemljejo peroralno zjutraj in zvečer. Za boljše prenašanje se priporoča jemanje zdravila Uptravi s hrano, na začetku vsake faze večanja odmerka pa naj bolnik prvi povečani odmerek vzame zvečer.

Filmsko obložene tablete je treba pogoltniti z vodo. Tablet se ne sme lomiti ali drobiti, ker obloga tablete ščiti učinkovino pred svetlobo.

Bolnikom, ki slabo vidijo ali so slepi, je treba naročiti, da naj jim v obdobju titriranja odmerka zdravila Uptravi pomaga druga oseba.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Huda koronarna srčna bolezen ali nestabilna angina.
- Miokardni infarkt v zadnjih 6 mesecih.
- Dekompenzirana srčna odpoved, ki ni pod skrbnim zdravniškim nadzorom.
- Hude aritmije.
- Cerebrovaskularni dogodki (npr. tranzitorna ishemična ataka, možganska kap) v zadnjih 3 mesecih.

- Prirojena ali pridobljena okvara zaklopke s klinično pomembno disfunkcijo miokarda, nepovezana s pljučno hipertenzijo.
- Sočasna uporaba močnih zaviralcev CYP2C8 (npr. gemfibrozila; glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Hipotenzija

Seleksipag ima vazodilatorne lastnosti, ki lahko povzročijo znižanje krvnega tlaka. Preden zdravnik zdravilo Upravi predpiše, mora skrbno oceniti, ali lahko vazodilatorni učinki vplivajo na nekatere obstoječe bolezni bolnika (npr. bolniki na antihipertenzivnem zdravljenju ali z hipotenzijo med mirovanjem, hipovolemijo, hudo obstrukcijo iztočnega dela levega prekata ali avtonomno disfunkcijo) (glejte poglavje 4.8).

Hipertiroidizem

Pri uporabi zdravila Upravi so opazili hipertiroidizem. V prisotnosti znakov ali simptomov hipertiroidizma se priporoča opravljanje testov delovanja ščitnice, kot je klinično indicirano (glejte poglavje 4.8).

Pljučna vensko-okluzivna bolezen

Pri uporabi vazodilatorjev (v glavnem prostaciklinov) pri bolnikih s pljučno vensko-okluzivno boleznijo so poročali o primerih pljučnega edema. Posledično je treba pomisliti na možnost pljučne vensko-okluzivne bolezni, če se pojavijo znaki pljučnega edema pri bolnikih s PAH, ki dobivajo zdravilo Upravi. Pri potrditvi je treba zdravljenje prekiniti.

Starejši (≥ 65 let)

Klinične izkušnje s seleksipagom pri bolnikih, starih več kot 75 let, so omejene, zato je treba zdravilo Upravi pri tej populaciji uporabljati previdno (glejte poglavje 4.2).

Okvara jeter

Kliničnih izkušenj s seleksipagom pri bolnikih s hudo okvaro jeter (razred C po Child-Pughu) ni, zato ti bolniki zdravila ne smejo prejemati. Izpostavljenost seleksipagu in njegovim aktivnim presnovkom se poveča pri osebah z zmerno okvaro jeter (razred B po Child-Pughu; glejte poglavje 5.2). Pri bolnikih z zmerno okvaro jeter je treba skupni dnevni odmerek zdravila Upravi zmanjšati (glejte poglavje 4.2).

Okvara ledvic

Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic ($eGFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) je potrebna previdnost med titriranjem odmerka. Izkušenj z zdravilom Upravi pri bolnikih, ki se zdravijo z dializo, ni (glejte poglavje 5.2), zato se zdravila Upravi tem bolnikom ne sme dajati.

Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi morajo med jemanjem seleksipaga uporabljati učinkovito kontracepcijo (glejte poglavje 4.6).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Učinek drugih zdravil na seleksipag

Seleksipag se v svoj aktivni presnovek hidrolizira s karboksilesterazami (glejte poglavje 5.2). Seleksipag in njegov aktivni presnovek oksidativno presnovi predvsem CYP2C8 in v manjši meri

CYP3A4. Glukuronidacijo aktivnega presnovka katalizirata UGT1A3 in UGT2B7. Seleksipag in njegov aktivni presnovek sta substrata OATP1B1 in OATP1B3. Seleksipag je šibek substrat iztočne črpalke P-gp. Aktivni presnovek je šibek substrat proteina odpornosti pri raku dojke (BCRP-breast cancer resistance protein).

Varfarin ni vplival na farmakokinetiko seleksipaga in njegovega aktivnega presnovka.

Zaviralci CYP2C8

V prisotnosti 600 mg gemfibrozila dvakrat na dan, močnega zaviralca CYP2C8, se je izpostavljenost seleksipagu povečala za približno 2-krat, medtem ko se je izpostavljenost aktivnemu presnovku, ki veliko prispeva k učinkovitosti zdravila, povečala za približno 11-krat. Sočasna uporaba zdravila Uptravi z močnimi zaviralci CYP2C8 (npr. z gemfibrozilom) je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Sočasna uporaba zdravila Uptravi s klopidogetrom (uvajalni odmerek 300 mg ali vzdrževalni odmerek 75 mg enkrat na dan), zmernim zaviralcem CYP2C8, ni imela pomembnega učinka na izpostavljenost seleksipagu, vendar je izpostavljenost aktivnemu presnovku povečala za približno 2,2-krat po uvajalnem odmerku in približno 2,7-krat po vzdrževalnem odmerku. Pri sočasni uporabi z zmernimi zaviralci CYP2C8 (npr. klopidogetrom, deferisiroksom, teriflunomidom) je treba skupni dnevni odmerek zdravila Uptravi zmanjšati, in sicer z zmanjšanjem vsakega odmerka na polovico. Druga možnost, pogostnost odmerjanja enkrat na dan, da se doseže polovica dnevnega odmerka zdravila Uptravi, se lahko nadaljuje pri bolnikih, ki so že dobro urejeni z režimom odmerjanja enkrat na dan, ali pa se uporabi pri bolnikih, pri katerih ustreznost jakosti odmerka, ki podpira dvakrat dnevno odmerjanje polovice odmerka, ni na voljo. Ob prekinitvi sočasne uporabe zmerne zaviralca CYP2C8 je treba skupni dnevni odmerek zdravila Uptravi ustrezno povečati. Pri tem se ne sme preseči največjega dnevnega odmerka 1600 mikrogramov dvakrat na dan (glejte poglavje 4.2).

Induktorji CYP2C8

V prisotnosti 600 mg rifampicina enkrat dnevno, induktorja CYP2C8 (in encimov UGT) se izpostavljenost seleksipagu ni spremenila, medtem ko se je izpostavljenost aktivnemu presnovku zmanjšala za polovico. Pri sočasni uporabi induktorjev CYP2C8 (npr. rifampicina, karbamazepina, fenitoina) bo morda potrebna prilagoditev odmerka seleksipaga.

Zaviralci UGT1A3 in UGT2B7

Učinka močnih zaviralcev UGT1A3 in UGT2B7 (valprojska kislina, probenecid in flukonazol) na izpostavljenost seleksipagu in njegovemu aktivnemu presnovku niso preučili. Previdnost je potrebna pri dajanju teh zdravil sočasno z zdravilom Uptravi. Možnega farmakokinetičnega medsebojnega delovanja z močnimi zaviralci UGT1A3 in UGT2B7 ni možno izključiti.

Zaviralci in induktorji CYP3A4

V prisotnosti 400 mg/100 mg lopinavirja/ritonavirja dvakrat na dan, močnega zaviralca CYP3A4, se je izpostavljenost seleksipagu povečala za približno 2-krat, medtem ko se izpostavljenost aktivnemu presnovku seleksipaga ni spremenila. Glede na 37-krat večjo jakost aktivnega presnovka ta učinek ni klinično relevanten. Ker močni zaviralec CYP3A4 ni vplival na farmakokinetiko aktivnega presnovka, kar kaže, da pot CYP3A4 ni pomembna za izločanje aktivnega presnovka, se učinkov induktorjev CYP3A4 na farmakokinetiko aktivnega presnovka ne pričakuje.

Terapije, specifične za PAH

V preskušanju faze 3, nadzorovanem s placebom, pri bolnikih s PAH, je uporaba seleksipaga v kombinaciji z obema zaviralcema, ERA in PDE-5 povzročila 30-% manjšo izpostavljenost aktivnemu presnovku.

Zaviralci prenašalca (lopinavir/ritonavir)

V prisotnosti 400 mg/100 mg lopinavirja/ritonavirja dvakrat na dan, močnega zaviralca OATP (OATP1B1 in OATP1B3) in P-gp, se je izpostavljenost seleksipagu povečala za približno 2-krat, medtem ko se izpostavljenost aktivnemu presnovku seleksipaga ni spremenila. Ker je večina farmakoloških učinkov posledica delovanja aktivnega presnovka, ta učinek ni klinično pomemben.

Učinek seleksipaga na druga zdravila

Seleksipag in njegov aktivni presnovek ne zavirata ali inducirata encimov citokroma P450 in transportnih beljakovin v klinično pomembnih koncentracijah.

Antikoagulant ali zaviralci agregacije trombocitov

Seleksipag je *in vitro* zaviralec agregacije trombocitov. V preskušanju faze 3, nadzorovanem s placebom, pri bolniki s PAH, uporaba seleksipaga v primerjavi s placebom ni povzročila večjega tveganja za krvavitev, vključno z dajanjem seleksipaga skupaj z antikoagulant (kot so heparin, kumarinski antikoagulant) ali zaviralci agregacije trombocitov. V študiji pri zdravih osebah seleksipag (400 mikrogramov dvakrat na dan) ni spremenil izpostavljenosti S-varfarinu (substrat CYP2C9) ali R-varfarinu (substrat CYP3A4) po enkratnem odmerku 20 mg varfarina. Seleksipag ni vplival na farmakodinamični učinek varfarina na mednarodno normalizirano razmerje.

Midazolam

V stanju dinamičnega ravnovesja po povečevanju odmerka do 1600 mikrogramov seleksipaga dvakrat na dan niso opazili klinično pomembnih sprememb izpostavljenosti midazolamu, občutljivemu substratu črevesnega in jetrnega CYP3A4, ali njegovemu presnovku 1-hidroksimidazolamu. Pri sočasnem dajanju seleksipaga in substratov CYP3A4 prilagoditev odmerka ni potrebna.

Hormonski kontraceptivi

Specifičnih študij medsebojnega delovanja zdravil s hormonskimi kontraceptivi niso opravili. Ker seleksipag ni vplival na izpostavljenost substratoma CYP3A4, midazolamu in R-varfarinu, ali substratu CYP2C9, S-varfarinu, se zmanjšana učinkovitost hormonskih kontraceptivov ne pričakuje.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi morajo med jemanjem seleksipaga uporabljati učinkovito kontracepcijo (glejte poglavje 4.4).

Nosečnost

Podatkov o uporabi seleksipaga pri nosečnicah ni. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih vplivov na sposobnost razmnoževanja. *In vitro* se je pokazalo, da imata seleksipag in njegov glavni presnovek 20- do 80-krat manjšo jakost vezave na prostaciklinski receptor (IP) za živalske vrste, uporabljene v študijah vpliva na sposobnost razmnoževanja, v primerjavi z ljudmi. Zato so varnostne meje za možne učinke na sposobnost razmnoževanja, pri katerih posreduje receptor IP, manjše kot za učinke, ki niso povezani z IP (glejte poglavje 5.3).

Zdravila Upravi ni priporočljivo uporabljati med nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije.

Dojenje

Ni znano, ali se seleksipag ali njegovi presnovki izločajo v materino mleko. Pri podganah se seleksipag ali njegovi presnovki izločajo v mleko (glejte poglavje 5.3). Tveganja za dojenega otroka ne moremo izključiti. Med zdravljenjem z zdravilom Upravi je treba prenehati z dojenjem.

Plodnost

Kliničnih podatkov ni na voljo. V študijah s podganami je seleksipag pri velikih odmerkih povzročil prehodne motnje estrusnih ciklov, ki niso vplivali na plodnost (glejte poglavje 5.3). Pomen za ljudi ni znan.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Uptravi ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Pri presoji bolnikove sposobnosti za vožnjo in upravljanje s stroji je treba upoštevati klinični status bolnika in profil neželenih učinkov seleksipaga (kot sta glavobol ali hipotenzija, glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejše poročani neželeni učinki so glavobol, driska, navzea in bruhanje, bolečine v čeljustih, mialgija, bolečine v okončinah, artralgiya in vročinski oblivi. Te reakcije so pogostejše v fazi povečevanja odmerka. Večina teh neželenih učinkov je blagih do zmernih.

Varnost seleksipaga so ocenili v dolgotrajni, s placebom nadzorovani študiji faze 3, v katero je bilo vključenih 1156 odraslih bolnikov s simptomatsko PAH (študija GRIPHON). Povprečno trajanje zdravljenja je bilo 76,4 tednov (mediana 70,7 tedna) za bolnike, ki so prejeli seleksipag, v primerjavi z 71,2 tedni (mediana 63,7 tednov) za bolnike na placebo. Izpostavljenost seleksipagu je trajala do 4,2 leti.

Preglednica neželenih učinkov

Neželeni učinki, ki so jih opazili v osrednji klinični študiji GRIPHON in v okviru postmarketinškega nadzora, so povzeti v spodnji preglednici. Neželeni učinki so po posameznih organskih sistemih razvrščeni po pogostnosti in navedeni po padajoči resnosti. Po pogostnosti so neželeni učinki opredeljeni kot zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$) in zelo redki ($< 1/10\,000$).

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		anemija* zmanjšanje vrednosti hemoglobina*	
Bolezni endokrinega sistema		hipertiroidizem* zmanjšana raven ščitnico stimulirajočega hormona	
Presnovne in prehranske motnje		zmanjšan apetit zmanjšanje telesne mase	
Bolezni živčevja	glavobol*		
Srčne bolezni			sinusna tahikardija*
Žilne bolezni	vročinski oblivi*	hipotenzija*	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	nazofaringitis (neinfekcijskega izvora)	kongestija nosne sluznice	
Bolezni prebavil	driska* bruhanje* navzea*	bolečine v trebuhu dispepsija*	
Bolezni kože in podkožja		izpuščaj urtikarija eritem angioedem [†]	
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	bolečine v čeljustih* mialgija* artralgiya*		

	bolečine v okončinah*		
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		bolečine	

* Glejte opis izbranih neželenih učinkov.

† O primerih angioedema z latenco, ki lahko presega 30 dni zdravljenja, so poročali v okviru postmarketinškega nadzora.

Opis izbranih neželenih učinkov

Farmakološki učinki, povezani s titriranjem odmerka in vzdrževalnim zdravljenjem

Neželene učinke, povezane z načinom delovanja seleksipaga, so opazili pogosto, zlasti med fazo individualiziranega titriranja odmerka, in so povzeti spodaj:

Prostaciklinu podobni povezani neželeni učinki	Titriranje		Vzdrževanje	
	seleksipag	placebo	seleksipag	placebo
glavobol	64%	28%	40%	20%
driska	36%	12%	30%	13%
navzea	29%	13%	20%	10%
bolečine v čeljusti	26%	4%	21%	4%
mialgija	15%	5%	9%	3%
bolečine v okončinah	14%	5%	13%	6%
bruhanje	14%	4%	8%	6%
vročinski oblivi	11%	4%	10%	3%
artralgijs	7%	5%	9%	5%

Ti učinki so običajno prehodni ali obvladljivi s simptomatskim zdravljenjem. Zaradi teh neželenih učinkov je zdravljenje prekinilo 7,5% bolnikov na seleksipagu. Približni delež resnih neželenih učinkov je bil 2,3% v skupini s seleksipagom in 0,5% v skupini s placebom. V klinični praksi so opazili učinke na prebavila, ki so se odzvali na zdravila proti driski, proti bruhanju in proti siljenju na bruhanje in/ali na zdravila za funkcionalne prebavne motnje. Z bolečino povezane dogodke so pogosto zdravili z analgetiki (kot je paracetamol).

Zmanjšanje vrednosti hemoglobina

V študiji faze 3, nadzorovani s placebom, pri bolnikih s PAH, je bil povprečni razpon absolutnih sprememb v hemoglobinu ob rednih obiskih v primerjavi z izhodiščem od -0,34 do -0,02 g/dl v skupini s seleksipagom v primerjavi z -0,05 do 0,25 g/dl v skupini s placebom. O zmanjšanju koncentracij hemoglobina na manj kot 10 g/dl glede na izhodišče so poročali pri 8,6% bolnikov, zdravljenih s seleksipagom, in 5,0% bolnikov, zdravljenih s placebom.

V s placebom nadzorovani študiji faze 3 pri bolnikih z novo odkrito PAH je bil povprečni razpon absolutnih sprememb koncentracije hemoglobina ob rednih obiskih v primerjavi z izhodiščem od -1,77 do -1,26 g/dl v skupini s tretirnim zdravljenjem (seleksipag, macitentan in tadalafil) v primerjavi z -1,61 do -1,28 g/dl v skupini z dvotirnim zdravljenjem (placebo, macitentan in tadalafil). O zmanjšanju koncentracij hemoglobina od izhodišča na manj kot 10 g/dl so poročali pri 19,0% bolnikov v skupini s tretirnim zdravljenjem in pri 14,5% bolnikov v skupini z dvotirnim zdravljenjem. Pogostnost anemije v skupini s tretirnim zdravljenjem so opredelili kot zelo pogosto (13,4%), v skupini z dvotirnim zdravljenjem pa kot pogosto (8,3%).

Testi delovanja ščitnice

V s placebom nadzorovani študiji faze 3 pri bolnikih s PAH, so o hipertiroidizmu poročali pri 1,6% bolnikov v skupini s seleksipagom v primerjavi z nobenim primerom v skupini s placebom (glejte poglavje 4.4). Pri večini obiskov so v skupini s seleksipagom opazili zmanjšanje (do -0,3 M e./l od izhodiščne mediane 2,5 M e./l) mediane ščitnico stimulirajočega hormona. V skupini s placebom so bile vidne majhne spremembe medianih vrednosti. V skupini s trijodotironinom ali tiroksinom ni bilo povprečnih sprememb.

Povečan srčni utrip

V s placebom nadzorovani študiji faze 3 pri bolnikih s PAH so opazili prehodno povečanje povprečnega srčnega utripa za 3–4 utripe/minuto 2–4 ure po odmerku. Preiskave z elektrokardiogramom so pokazale sinusno tahikardijo pri 11,3% bolnikov v skupini s seleksipagom v primerjavi z 8,8% v skupini s placebom (glejte poglavje 5.1).

Hipotenzija

V s placebom nadzorovani študiji faze 3 pri bolnikih s PAH so o hipotenziji poročali pri 5,8% bolnikov v skupini s seleksipagom v primerjavi s 3,8% bolnikov v skupini s placebom. Povprečne absolutne spremembe sistoličnega krvnega tlaka pri rednih obiskih v primerjavi z izhodiščno vrednostjo so bile v skupini s seleksipagom v razponu od –2,0 do –1,5 mmHg v primerjavi z –1,3 do 0,0 mmHg v skupini s placebom, za diastolični krvni tlak pa so bile te spremembe v razponu od –1,6 do –0,1 mmHg v skupini s seleksipagom v primerjavi z –1,1 do 0,3 mmHg v skupini s placebom. Znižanje sistoličnega krvnega tlaka pod 90 mmHg so zabeležili pri 9,7% bolnikov v skupini s seleksipagom v primerjavi s 6,7% bolnikov v skupini s placebom.

Dispepsija

V s placebom nadzorovani študiji faze 3 pri bolnikih z novo odkrito PAH so pogostnost dispepsije pri bolnikih s tretirnim zdravljenjem (seleksipag, macitentan in tadalafil) opredelili kot zelo pogosto (16,8%), pri bolnikih z dvotirnim zdravljenjem (placebo, macitentan in tadalafil) pa kot pogosto (8,3%).

Dolgotrajna varnost

Od 1156 bolnikov, ki so sodelovali v osrednji klinični študiji, je 709 bolnikov vstopilo v dolgotrajno odprto podaljšanje študije (330 bolnikov, ki so nadaljevali zdravljenje s seleksipagom iz študije GRIPHON, in 379 bolnikov, ki so v študiji GRIPHON prejeli placebo in so prešli na prejemanje seleksipaga). Rezultati dolgotrajnega spremljanja bolnikov, ki so prejeli seleksipag z medianim trajanjem zdravljenja 30,5 meseca in največ 103 mesece, so pokazali podoben varnostni profil kot pri bolnikih v zgoraj navedeni osrednji klinični študiji.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v Prilogi V.

4.9 Preveliko odmerjanje

Pri odraslih so poročali o posamičnih primerih prevelikega odmerjanja z do 3200 mikrogrami. Blaga, prehodna navzea je bila edina poročana posledica. V primeru prevelikega odmerjanja je treba uvesti podporne ukrepe, kot je potrebno. Ni verjetno, da bi dializa učinkovala, saj se seleksipag in njegov aktivni presnovek močno vežeta na beljakovine.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antitrombotiki, zaviralci agregacije trombocitov brez heparina, oznaka ATC: B01AC27

Mehanizem delovanja

Seleksipag je selektivni agonist receptorjev IP, ki se razlikuje od prostaciklina in njegovih analogov. Seleksipag se s karboksilesterazami hidrolizira v aktivni presnovek, ki je približno 37-krat močnejši od

seleksipaga. Seleksipag in aktivni presnovek imata veliko afiniteto za agoniste receptorja IP z veliko selektivnostjo za receptorje IP v primerjavi z drugimi receptorji prostanoidov (EP₁–EP₄, DP, FP in TP). Selektivnost proti EP₁, EP₃, FP in TP je pomembna, saj so to dobro opisani kontraktilni receptorji v prebavilih in krvnih žilah. Selektivnost proti EP₂, EP₄ in DP₁ je pomembna, ker ti receptorji posredujejo pri imunskih depresivnih učinkih.

Stimulacija receptorjev IP, ki jo izvajata seleksipag in aktivni presnovek, povzroči vazodilatacijske, antiproliferativne in antifibrotične učinke. Seleksipag v podganjem modelu PAH preprečuje srčno in pljučno remodeliranje in povzroča sorazmerno zmanjšanje pljučnih in perifernih tlakov, kar kaže, da periferna vazodilatacija odraža pljučni farmakodinamični učinek. Seleksipag ne povzroča desenzibilizacije receptorjev IP *in vitro* ali tahifilaksije v podganjem modelu.

Farmakodinamični učinki

Elektrofiziologija srca

V temeljiti študiji QT pri zdravih odraslih osebah, ponavljajoči odmerki 800 in 1.600 mikrogramov seleksipaga dvakrat na dan, niso pokazali učinka na repolarizacijo srca (interval QT_c) ali prevodnost (intervala PR in QRS) in so imeli blago pospešujoči učinek na srčni utrip (za placebo korigirano, izhodiščno prilagojeno povečanje srčnega utripa je doseglo 6–7 utripov/minuto v 1,5 do 3 urah po odmerjanju 800 mikrogramov seleksipaga in 9–10 utripov/minuto v isti časovni točki po 1600 mikrogramih seleksipaga).

Koagulacijski faktorji

V študijah faze 1 in 2 so s seleksipagom opazili rahlo zmanjšanje von Willebrandovega faktorja (vWF) v plazmi. Vrednosti vWF so ostale nad spodnjo mejo normalnega razpona.

Pljučna hemodinamika

V dvojno slepi, s placebom nadzorovani klinični študiji faze 2 so ocenjevali hemodinamične spremenljivke po 17 tednih zdravljenja pri odraslih bolnikih s PAH FR II–III po SZO, ki so sočasno prejeli ERA in/ali zaviralce PDE-5. Bolniki, ki so seleksipag titrirali do odmerka, ki so ga individualno še prenašali (postopno povečevanje 200 mikrogramov dvakrat na dan do 800 mikrogramov dvakrat na dan; N = 33), so dosegli statistično značilno povprečno zmanjšanje pljučnega žilnega upora 30,3% (95-% interval zaupanja [IZ]: –44,7%, –12,2%; p = 0,0045) in povečanje srčnega indeksa (povprečni učinek zdravljenja) za 0,48 l/min/m² (95-% IZ: 0,13; 0,83) v primerjavi s placebom (N = 10).

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost pri odraslih bolnikih s PAH (študija GRIPHON)

Učinek seleksipaga na napredovanje PAH so dokazali v multicentrični, dolgotrajni (najdaljše trajanje izpostavljenosti približno 4,2 leti), dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji faze 3 z vzporednimi skupinami, odvisnimi od dogodkov (študija GRIPHON), s 1156 bolniki s simptomatsko PAH (FR I–IV po SZO). Bolniki so bili randomizirani za prejemanje placeba (N = 582) ali seleksipaga (N = 574) dvakrat na dan. Odmerek se je postopoma povečeval v tedenskih intervalih po 200 mikrogramov dvakrat na dan za določitev individualiziranega vzdrževalnega odmerka (200–1.600 mikrogramov dvakrat na dan).

Primarni opazovani dogodek v študiji je bil čas do prvega pojava obolevnosti ali smrti vse do konca zdravljenja, opredeljen kot sestavljeni dogodek smrti (zaradi vseh razlogov) ali hospitalizacije zaradi PAH ali napredovanja PAH, zaradi česar je bila potrebna presaditev pljuč ali balonska atrijska septostomija ali uvedba parenteralnega prostanoidnega zdravljenja ali kroničnega zdravljenja s kisikom ali drugi dogodki napredovanja bolezni (bolniki s FK II ali III po SZO ob izhodišču), potrjeno z zmanjšanjem razdalje, prehojene v 6-minutah (6MWD-6-minute walk distance) od izhodišča (≥ 15%) in poslabšanjem FK po SZO ali (bolniki s FK III ali IV po SZO ob izhodišču) potrjeno z zmanjšanjem prehojene razdalje v 6MWD od izhodišča (≥ 15%) in potrebo po dodatnem zdravljenju, specifičnem za PAH.

Vse dogodke je potrdil neodvisni presojevalni odbor, ki ni poznal oblike zdravljenja bolnika.

Povprečna starost je bila 48,1 let (razpon 18–80 let), pri čemer je bila večina oseb belcev (65,0%) in žensk (79,8 %). 17,9% bolnikov je bilo starih ≥ 65 in 1,1 % ≥ 75 let. Glede na FR po SZO je približno 1% bolnikov sodilo v razred I, 46 % v razred II, 53% v razred III in 1 % v razred IV.

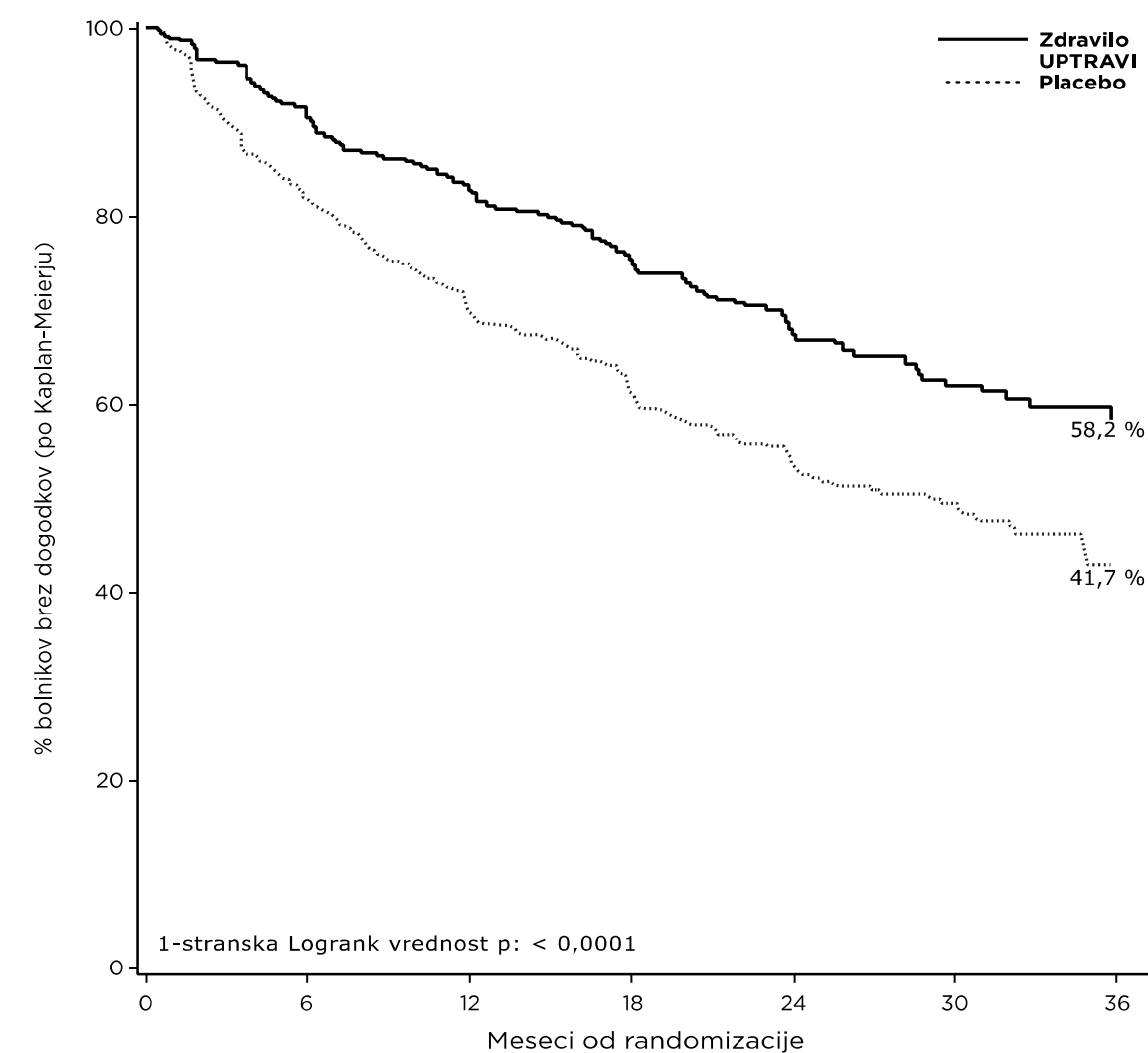
V tej študijski populaciji je bil najpogostejši vzrok idiopatska ali dedna PAH (58%), sledila je PAH zaradi bolezni vezivnega tkiva (29%), PAH, povezana s popravljeno preprosto prirojeno boleznijo srca (10 %) in PAH, povezana z drugimi vzroki (zdravila in toksini [2 %] in HIV [1 %]).

Ob izhodišču se je večina vključenih bolnikov (80%) zdravila s stabilnim odmerkom specifičnega zdravila za PAH, bodisi z ERA (15%) ali z zaviralcem PDE-5 (32%) ali z ERA in zaviralcem PDE-5 (33%).

Celokupno mediano trajanje dvojno slepega zdravljenja je bilo 63,7 tedna za skupino s placebom in 70,7 tedna za skupino s seleksipagom. 23% bolnikov na seleksipagu je doseglo vzdrževalne odmerke v razponu 200–400 mikrogramov, 31% jih je doseglo odmerke v razponu od 600–1.000 mikrogramov in 43% jih je doseglo odmerke v razponu 1.200–1.600 mikrogramov.

Zdravljenje s seleksipagom 200–1.600 mikrogramov dvakrat na dan je povzročilo 40-% zmanjšanje (razmerje tveganja [RT] 0,60; 99-% IZ: 0,46; 0,78; vrednost p enostranskega testa log-rank $< 0,0001$) pojava obolevnosti ali smrti do 7 dni po zadnjem odmerku v primerjavi s placebom (slika 1). Koristni učinek seleksipaga primarno pripisujejo zmanjšanju hospitalizacije zaradi PAH in zmanjšanju drugih dogodkov napredovanja bolezni (preglednica 1).

Preglednica 1 Kaplan-Meirjeva ocena prvega dogodka obolevnosti/smrti



Bolniki z zdravilom UPTRAVI:							
pri katerih obstaja tveganje	574	455	361	246	171	101	40
Bolniki s placebom:							
pri katerih obstaja tveganje	582	433	347	220	149	88	28

Preglednica 1 Povzetek izidov

Opazovane točke in statistika	Bolniki z dogodkom		Primerjava zdravljenja: seleksipag v primerjavi s placebom			
	Placebo (N = 582)	Seleksipag (N = 574)	Zmanjšanje absolutnega tveganja	Zmanjšanje relativnega tveganja (99-% IZ)	RT (99-% IZ)	vrednost p
Dogodek obolevnosti/smrt^a	58,3%	41,8%	16,5%	40% (22%; 54%)	0,60 (0,46; 0,78)	< 0,0001
Hospitalizacija zaradi PAH^b n (%)	109 (18,7%)	78 (13,6%)	5,1%	33% (2%; 54%)	0,67 (0,46; 0,98)	0,04
Napredovanje bolezni^b n (%)	100 (17,2%)	38 (6,6%)	10,6%	64% (41%; 78%)	0,36 (0,22; 0,59)	< 0,0001

i.v./s.c. uvedba prostanoida ali kisikova terapija^{b,c} n (%)	15 (2,6%)	11 (1,9%)	0,7%	32% (-90%; 76%)	0,68 (0,24; 1,90)	0,53
Smrt do EOT + 7 dni^d n (%)	37 (6,4%)	46 (8,0%)	-1,7%	-17% (-107 %; 34%)	1,17 (0,66; 2,07)	0,77
Smrt do zaprtja študije^d n (%)	105 (18,0%)	100 (17,4%)	0,6%	3% (-39%; 32%)	0,97 (0,68; 1,39)	0,42

IZ = interval zaupanja; EOT (end of treatment) = konec zdravljenja; RT = razmerje tveganja; i.v. = intravensko; PAH = pljučna arterijska hipertenzija; s.c. = subkutano.

^a % bolnikov z dogodkom v 36. mesecu = $100 \times (1 - \text{ocena po Kaplan-Meierju})$; razmerje tveganj, ocenjeno s Coxovim modelom sorazmerne ogroženosti; nestratificirana vrednost p enostranskega testa log-rank

^b % bolnikov z dogodkom kot del primarnega opazovanega dogodka do EOT + 7 dni; razmerje tveganja, ocenjeno z Aalen-Johansenovo metodo; 2-stranska vrednost p, pridobljena z Grayevim testom

^c Vključuje 'potrebo po presaditvi pljuč ali atrijski septostomiji' (1 bolnik na seleksipagu in 2 na placebo)

^d % bolnikov z dogodkom do EOT + 7 dni do zaprtja študije; razmerje tveganj, ocenjeno s Coxovim modelom sorazmerne ogroženosti; nestratificirana vrednost p enostranskega testa log-rank

Numerično povečanje smrti do konca zdravljenja + 7 dni, vendar ne do zaključka študije, je bilo nadalje preučeno z matematičnim modeliranjem, in kaže, da je nesorazmernost smrti konsistentna z domnevo o nevtralnem učinku na smrtnost zaradi PAH in zmanjšanje ne-smrtnih primerov.

Opaženi učinek seleksipaga v primerjavi s placebom na primarni opazovani dogodek je bil konsistenten za vse individualne vzdrževalne odmerke, kot prikazuje razmerje tveganj za tri vnaprej določene kategorije (0,60 za 200–400 mikrogramov dvakrat na dan, 0,53 za 600–1.000 mikrogramov dvakrat na dan in 0,64 za 1200–1600 mikrogramov dvakrat na dan), ki je bil skladen s celokupnim učinkom zdravljenja (0,60).

Učinkovitost seleksipaga na primarni opazovani dogodek je bil skladen v vseh podskupinah starosti, spola, ras, etiologije, zemljepisne regije, FK po SZO, in kot monoterapija ali v kombinaciji z ERA ali zaviralcem PDE-5 ali kot trojna kombinacija z ERA in zaviralcem PDE-5.

Čas do smrti, povezane s PAH, ali hospitalizacije zaradi PAH so ocenili kot sekundarni opazovani dogodek. Tveganje za dogodek za ta opazovani dogodek je bilo pri bolnikih, ki so prejeli seleksipag, za 30% manjše v primerjavi s placebom (RT 0,70; 99-% IZ: 0,50; 0,98; vrednost p enostranskega testa log-rank = 0,0031). Odstotek bolnikov z dogodkom v 36. mesecu je bil 28,9% za skupino s seleksipagom in 41,3% za skupino s placebom z absolutnim zmanjšanjem tveganja za 12,4%.

Število bolnikov, ki so kot prvi dogodek doživeli smrt zaradi PAH ali bili zaradi PAH hospitalizirani do konca zdravljenja, je bil 102 (17,8%) v skupini s seleksipagom in 137 (23,5%) v skupini s placebom. Smrt zaradi PAH kot komponente opazovanega dogodka so opazili pri 16 (2,8%) bolnikih na seleksipagu in 14 (2,4%) bolnikih na placebo. Hospitalizacijo zaradi PAH so opazili pri 86 (15,0%) bolnikih na seleksipagu in 123 (21,1 %) bolnikih na placebo. Kot prvi izid je seleksipag zmanjšal tveganje hospitalizacije zaradi PAH v primerjavi s placebom (RT 0,67; 99-% IZ: 0,46; 0,98; vrednost p enostranskega testa log-rank = 0,04).

Skupno število smrti zaradi vseh razlogov do zaprtja študije je bilo 100 (17,4%) za skupino s seleksipagom in 105 (18,0%) za skupino s placebom (RT 0,97, 99-% IZ: 0,68; 1,39). Število smrti zaradi PAH do zaključka študije je bilo 70 (12,2%) za skupino s seleksipagom in 83 (14,3%) za skupino s placebom.

Simptomatski opazovani dogodki

Zmožnost vadbe so ocenili kot sekundarni opazovani dogodek. Mediana 6MWD ob izhodišču je bila 376 m (razpon: 90–482 m) oz. 369 m (razpon: 50–515 m) pri bolnikih s seleksipagom oz. pri bolnikih s placebom. Rezultat zdravljenja s seleksipagom je bil za placebo korigirani mediani učinek na

6MWD, izmerjen tik pred naslednjim odmerkom (tj. približno 12 h po odmerku) pri 12 m v 26. tednu (99-% IZ: 1, 24 m; enostranska vrednost $p = 0,0027$). Pri bolnikih brez sočasnega zdravljenja, specifičnega za PAH, je bil za placebo korigiran učinek zdravljenja, izmerjen tik pred naslednjim odmerkom, 34 m (99% IZ: 10, 63 m).

Kakovost življenja so ocenili v podskupini bolnikov v študiji GRIPHON s pomočjo vprašalnika CAMPHOR (Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review). Značilnih učinkov zdravljenja od izhodišča do 26. tedna ni bilo.

Dolgotrajni podatki pri PAH

Bolniki, ki so bili vključeni v osrednjo študijo (GRIPHON), so bili primerni za vključitev v dolgoročno odprto podaljšanje študije. V študiji GRIPHON je bilo s seleksipagom zdravljenih skupno 574 bolnikov, od teh je 330 bolnikov nadaljevalo zdravljenje s seleksipagom v odprtem podaljšanju študije. Bolnike so spremljali mediano 4,5 leta, mediano trajanje izpostavljenosti seleksipagu je bilo 3 leta. 28,4% bolnikom so v času spremljanja dodali najmanj eno drugo zdravilo za PAH, skupno pa je večino izpostavljenosti zdravilu (86,3%) pri vseh 574 bolnikih prispevalo prejemanje zdravila brez dodajanja novega zdravila za PAH. Ocene preživetja po Kaplan-Meierju pri teh 574 bolnikih v študiji GRIPHON in dolgotrajnem podaljšanju po 1, 2, 5 in 7 letih so bile 92%, 85%, 71 % oziroma 63%. Preživetje po 1, 2, 5 in 7 letih je bilo za 273 bolnikov s FK II po SZO ob izhodišču osrednje študije 97%, 91%, 80% oziroma 70%, za 294 bolnikov s FK III po SZO ob izhodišču pa 88%, 80%, 62% oziroma 56%. Glede na to, da so dodatno zdravljenje PAH uvedli le pri majhnem deležu bolnikov in v podaljšanju študije ni bilo kontrolne skupine, na osnovi teh podatkov ni mogoče potrditi, da seleksipag prispeva k podaljšanju preživetja.

Začetno trotirno zdravljenje s kombinacijo seleksipaga, macitentana in tadalafila pri bolnikih z novo odkrito PAH

V dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji so randomizirali skupno 247 bolnikov z novo odkrito PAH, da bi ocenili učinek zdravljenja z začetnim trotirnim zdravljenjem (seleksipag, macitentan in tadalafil) (N = 123) v primerjavi z začetnim dvotirnim zdravljenjem (placebo, macitentan in tadalafil) (N = 124).

Pri primarnem opazovanem dogodku, spremembi pljučne vaskularne rezistence (PVR) od izhodišča do 26. tedna, ni prišlo do statistično značilne razlike med skupinama, je pa v obeh študijskih skupinah prišlo do izboljšanja od izhodišča (relativno zmanjšanje za 54% v skupini z začetnim trotirnim zdravljenjem in za 52% v skupini z začetnim dvotirnim zdravljenjem).

V času spremljanja (mediano 2 leti) so umrli 4 bolniki (3,4%) v skupini s trotirnim zdravljenjem in 12 bolnikov (9,4%) v skupini z dvotirnim zdravljenjem.

Pediatrična populacija

Vmesni rezultati učinkovitosti in varnosti pri pediatričnih bolnikih s PAH (študija SALTO)

Učinkovitost in varnost pri pediatričnih bolnikih s PAH, starih od najmanj 2 leti do manj kot 18 let, so ocenjevali deskriptivno v multicentrični randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji faze 3 z vzporednima skupinama (študija SALTO). Skupno 138 bolnikov so randomizirali 1:1 na seleksipag (N = 69) ali placebo (N = 69) dvakrat na dan. Odmerek seleksipaga 100, 150 ali 200 mikrogramov so postopoma povečevali na 800, 1200 oziroma 1600 mikrogramov dvakrat na dan na osnovi kategorije telesne mase in prenašanja (glejte poglavje 5.2). Vmesno analizo so izvedli, ko je 92 bolnikov dopolnilo 24 tednov zdravljenja.

Primarni opazovani dogodek v študiji je bil čas do prvega potrjenega napredovanja bolezni (po presoji odbora za klinične dogodke (CEC - Clinical Events Committee) v obdobju do preteka 7 dni po prejemu zadnjega odmerka študijskega zdravila. Sekundarni in eksploratorni opazovani dogodki so vključevali varnost in prenašanje zdravila, spremembe rezultata testa 6MWD, razvrstitve v razrede PAH FR II–III po SZO, vrednosti N-terminalnega dela predstopnje hormona možganskega natriuretičnega peptida (NT-proBNP - N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide), izvida ehokardiografije, meritev telesne aktivnosti in ocene kakovosti življenja.

Celokupno mediano trajanje zdravljenja je bilo 50 tednov, približno 50% bolnikov je dopolnilo 12 mesecev zdravljenja. Bolniki so imeli večinoma idiopatsko PAH (55,8%), večinoma so prejeli osnovno kombinirano zdravljenje (74,6%) in bili uvrščeni v funkcijski razred II po SZO (76,8%). Povprečna starost je bila 11,8 leta (razpon 3–18 let).

O dogodkih CEC potrjenega napredovanja bolezni so poročali pri 16 bolnikih (23,2%) v skupini s seleksipagom in pri 11 bolnikih (15,9%) v skupini s placebom.

Vrste poročenih neželenih dogodkov so se ujemale z že znanim varnostnim profilom seleksipaga (šlo je predvsem za neželene učinke prostaciklinu podobnih snovi; glejte poglavje 4.8) in s pričakovanimi dogodki v populaciji bolnikov s PAH, vključno z neželenimi dogodki, povezanimi z napredovanjem PAH. V obdobju titriranja so o bruhanju kot o neželenem učinku poročali pogosteje (pri 19 bolnikih [27,5%] v skupini s seleksipagom in pri 5 bolnikih [7,2%] v skupini s placebom) kot pri odraslih (glejte poglavje 4.8). Napredovanje PAH je bil najpogosteje poročani resen neželeni dogodek pri 8 bolnikih (11,6%) v skupini s seleksipagom v primerjavi s 4 bolniki (5,8%) v skupini s placebom. Skupno število smrti zaradi vseh razlogov je bilo 7 (10,1%) v skupini s seleksipagom in 5 (7,2%) v skupini s placebom, od teh je v času zdravljenja v skupini s seleksipagom prišlo do 5 primerov smrti (7,2%), v skupini s placebom pa do 3 primerov smrti (4,3%). Razen enega primera so bile vse smrti povezane s PAH.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetiko seleksipaga in njegovega aktivnega presnovka so preučili pretežno pri zdravih osebah. Farmakokinetika seleksipaga in aktivnega presnovka, tako pri dajanju enkratnega in večkratnih odmerkov, je bila sorazmerna z odmerkom do enkratnega odmerka 800 mikrogramov in večkratnih odmerkov do 1.800 mikrogramov dvakrat na dan. Po dajanju večkratnih odmerkov je bilo stanje dinamičnega ravnovesja seleksipaga in aktivnega presnovka doseženo v 3 dneh. Po dajanju večkratnih odmerkov se nista niti izhodna snov niti aktivni presnovek kopičila v plazmi.

Pri zdravih osebah je bila variabilnost izpostavljenosti med posamezniki (površina pod krivuljo v intervalu odmerjanja) v stanju dinamičnega ravnovesja 43% za seleksipag in 39% za aktivni presnovek. Variabilnost izpostavljenosti med posamezniki je bila 24% za seleksipag in 19% za aktivni presnovek.

Izpostavljenost seleksipagu in aktivnemu presnovku v stanju dinamičnega ravnovesja pri bolnikih s PAH in pri zdravih osebah je bila podobna. Resnost bolezni pri bolnikih s PAH ni vplivala na farmakokinetiko seleksipaga in aktivnega presnovka ter se s časom ni spremenila.

Absorpcija

Seleksipag se hitro absorbira in hidrolizira s karboksilesterazami v svoj aktivni presnovek.

Največje opažene koncentracije seleksipaga in njegovega aktivnega presnovka v plazmi po peroralni uporabi so bile dosežene v 1–3 urah oz. 3–4 urah.

Absolutna biološka razpoložljivost seleksipaga pri ljudeh je približno 49%. Najverjetneje je to posledica presnove prvega prehoda seleksipaga, saj so koncentracije aktivnega presnovka v plazmi po enakem peroralnem in intravenskem odmerku podobne.

V prisotnosti hrane se je izpostavljenost seleksipagu po enkratnem odmerku 400 mikrogramov povečala za 10% pri belcih in zmanjšala za 15% pri Japoncih, medtem ko se je izpostavljenost aktivnemu presnovku zmanjšala za 27% (belci) in 12% (Japonci). Več oseb je poročalo o neželenih učinkih po dajanju na tešče kot po obroku.

Porazdelitev

Seleksipag in njegov aktivni presnovek se v veliki meri vežeta na beljakovine v plazmi (skupaj približno 99% in v enaki meri na albumin in na alfa-1 kisli glikoprotein. Volumen porazdelitve seleksipaga v stanju dinamičnega ravnovesja je 11,7 l.

Biotransformacija

Seleksipag se v jetrih in v črevesju s karboksilesterazami hidrolizira v svoj aktivni presnovek. Oksidativna presnova, ki jo katalizira predvsem CYP2C8 in v manjši meri CYP3A4, ima za posledico nastanek hidroksiliranih in dealkiliranih snovi. UGT1A3 in UGT2B7 sodelujeta v glukuronidaciji aktivnega presnovka. Razen aktivnega presnovka ne preseže noben od presnovkov, ki krožijo v plazmi pri človeku, 3% celotne snovi, povezane z zdravilom. Tako pri zdravih osebah kot pri bolnikih s PAH je po peroralni uporabi izpostavljenost aktivnemu presnovku v stanju dinamičnega ravnovesja približno 3- do 4-krat večja, kot izpostavljenost izhodni snovi.

Izločanje

Seleksipag se pretežno izloča s presnovo in ima povprečen končni razpolovni čas 0,8–2,5 h. Aktivni presnovek ima razpolovni čas 6,2–13,5 h. Skupni očistek seleksipaga iz telesa je 17,9 l/h. Izločanje pri zdravih osebah je bilo končano 5 dni po dajanju, potekalo pa je pretežno z blatom (tako se je izločilo 93% danega odmerka), 12% pa se je izločilo z urinom.

Posebne populacije

Klinično pomembnih učinkov spola, rase, starosti ali telesne mase na farmakokinetiko seleksipaga in njegovega aktivnega presnovka pri zdravih osebah ali osebah s PAH niso opazili.

Pediatrična populacija

Farmakokinetiko seleksipaga pri pediatričnih bolnikih s PAH, starih od najmanj 2 leti do manj kot 18 let, so preučevali v odprti študiji faze 2 z eno samo študijsko skupino (študija AC-065A203 [N = 62]) in v študiji SALTO [N = 36] [glejte poglavje 5.1]).

Pediatrični bolniki so prejeli seleksipag v začetnem odmerku 100 mikrogramov dvakrat na dan (pri telesni masi ≥ 9 kg in < 25 kg), 150 mikrogramov dvakrat na dan (pri telesni masi ≥ 25 kg in < 50 kg) ali 200 mikrogramov dvakrat na dan (pri telesni masi ≥ 50 kg). Odmerek so jim postopoma povečevali do največjega odmerka, ki ga je posameznik prenašal, oziroma do največ 800 mikrogramov dvakrat na dan (pri telesni masi ≥ 9 kg in < 25 kg), 1200 mikrogramov dvakrat na dan (pri telesni masi ≥ 25 kg in < 50 kg) oziroma 1600 mikrogramov dvakrat na dan (pri telesni masi ≥ 50 kg). Uporabljen režim odmerjanja, prilagojen telesni masi, je povzročil kombinirano izpostavljenost seleksipagu in njegovemu aktivnemu presnovku, primerljivo z izpostavljenostjo, opaženo pri odraslih bolnikih.

Okvara ledvic

Pri osebah s hudo okvaro ledvic ($eGFR < 30$ ml/min/1,73 m²) so opazili 1,4- do 1,7-kratno povečanje izpostavljenosti (največja koncentracija v plazmi in površina pod krivuljo plazemskih koncentracij v odvisnosti od časa) seleksipagu in njegovemu aktivnemu presnovku.

Okvara jeter

Pri osebah z blago (razred A po Child-Pughu) ali zmerno (razred B po Child-Pughu) okvaro jeter je bila izpostavljenost seleksipagu 2- oz. 4-krat večja v primerjavi z zdravimi osebami. Izpostavljenost aktivnemu presnovku je ostala skoraj nespremenjena pri osebah z blago okvaro jeter, pri osebah z zmerno okvaro jeter pa se je podvojila. Odmerke seleksipaga sta prejeli le dve osebi z resno (razred C po Child-Pughu) okvaro jeter. Izpostavljenost seleksipagu in njegovemu aktivnemu presnovku pri teh dveh osebah je bila podobna kot pri osebah z zmerno (razred B po Child-Pughu) okvaro jeter.

Na podlagi modeliranja in simulacijskih podatkov iz študije z osebami z okvaro jeter je bila napovedana izpostavljenost seleksipagu v stanju dinamičnega ravnovesja pri osebah z zmerno okvaro

jeter (razred B po Child-Pughu) z režimom enkrat na dan približno 2-krat večja kot pri zdravih osebah z režimom dvakrat na dan. Napovedana izpostavljenost aktivnemu presnovku v stanju dinamičnega ravnovesja pri teh bolnikih z režimom enkrat na dan je podobna kot pri zdravih osebah z režimom dvakrat na dan. Pri osebah s hudo okvaro jeter (razred C po Child-Pughu) je bila napovedana izpostavljenost v stanju dinamičnega ravnovesja podobna kot pri osebah z zmerno okvaro jeter z režimom enkrat na dan.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V študijah toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih pri glodalcih se je krvni tlak močno znižal zaradi pretiranih farmakološko izzvanih prehodnih kliničnih znakov in zmanjšane vnosa hrane ter pridobivanja telesne mase. Pri odraslih psih in mladih psih so kot glavne ciljne organe po zdravljenju s seleksipagom opredelili črevesje in kosti/kostni mozeg. Pri mladih psih so opazili zakasnjeno zapiranje stegenske in/ali tibialne epifizealne rastne ploščice. Ravni brez vidnega neželenega učinka niso določili. Pri mladih psih so sporadično opazili invaginacijo zaradi učinkov, povezanih s prostaciklinom, na gibljivost črevesja. Varnostne mej prilagojene jakosti receptorja IP za aktivni presnovek je bila 2-kratna (na podlagi skupne izpostavljenosti) glede na terapevtsko izpostavljenost pri ljudeh. Izsledka niso zasledili v študijah toksičnosti pri miših ali podganah. Zaradi občutljivosti psov, specifične za vrsto, za razvoj invaginacije, ta izsledek ni pomemben za odrasle ljudi.

Velja, da je večja osifikacija kosti in povezane spremembe kostnega mozga pri študijah na psih posledica aktivacije receptorjev EP₄ pri psih. Ker seleksipag ali njegov aktivni presnovek receptorjev EP₄ pri človeku ne aktivira, je ta učinek specifičen za vrsto, zato za ljudi ni pomemben.

Seleksipag in njegov aktivni presnovek nista genotoksična na podlagi vseh dokazov izvedenih študij genotoksičnosti.

V 2-letnih študijah kancerogenosti je seleksipag povzročil večjo incidenco adenomov ščitnice pri miših in adenomov Leydigovih celic pri podganah. Mehanizma sta specifična za glodalce. Ukrivljenost retinalnih arteriol so opazili po 2 letih zdravljenja, a le pri podganah. Mehanično velja, da učinek izzove vazodilatacijo, ki traja vse življenje, in posledične spremembe okularne hemodinamike. Dodatne histopatološke izsledke seleksipaga so opazili le pri izpostavljenostih, ki so veliko večje od največje izpostavljenosti pri ljudeh, kar kaže na majhen pomen za ljudi.

V študiji plodnosti pri podganah je podaljšanje estrusnih ciklov povzročilo podaljšanje dni do opažene kopulacije pri izpostavljenosti, ki je 173-krat večja od terapevtske izpostavljenosti (na podlagi skupnih izpostavljenosti), raven brez vidnega neželenega učinka pa je 30-krat večja od terapevtske izpostavljenosti. Sicer ni bilo vpliva na parametre plodnosti.

Seleksipag pri podganah in kuncih ni bil teratogen (meje izpostavljenosti nad terapevtsko izpostavljenostjo 13-kratnik za seleksipag in 43-kratnik za aktivni presnovek, na osnovi skupne izpostavljenosti). Varnostne meje za možne učinke na sposobnost razmnoževanja, povezane z receptorjem IP, so bile 20 za razmnoževanje in 5 oz. 1 (na podlagi proste izpostavljenosti) za razvoj zarodka ali ploda pri podganah oz. kuncih po prilagoditvi za razlike v jakosti receptorja. V študijah pred- in postnatalnega razvoja pri podganah seleksipag ni izzval učinkov na sposobnost razmnoževanja samice in mladičev.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete
manitol (E421)
koruzni škrob
delno substituirana hidroksipropilceluloza
hidroksipropilceluloza

magnezijev stearat

Filmska obloga

Uptravi 100 mikrogramov filmsko obložene tablete

hipromeloza (E464)
propilenglikol (E1520)
titanov dioksid (E171)
rumeni železov oksid (E172)
črni železov oksid (E172)
karnauba vosek
smukec

Uptravi 200 mikrogramov filmsko obložene tablete

hipromeloza (E464)
propilenglikol (E1520)
titanov dioksid (E171)
rumeni železov oksid (E172)
karnauba vosek

Uptravi 400 mikrogramov filmsko obložene tablete

hipromeloza (E464)
propilenglikol (E1520)
titanov dioksid (E171)
rdeči železov oksid (E172)
karnauba vosek

Uptravi 600 mikrogramov filmsko obložene tablete

hipromeloza (E464)
propilenglikol (E1520)
titanov dioksid (E171)
rdeči železov oksid (E172)
črni železov oksid (E172)
karnauba vosek

Uptravi 800 mikrogramov filmsko obložene tablete

hipromeloza (E464)
propilenglikol (E1520)
titanov dioksid (E171)
rumeni železov oksid (E172)
črni železov oksid (E172)
karnauba vosek

Uptravi 1.000 mikrogramov filmsko obložene tablete

hipromeloza (E464)
propilenglikol (E1520)
titanov dioksid (E171)
rdeči železov oksid (E172)
rumeni železov oksid (E172)
karnauba vosek

Uptravi 1.200 mikrogramov filmsko obložene tablete

hipromeloza (E464)
propilenglikol (E1520)
titanov dioksid (E171)
črni železov oksid (E172)
rdeči železov oksid (E172)
karnauba vosek

Uptravi 1.400 mikrogramov filmsko obložene tablete

hipromeloza (E464)
propilenglikol (E1520)
titanov dioksid (E171)
rumeni železov oksid (E172)
karnauba vosek

Uptravi 1.600 mikrogramov filmsko obložene tablete

hipromeloza (E464)
propilenglikol (E1520)
titanov dioksid (E171)
črni železov oksid (E172)
rdeči železov oksid (E172)
rumeni železov oksid (E172)
karnauba vosek

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

Pretisni omot: 4 leta

Zaprta plastenka: 18 mesecev. Po prvem odprtju plastenke: 3 mesece ali do izteka roka uporabnosti (kar nastopi prej).

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Uptravi 100 mikrogramov filmsko obložene tablete

Plastenka iz polietilena visoke gostote (HDPE) s snemljivo za otroke varno zaporko, ki v pokrovčku vsebuje kapsulo z 1 g sušilnega sredstva, in s toplotno zataljeno folijo.

Škatle s 60 filmsko obloženimi tabletami (plastenke).

Škatle s 140 filmsko obloženimi tabletami (titracijska pakiranja, plastenke).

Uptravi 200 mikrogramov filmsko obložene tablete

Poliamid / aluminij / HDPE / PE z dodanim sušilnim sredstvom / HDPE pretisni omot, zatesnjen z aluminijasto folijo.

En pretisni omot vsebuje 10 filmsko obloženih tablet.

Škatle z 10 ali 60 filmsko obloženimi tabletami (1 ali 6 pretisnih omotov).

Škatle s 60 ali 140 filmsko obloženimi tabletami (titracijska pakiranja, 6 ali 14 pretisnih omotov).

Uptravi 400 mikrogramov, 600 mikrogramov, 800 mikrogramov, 1.000 mikrogramov, 1.200 mikrogramov, 1.400 mikrogramov in 1.600 mikrogramov filmsko obložene tablete

Poliamid / aluminij / HDPE / PE z dodanim sušilnim sredstvom / HDPE pretisni omot, zatesnjen z aluminijasto folijo.

En pretisni omot vsebuje 10 filmsko obloženih tablet.

Škatle s 60 filmsko obloženimi tabletami (6 pretisnih omotov).

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/15/1083/001
EU/1/15/1083/002
EU/1/15/1083/003
EU/1/15/1083/004
EU/1/15/1083/005
EU/1/15/1083/006
EU/1/15/1083/007
EU/1/15/1083/008
EU/1/15/1083/009
EU/1/15/1083/010
EU/1/15/1083/011
EU/1/15/1083/012
EU/1/15/1083/013

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 12. maj 2016
Datum zadnjega podaljšanja: 14. december 2020

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgija

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).
- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Pred prihodom zdravila Upravi na trg v vsaki državi članici se mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom s pristojnim nacionalnim organom dogovoriti o vsebini in obliki sistema nadzorovanega dostopa.

Sistem nadzorovanega dostopa olajša identifikacijo zdravnikov, ki zdravilo predpisujejo in omogoča, da se seznanijo z ustreznimi informacijami o varni in učinkoviti uporabi zdravila Upravi in ukrepi za zmanjševanje tveganj, zlasti glede možnega tveganja napak pri uporabi zdravila. Sistem nadzorovanega dostopa mora vključevati tri osnovna načela, ki jih bo vsaka država članica vključila v svoj sistem. Ta so:

- identifikacija in vzdrževanje seznama vseh zdravnikov, ki zdravilo Upravi predpisujejo;
- razdeljevanje kompletov izobraževalnih gradiv vsem identificiranim zdravnikom, ki zdravilo predpisujejo, z namenom zmanjševanja tveganja napak pri uporabi zdravila;

- sledenje prejema kompletov izobraževalnih gradiv, s strani zdravnikov, ki zdravilo predpisujejo.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da bodo v vseh državah članicah, kjer se zdravilo Uptravi trži, vsi zdravstveni delavci, za katere se pričakuje, da bodo zdravilo Uptravi predpisovali in/ali izdajali, prejeli komplet izobraževalnih gradiv za zdravnike, ki zdravilo predpisujejo, ki vsebuje naslednje:

- povzetek glavnih značilnosti zdravila Uptravi;
- spremni dopis za zdravstvenega delavca
- eno ali več laminiranih navodil za titriranje zdravila velikosti A4 za zdravstvene delavce;
- eno ali več laminiranih navodil za titriranje za bolnika;
- navodilo za uporabo.

Spremni dopis zdravstvenim delavcem mora vsebovati razlago, da je namen tega izobraževalnega gradiva zmanjševanje napak pri uporabi zdravila zaradi razpoložljivosti več različnih tablet in jakosti odmerkov, ter vsebovati seznam vsebine kompleta izobraževalnih gradiv za zdravnike, ki bodo zdravilo predpisovali.

Laminirana navodila za titriranje zdravila za začetne odmerke 100 mikrogramov oziroma 200 mikrogramov seleksipaga velikosti A4 za zdravstvene delavce je namenjeno za zmanjševanje napak pri uporabi zdravila zaradi faze titriranja ob začetku zdravljenja z zdravilom Uptravi in mora vsebovati naslednje ključne elemente:

- koncept odmerjanja in titriranja;
- premik na vzdrževalni odmerek (faza titriranja);
- pričakovanja in obvladovanje neželenih učinkov v fazi titriranja;
- spodbudo in navodilo za zdravstvene delavce, da se ob prvem obisku z bolnikom jasno pogovorijo in prevzamejo odgovornost za vzpostavitev stika z bolnikom v fazi titriranja, kar olajša komunikacijo med zdravstvenim delavcem in bolnikom (potreba po kontaktu in načrt telefonskih klicev).

Na voljo so navodila za titriranje za bolnika za začetne odmerke 100 mikrogramov oziroma 200 mikrogramov. Navodilo za titriranje za bolnika uporabljajo zdravstveni delavci med pogovorom z bolnikom. Vsebovati mora naslednje ključne elemente:

- različico laminiranega navodila za titriranje zdravila velikosti A4 za zdravstvene delavce v poljudnem jeziku;
- dnevnik, ki olajša uporabo zdravila Uptravi in služi bolnikom kot opomnik (tj. za vzpostavitev stika z bolnikovim zdravnikom) in kot prostor za beleženje jemanja tablet;
- informacije o varni in učinkoviti uporabi zdravila Uptravi v poljudnem jeziku.

Navodilo za titriranje za bolnika, ki ustreza začetnemu bolnikovemu odmerjanju 100 mikrogramov oziroma 200 mikrogramov seleksipaga, je treba bolniku po prikazu izročiti skupaj z navodilom za uporabo. Bolnik bo prejel navodilo za titriranje in navodilo za uporabo v titracijskem pakiranju zdravila Uptravi.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA – TITRACIJSKO PAKIRANJE****1. IME ZDRAVILA**

Upravi 100 mikrogramov filmsko obložene tablete
seleksipag

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 100 mikrogramov seleksipaga.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

titracijsko pakiranje
140 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Tablet ne smete lomiti ali drobiti.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo za uporabo in navodilo za titriranje!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP
Po prvem odprtju uporabite v 3 mesecih.

Datum odprtja:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/15/1083/013

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Uptravi 100 mikrogramov

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Upravi 100 mikrogramov filmsko obložene tablete
seleksipag

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 100 mikrogramov seleksipaga.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

60 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Tablet ne smete lomiti ali drobiti.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP
Po prvem odprtju uporabite v 3 mesecih.

Datum odprtja:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/15/1083/012

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Uptravi 100 mikrogramov

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**NALEPKA NA PLASTENKI****1. IME ZDRAVILA**

Upravi 100 mikrogramov filmsko obložene tablete
seleksipag

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 100 mikrogramov seleksipaga.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

60 filmsko obloženih tablet

140 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Tablet ne smete lomiti ali drobiti.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP
Po prvem odprtju uporabite v 3 mesecih.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA – TITRACIJSKO PAKIRANJE****1. IME ZDRAVILA**

Upravi 200 mikrogramov filmsko obložene tablete
seleksipag

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 200 mikrogramov seleksipaga.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

titracijsko pakiranje

60 filmsko obloženih tablet

140 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Tablet ne smete lomiti ali drobiti.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo za uporabo in navodilo za titriranje!

peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Uptravi 200 mikrogramov

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

Uptravi 200 mikrogramov filmsko obložene tablete
Uptravi 400 mikrogramov filmsko obložene tablete
Uptravi 600 mikrogramov filmsko obložene tablete
Uptravi 800 mikrogramov filmsko obložene tablete
Uptravi 1.000 mikrogramov filmsko obložene tablete
Uptravi 1.200 mikrogramov filmsko obložene tablete
Uptravi 1.400 mikrogramov filmsko obložene tablete
Uptravi 1.600 mikrogramov filmsko obložene tablete
seleksipag

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 200 mikrogramov seleksipaga.
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 400 mikrogramov seleksipaga.
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 600 mikrogramov seleksipaga.
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 800 mikrogramov seleksipaga.
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 1.000 mikrogramov seleksipaga.
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 1.200 mikrogramov seleksipaga.
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 1.400 mikrogramov seleksipaga.
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 1.600 mikrogramov seleksipaga.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložena tableta

10 filmsko obloženih tablet
60 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Tablet ne smete lomiti ali drobiti.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/15/1083/001
EU/1/15/1083/002
EU/1/15/1083/004
EU/1/15/1083/005
EU/1/15/1083/006
EU/1/15/1083/007
EU/1/15/1083/008
EU/1/15/1083/009
EU/1/15/1083/010

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

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. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA
--

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOTI

1. IME ZDRAVILA

Uptravi 200 mikrogramov tablete
Uptravi 400 mikrogramov tablete
Uptravi 600 mikrogramov tablete
Uptravi 800 mikrogramov tablete
Uptravi 1.000 mikrogramov tablete
Uptravi 1.200 mikrogramov tablete
Uptravi 1.400 mikrogramov tablete
Uptravi 1.600 mikrogramov tablete
seleksipag

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Janssen-Cilag Int

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Uptravi 100 mikrogramov filmsko obložene tablete
Uptravi 200 mikrogramov filmsko obložene tablete
Uptravi 400 mikrogramov filmsko obložene tablete
Uptravi 600 mikrogramov filmsko obložene tablete
Uptravi 800 mikrogramov filmsko obložene tablete
Uptravi 1.000 mikrogramov filmsko obložene tablete
Uptravi 1.200 mikrogramov filmsko obložene tablete
Uptravi 1.400 mikrogramov filmsko obložene tablete
Uptravi 1.600 mikrogramov filmsko obložene tablete
seleksipag

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu (glejte poglavje 4).

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Uptravi in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Uptravi
3. Kako jemati zdravilo Uptravi
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Uptravi
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Uptravi in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Uptravi vsebuje zdravilno učinkovino seleksipag. Deluje na krvne žile na podoben način kot naravna snov prostaciklin, tako da jih sprosti in razširi.

Zdravilo Uptravi se uporablja za dolgotrajno zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije (PAH) pri odraslih bolnikih, pri katerih ni dosežen ustrezen nadzor nad boleznijo z drugimi zdravili za PAH, poznanimi kot antagonisti endotelijskih receptorjev in zaviralci fosfodiesteraze tipa 5. Zdravilo Uptravi se lahko uporablja samostojno pri bolnikih, ki niso kandidati za ta zdravila.

PAH pomeni visok krvni tlak v krvnih žilah, ki prenašajo kri iz srca v pljuča (pljučnih arterij). Pri bolnikih s PAH se te arterije zožijo, zato mora srce več delati, da skozi njih načrpa kri. Zaradi tega se bolniki lahko počutijo utrujene, omotične, zasople ali imajo druge simptome.

To zdravilo, ki deluje podobno kot naravno prisotna snov prostaciklin, razširi arterije in zmanjša njihovo trdost. S tem srcu olajša črpanje krvi skozi pljučne arterije. Zdravilo Uptravi zniža tlak v pljučnih arterijah, lajša simptome PAH in upočasni napredovanje te bolezni.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Uptravi

Ne jemljite zdravila Uptravi

- če ste alergični na seleksipag ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če imate težave s srcem kot so:
- slab krvni pretok do srčnih mišic (huda koronarna srčna bolezen ali nestabilna angina pectoris); simptomi lahko vključujejo bolečine v prsnem košu
- srčni infarkt v zadnjih 6 mesecih
- šibko srce (dekompenzirano srčno popuščanje), ki ni pod skrbnim zdravniškim nadzorom
- resen nereden srčni utrip
- okvaro srčnih zaklopk (prirojeno ali pridobljeno), ki povzroča slabo delovanje srca (nepovezano s pljučno hipertenzijo)
- če ste v zadnjih 3 mesecih imeli možgansko kap ali drug dogodek, ki je zmanjšal dotok krvi v možgane (npr. tranzitorna ishemična ataka)
- če jemljete gemfibrozil (zdravilo za zniževanje ravni maščob (lipidov) v krvi)

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Uptravi se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro za PAH, če

- jemljete zdravila za visok krvni tlak
- imate nizek krvni tlak s simptomi, kot je omotičnost
- ste pred kratkim izgubili veliko krvi ali tekočine, na primer zaradi hude driske ali bruhanja
- imate težave s ščitnico
- imate hude težave z ledvicami ali ste na dializi
- če imate ali ste imeli hude težave z nepravilnim delovanjem jeter

Če opazite katerega koli od zgornjih znakov ali spremembo svojega stanja, **se takoj posvetujte z zdravnikom.**

Otroci in mladostniki

Tega zdravila ne dajajte otrokom, starim manj kot 18 let.

Starejši bolniki

Izkušnje z zdravilom Uptravi pri bolnikih, starejših od 75 let, so omejene. V tej starostni skupini je treba zdravilo Uptravi uporabljati previdno.

Druga zdravila in zdravilo Uptravi

Obvestite zdravnika, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Jemanje drugih zdravil lahko vpliva na način delovanja zdravila Uptravi.

Če jemljete katero koli od spodaj navedenih zdravil, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro za PAH:

- gemfibrozil (zdravilo za nižanje ravni maščob [lipidov] v krvi)
- klopidoogrel (zdravilo za zaviranje krvnih strdkov pri bolezni koronarnih arterij)
- deferasiroks (zdravilo za odstranjevanje železa iz krvotoka)
- teriflunomid (zdravilo za zdravljenje recidivno-remitentne multiple skleroze)
- karbamazepin (zdravilo za zdravljenje nekaterih oblik epilepsije, bolečine živcev in za pomoč pri nadzoru resnih motenj razpoloženja, kadar nekatera druga zdravila ne delujejo)
- fenitoin (zdravilo za zdravljenje epilepsije)
- valprojska kislina (zdravilo za zdravljenje epilepsije)
- probenecid (zdravilo za zdravljenje protina)
- flukonazol, rifampicin ali rifapentin (antibiotiki za zdravljenje okužb)

Nosečnost in dojenje

Uporaba zdravila Uptravi med nosečnostjo in dojenjem ni priporočljiva. Če ste ženska v rodni dobi, morate med jemanjem zdravila Uptravi uporabljati učinkovito kontracepcijo. Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Uptravi lahko povzroči neželene učinke, kot sta glavobol in nizek krvni tlak (glejte poglavje 4), kar lahko vpliva na vašo sposobnost vožnje. Manj primerni za vožnjo ste lahko tudi zaradi simptomov bolezni.

3. Kako jemati zdravilo Uptravi

Zdravilo Uptravi vam lahko predpiše le zdravnik z izkušnjami z zdravljenjem PAH. Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi ali imate vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.

Zdravniku povejte, če se pojavijo neželeni učinki, saj lahko zdravnik priporoči prilagoditev vašega odmerka zdravila Uptravi.

Zdravniku povejte, če imate težave z nepravilnim delovanjem jeter ali jemljete kakšna druga zdravila, saj vam lahko zdravnik priporoči, da jemljete manjši odmerek zdravila Uptravi dvakrat na dan ali pa da ga jemljete samo enkrat na dan.

Če slabo vidite ali trpite za slepoto kakršne koli vrste, naj vam v obdobju titriranja (postopnega povečevanja odmerka) zdravila Uptravi pomaga druga oseba.

Iskanje pravega odmerka za vas

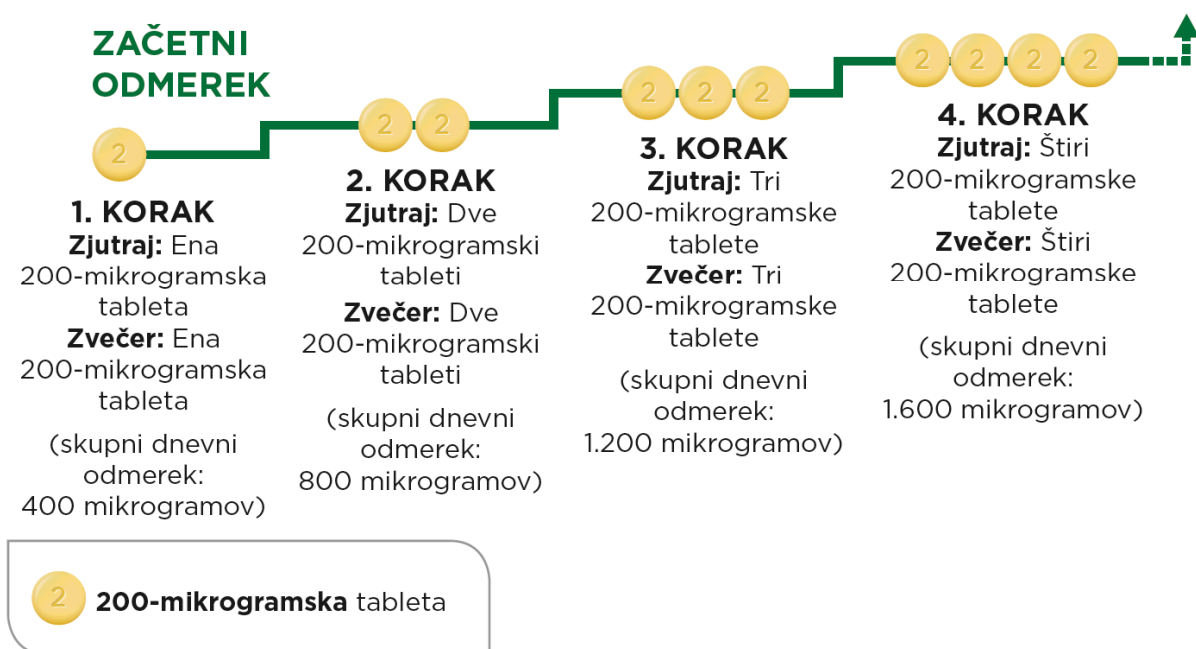
Če vam zdravnik predpiše 200-mikrogramske tablete

Na začetku zdravljenja bolniki večinoma jemljejo eno 200-mikrogramsko tableto **zjutraj in še eno 200-mikrogramsko tableto zvečer s približno 12-urnim presledkom**. Z zdravljenjem začnite zvečer. Zdravnik vam bo dal navodila za postopno povečevanje vašega odmerka. To se imenuje titriranje. Telesu omogoča, da se navaja na novo zdravilo. Cilj titriranja je doseči odmerek, ki je za vas najprimernejši. To bo največji odmerek, ki ga lahko prenašate, in je lahko največ 1600 mikrogramov zjutraj in zvečer.

Prvo pakiranje tablet, ki ga boste prejeli, bo vsebovalo svetlo rumene 200-mikrogramske tablete. Zdravnik vam bo povedal, kako povečevati vaš odmerek po korakih; običajno to poteka vsak teden, vendar je lahko interval med povečevanji daljši.

Z vsakim korakom boste dodali eno 200-mikrogramsko tableto jutranjemu odmerku in še eno 200-mikrogramsko tableto večernemu odmerku. **Priporočljivo je, da povečan odmerek prvič vzamete zvečer.** Spodnji diagram prikazuje število tablet, ki jih morate vzeti **vsako jutro in vsak večer** za prve 4 korake.

Vsak korak odmerjanja traja približno 1 teden.

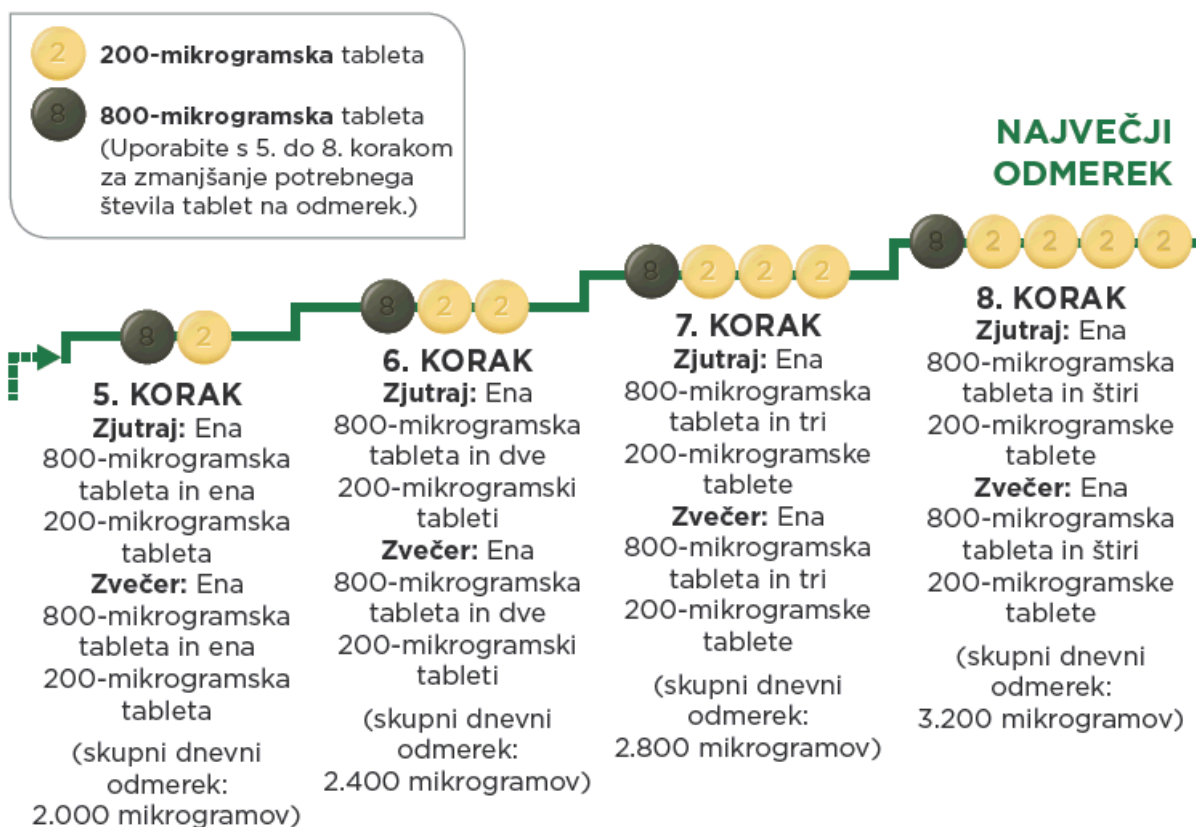


Če vam zdravnik naroči dodatno povečanje odmerka, dodajte eno 200-mikrogramsko tableto jutranjemu odmerku in eno 200-mikrogramsko tableto večernemu odmerku z vsakim novim korakom. Priporočljivo je, da povečan odmerek prvič vzamete zvečer.

Če vam zdravnik naroči, da odmerek še bolj povečate in se premaknete na korak 5, lahko to naredite tako, da vzamete eno zeleno 800-mikrogramsko tableto in eno svetlo rumeno 200-mikrogramsko tableto zjutraj in eno 800-mikrogramsko tableto in eno 200-mikrogramsko tableto zvečer.

Največji odmerek zdravila Uptravi je 1.600 mikrogramov zjutraj in 1.600 mikrogramov zvečer. Vendar pa tega odmerka ne dosežejo vsi bolniki, saj različni bolniki potrebujejo različne odmerke.

Spodnji diagram prikazuje število tablet, ki jih morate vzeti **vsako jutro** in **vsak večer** za vsak korak, začeni s korakom 5.



Če vam zdravnik predpiše 100-mikrogramske tablete

Če imate težave z nepravilnim delovanjem jeter ali jemljete določena zdravila, vam bo zdravnik za začetno odmerjanje morda predpisal 100-mikrogramske tablete.

Na začetku zdravljenja boste jemali **eno 100-mikrogramsko tableto zjutraj in še eno 100-mikrogramsko tableto zvečer s približno 12-urnim presledkom**. Z zdravljenjem začnite zvečer. Zdravnik vam bo dal navodila za postopno povečevanje vašega odmerka. To se imenuje titriranje. Telesu omogoča, da se navaja na novo zdravilo. Cilj titriranja je doseči odmerek, ki je za vas najprimernejši. To bo največji odmerek, ki ga lahko prenašate, in je lahko največ 800 mikrogramov zjutraj in zvečer.

Zdravnik vam bo povedal, kako povečevati vaš odmerek po korakih; običajno to poteka vsak teden, vendar je lahko interval med povečevanji daljši.

Z vsakim korakom boste dodali eno 100-mikrogramsko tableto jutranjemu odmerku in še eno 100-mikrogramsko tableto večernemu odmerku. **Priporočljivo je, da povečan odmerek prvič vzamete zvečer.** Za navodila glede postopnega povečevanja odmerka glejte navodilo za titriranje za bolnika, ki je priloženo titracijskemu pakiranju.

Zdravnika morate obvestiti, če prenehate jemati ali bi lahko prenehali jemati katero od drugih zdravil, saj bo temu morda treba prilagoditi vaš odmerek seleksipaga.

Če vam zdravnik naroči dodatno povečanje odmerka, dodajte eno 100-mikrogramsko tableto jutranjemu odmerku in eno 100-mikrogramsko tableto večernemu odmerku z vsakim novim korakom. Priporočljivo je, da povečan odmerek prvič vzamete zvečer.

Če vam zdravnik naroči, da odmerek še povečate na več kot 400 mikrogramov, lahko to naredite tako, da vzamete eno rdečo 400-mikrogramsko tableto in eno svetlo rumeno 100-mikrogramsko tableto zjutraj in eno 400-mikrogramsko tableto in eno 100-mikrogramsko tableto zvečer. Za navodila glede

postopnega povečevanja odmerka glejte navodilo za titriranje za bolnika, ki je priloženo titracijskemu pakiranju.

Če povečujete odmerjanje z uporabo 100-mikrogramskih tablet, je največji odmerek zdravila Uptravi 800 mikrogramov zjutraj in 800 mikrogramov zvečer. Vendar pa tega odmerka ne dosežejo vsi bolniki, saj različni bolniki potrebujejo različne odmerke.

Uporaba navodila za titriranje med titracijo

Prejeli boste titracijsko pakiranje, ki vsebuje navodilo za titriranje in navodilo za uporabo. V navodilu za titriranje lahko najdete informacije o postopku titracije, vanj pa lahko tudi beležite število tablet, ki jih vsak dan vzamete.

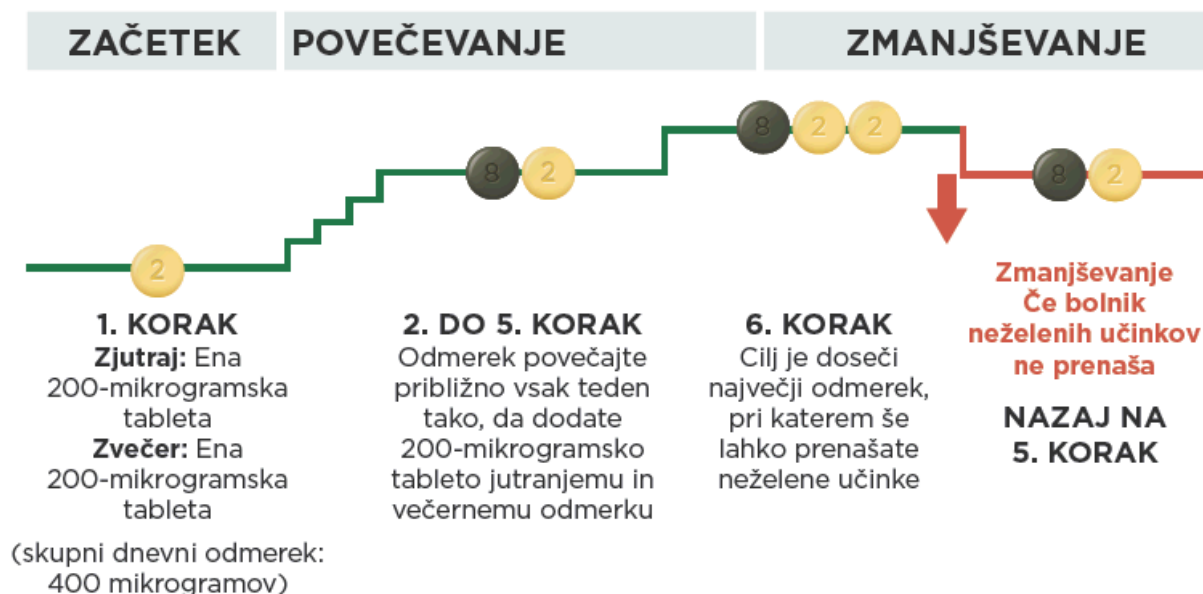
Ne pozabite zapisati števila tablet, ki jih vsak dan vzamete, v svoj dnevnik titriranja. Koraki titracije običajno trajajo približno 1 teden. Če vam zdravnik naroči, da vsak korak titracije podaljšate na več kot 1 teden, lahko to beležite na dodatni strani v dnevniku. **Med titracijo ne pozabite na redne pogovore o svoji PAH z zdravnikom ali medicinsko sestro.**

Zmanjševanje odmerka zaradi neželenih učinkov

Med titracijo se lahko pojavijo neželeni učinki, kot so glavobol, driska, občutek siljenja na bruhanje (navzea), bruhanje, bolečine v čeljustih, bolečine v mišicah, bolečine v nogah, bolečine v sklepih ali rdečina obraza (glejte poglavje 4). Če te neželene učinke težko prenašate, se z zdravnikom posvetujte, kako jih obvladati ali zdraviti. Za lajšanje neželenih učinkov so na voljo zdravila. Tako lahko na primer analgetiki, kot je paracetamol, pomagajo pri zdravljenju bolečin in glavobola.

Če teh neželenih učinkov ni možno zdraviti ali se postopoma ne izboljšajo z odmerkom, ki ga jemljete, se lahko zdravnik odloči, da bo vaš odmerek prilagodil tako, da zmanjša število svetlo rumenih tablet, ki jih jemljete, za eno manj zjutraj in eno manj zvečer. Spodnji diagram prikazuje korak zmanjševanja odmerka. To storite le po navodilu zdravnika.

Titracija z 200-mikrogramskimi tabletami



Če odmerek titirate s 100-mikrogramskimi tabletami, za navodila glede postopnega zmanjševanja odmerka glejte navodilo za titriranje za bolnika, ki je priloženo titracijskemu pakiranju.

Če so po zmanjšanju odmerka vaši neželeni učinki obvladljivi, se bo morda zdravnik odločil, da naj na tem odmerku ostanete. Za več informacij glejte spodnje poglavje Vzdrževalni odmerek.

Vzdrževalni odmerek

Največji odmerek, ki ga lahko med titracijo prenašate, bo postal vaš vzdrževalni odmerek. Vaš vzdrževalni odmerek je odmerek, ki ga boste jemali redno.

Vaš zdravnik vam bo za vzdrževalni odmerek predpisal eno ali več tablet primernih jakosti. **Tako boste lahko jutraj in zvečer vzeli le eno tableto, namesto vsakič več tablet.**

Za polni opis tablet zdravila Uptravi, vključno z barvami in oznakami, glejte poglavje 6 v tem navodilu.

Sčasoma vam lahko zdravnik vaš vzdrževalni odmerek prilagodi, kot je potrebno.

Če kadar koli po daljšem jemanju enakega odmerka doživite neželene učinke, ki jih ne morete prenašati, ali neželene učinke, ki vplivajo na vaše običajne vsakodnevne dejavnosti, se posvetujte z zdravnikom, saj bo morda treba odmerek zmanjšati. Zdravnik vam lahko predpiše manjši odmerek. Ne pozabite zavreči neporabljenih tablet (glejte poglavje 5).

Zdravilo Uptravi vzemite jutraj in zvečer z 12-urnim presledkom.

Tablete jemljite z obroki, saj boste morda zdravilo bolje prenašali. Tablete so prevlečene z oblogo, ki zagotavlja zaščito. Tablete vzemite cele s kozarcem vode. Tablet ne lomite in ne drobite.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Uptravi, kot bi smeli

Če ste vzeli več tablet, kot vam je bilo naročeno, se posvetujte z zdravnikom.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Uptravi

Če ste pozabili vzeti zdravilo Uptravi, ga vzemite takoj, ko se spomnite in nato s tabletami nadaljujte ob običajnem času. Če je skoraj že čas za naslednji odmerek (manj kot 6 ur pred naslednjim odmerkom), preskočite izpuščen odmerek in nato nadaljujte z jemanjem zdravila ob običajnem času. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če ste prenehali jemati zdravilo Uptravi

Če zdravljenje z zdravilom Uptravi nenadno prekinete, se lahko vaši simptomi poslabšajo. Ne prenehajte jemati zdravila Uptravi, razen če vam to naroči vaš zdravnik. Zdravnik vam bo morda svetoval, da pred opustitvijo zdravila odmerek postopoma zmanjšujete.

Če zaradi katerega koli razloga zdravila Uptravi ne vzamete več kot 3 zaporedne dni (če izpustite 3 jutranje in 3 večerne odmerke ali 6 ali več odmerkov zaporedoma), **se takoj posvetujte z zdravnikom, saj bo zaradi preprečevanja neželenih učinkov morda treba odmerek prilagoditi.** Vaš zdravnik se lahko odloči za nadaljevanje zdravljenja z nižjim odmerkom in postopnim povečevanjem do vašega prejšnjega vzdrževalnega odmerka.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Neželene učinke imate lahko ne le med obdobjem titracije, ko se odmerek povečuje, temveč tudi kasneje, ko enak odmerek jemljete že dlje časa.

Če se pojavijo otekanje obraza, ustnic, ust, jezika ali grla, kar lahko povzroči težave pri požiranju ali dihanju (angioedem), se nemudoma posvetujte z zdravnikom.

Če se pojavijo kateri od naslednjih neželenih učinkov: glavobol, driska, občutek siljenja na bruhanje (navzea), bruhanje, bolečine v čeljusti, bolečine v mišicah, bolečine v nogah, bolečine v sklepih ali rdečina obraza, ki jih ne morete prenašati ali ki jih ni možno zdraviti, se posvetujte z zdravnikom, saj je morda odmerek prevelik in ga bo treba zmanjšati.

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- glavobol
- vročinski oblivi (rdečina obraza)
- navzea (siljenje na bruhanje) in bruhanje
- driska
- bolečine v čeljusti, bolečine v mišicah, bolečine v sklepih, bolečine v nogah
- nazofaringitis (nahod)

Pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- anemija (majhno število rdečih krvničk (eritrocitov))
- hipertiroidizem (preveč aktivna ščitnica)
- zmanjšan apetit
- zmanjšanje telesne mase
- hipotenzija (nizek krvni tlak)
- bolečine v trebuhu, vključno s prebavnimi motnjami
- bolečine
- spremembe vrednosti nekaterih krvnih preiskav, vključno s tistimi, ki merijo število krvnih celic ali delovanje ščitnice
- izpuščaji, vključno s koprivnico, lahko povzročijo pekoč občutek ali zbadanje in rdečino kože
- angioedem in z njim povezani simptomi, opisani na začetku tega poglavja

Občasni neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- zvišan srčni utrip

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Uptravi

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Zdravila Uptravi ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in pretisnem omotu ali nalepki plastenke poleg oznake "EXP". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Zdravilo Uptravi 100 mikrogramov filmsko obložene tablete po prvem odprtju uporabite v 3 mesecih ali do izteka roka uporabnosti (kar nastopi prej).

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Uptravi

Učinkovina je seleksipag.

Zdravilo Uptravi 100 mikrogramov filmsko obložene tablete vsebujejo 100 mikrogramov seleksipaga.

Zdravilo Uptravi 200 mikrogramov filmsko obložene tablete vsebujejo 200 mikrogramov seleksipaga.

Zdravilo Uptravi 400 mikrogramov filmsko obložene tablete vsebujejo 400 mikrogramov seleksipaga.

Zdravilo Uptravi 600 mikrogramov filmsko obložene tablete vsebujejo 600 mikrogramov seleksipaga.

Zdravilo Uptravi 800 mikrogramov filmsko obložene tablete vsebujejo 800 mikrogramov seleksipaga.

Zdravilo Uptravi 1.000 mikrogramov filmsko obložene tablete vsebujejo 1000 mikrogramov seleksipaga.

Zdravilo Uptravi 1.200 mikrogramov filmsko obložene tablete vsebujejo 1200 mikrogramov seleksipaga.

Zdravilo Uptravi 1.400 mikrogramov filmsko obložene tablete vsebujejo 1400 mikrogramov seleksipaga.

Zdravilo Uptravi 1.600 mikrogramov filmsko obložene tablete vsebujejo 1600 mikrogramov seleksipaga.

Druge sestavine zdravila so:

Jedro tablete

manitol (E421)

koruzni škrob

delno substituirana hidroksipropilceluloza

hidroksipropilceluloza

magnezijev stearat

Filmska obloga

hipromeloza (E464)

propilenglikol (E1520)

titanov dioksid (E171)

železovi oksidi (E172)

karnauba vosek

Zdravilo Uptravi 100 mikrogramov filmsko obložene tablete vsebujejo rumeni železov oksid, črni železov oksid (E172) in smukec.

Zdravilo Uptravi 200 mikrogramov filmsko obložene tablete vsebujejo rumeni železov oksid (E172).

Zdravilo Uptravi 400 mikrogramov filmsko obložene tablete vsebujejo rdeči železov oksid (E172).

Zdravilo Uptravi 600 mikrogramov filmsko obložene tablete vsebujejo rdeči železov oksid in črni železov oksid (E172).

Zdravilo Uptravi 800 mikrogramov filmsko obložene tablete vsebujejo rumeni železov oksid in črni železov oksid (E172).

Zdravilo Uptravi 1.000 mikrogramov filmsko obložene tablete vsebujejo rdeči železov oksid in rumeni železov oksid (E172).

Zdravilo Uptravi 1.200 mikrogramov filmsko obložene tablete vsebujejo črni železov oksid in rdeči železov oksid (E172).

Zdravilo Uptravi 1.400 mikrogramov filmsko obložene tablete vsebujejo rumeni železov oksid (E172).

Zdravilo Uptravi 1.600 mikrogramov filmsko obložene tablete vsebujejo črni železov oksid, rdeči železov oksid in rumeni železov oksid (E172).

Izgled zdravila Uptravi in vsebina pakiranja

Zdravilo Uptravi 100 mikrogramov filmsko obložene tablete: Okrogle, svetlo rumene, filmsko obložene tablete premera 3,0 mm, z "1" vtisnjeno na eni strani.

Zdravilo Uptravi 200 mikrogramov filmsko obložene tablete: Okrogle, svetlo rumene, filmsko obložene tablete premera 7,3 mm, z "2" vtisnjeno na eni strani.

Zdravilo Uptravi 400 mikrogramov filmsko obložene tablete: Okrogle, rdeče, filmsko obložene tablete premera 7,3 mm, s "4" vtisnjeno na eni strani.

Zdravilo Uptravi 600 mikrogramov filmsko obložene tablete: Okrogle, svetlo vijolične, filmsko obložene tablete premera 7,3 mm, s "6" vtisnjeno na eni strani.

Zdravilo Uptravi 800 mikrogramov filmsko obložene tablete: Okrogle, zelene, filmsko obložene tablete premera 7,3 mm, z "8" vtisnjeno na eni strani.

Zdravilo Uptravi 1.000 mikrogramov filmsko obložene tablete: Okrogle, oranžne, filmsko obložene tablete premera 7,3 mm, z "10" vtisnjeno na eni strani.

Zdravilo Uptravi 1.200 mikrogramov filmsko obložene tablete: Okrogle, temno vijolične, filmsko obložene tablete premera 7,3 mm, z "12" vtisnjeno na eni strani.

Zdravilo Uptravi 1.400 mikrogramov filmsko obložene tablete: Okrogle, temno rumene, filmsko obložene tablete premera 7,3 mm, s "14" vtisnjeno na eni strani.

Zdravilo Uptravi 1.600 mikrogramov filmsko obložene tablete: Okrogle, rjave, filmsko obložene tablete premera 7,3 mm, s "16" vtisnjeno na eni strani.

Zdravilo Uptravi 100 mikrogramov filmsko obložene tablete so na voljo v plastenkah s 60 tabletami in 140 tabletami (pakiranje za povečevanje odmerka).

Zdravilo Uptravi 200 mikrogramov filmsko obložene tablete so na voljo v pretisnih omotih z 10 ali 60 tabletami in 60 ali 140 tabletami (pakiranja za povečevanje odmerka).

Zdravilo Uptravi 400 mikrogramov, 600 mikrogramov, 800 mikrogramov, 1.000 mikrogramov, 1.200 mikrogramov, 1.400 mikrogramov in 1.600 mikrogramov filmsko obložene tablete so na voljo v pretisnih omotih s 60 tabletami.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

NAVODILA ZA TITRIRANJE – TITRACIJSKO PAKIRANJE

1. stran

Uptravi 200-mikrogramov filmsko obložene tablete
seleksipag

Navodila za titriranje

Začetek zdravljenja z zdravilom Uptravi

Pred začetkom zdravljenja preberite priloženo navodilo za uporabo.
Zdravniku povejte, če se pojavijo neželeni učinki, saj lahko zdravnik priporoči prilagoditev
odmerka zdravila. Zdravniku povejte, če jemljete kakšna druga zdravila, saj lahko zdravnik
priporoči, da jemljete zdravilo Uptravi samo enkrat na dan.

2. stran

Kazalo

Kako naj jemljem zdravilo Uptravi?	4
Kako povečevati odmerek?	6
Kateri so koraki?	8
Kdaj zmanjšati odmerek?	10
Zmanjševanje odmerka.....	12

3. stran

Ko preidete na vzdrževalni odmerek	14
Če ste pozabili vzeti zdravilo Uptravi.....	16
Če prenehate jemati zdravilo Uptravi	17
Dnevnik titriranja	18

4. stran

Kako naj jemljem zdravilo Uptravi?

Zdravilo Uptravi se jemlje vsako jutro in vsak
večer za zdravljenje pljučne arterijske
hipertenzije, imenovane tudi PAH.

Začetni odmerek zdravila Uptravi je
200 mikrogramov **enkrat zjutraj in enkrat
zvečer**.

Zdravilo Uptravi prvič vzemite zvečer.
Vsak odmerek vzemite s kozarcem vode,
najbolje med obrokom.

5. stran

Zdravljenje z zdravilom Uptravi poteka v 2 fazah:

Titriranje

Prvih nekaj tednov boste sodelovali z
zdravnikom, ki bo določil primeren odmerek
zdravila Uptravi za vas. Vaš zdravnik bo morda
povečal začetni odmerek zdravila Uptravi.
Morda bo moral vaš zdravnik odmerek znižati.
Ta postopek se imenuje titriranje. Telesu
omogoča, da se počasi navaja na zdravilo.

Vzdrževanje

Ko zdravnik ugotovi, kateri odmerek je za vas
primeren, boste ta odmerek jemali redno. To se
imenuje vzdrževalni odmerek.

6. stran

Kako povečevati odmerek?

Začeli boste z 200-mikrogramskim odmerkom
zjutraj in zvečer, po pogovoru z zdravnikom ali
medicinsko sestro pa boste odmerek povečali za
en korak.

Prvi vnos povečanega odmerka naj bo zvečer.
Vsak korak traja približno 1 teden. Morda bo
trajalo več tednov, da boste našli odmerek, ki
vam ustreza.

7. stran

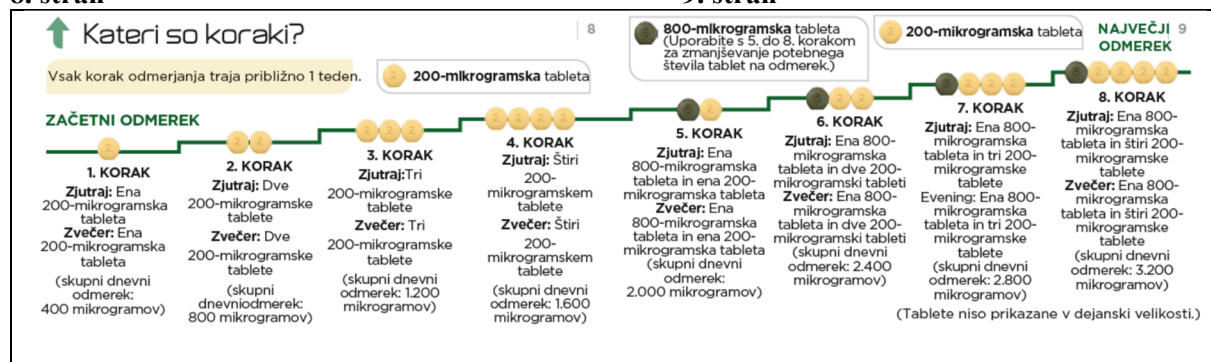
Bolniki s PAH se med seboj razlikujejo. **Na
koncu ne bodo imeli vsi enakega
vzdrževalnega odmerka.**

Nekaterim bolnikom zadošča 200 mikrogramov
zjutraj in zvečer kot vzdrževalni odmerek, drugi
pa dosežejo največji odmerek
1.600 mikrogramov zjutraj in zvečer.
Pri ostalih je vzdrževalni odmerek nekje vmes.
Pomembno je, da dosežete odmerek, ki je
najprimernejši za vaše zdravljenje.

Cilj je doseči odmerek, ki je najprimernejši za vaše zdravljenje.
To bo vaš vzdrževalni odmerek.

8. stran

9. stran



10. stran

11. stran

↓Kdaj zmanjšati odmerek?

Kot pri vseh zdravilih boste morda imeli neželene učinke pri povečevanju odmerka zdravila Uptravi.

Če imate neželene učinke, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Za lajšanje so na voljo zdravljenja.

Najpogostejši neželeni učinki (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov), ki se lahko pojavijo med jemanjem zdravila Uptravi so:

- glavobol • driska • navzea • bruhanje
• bolečine v čeljustih • bolečine v mišicah •
• bolečine v nogi • bolečine v sklepih • rdečina
obrazu

Za celoten seznam neželenih učinkov glejte navodilo za uporabo za več informacij.

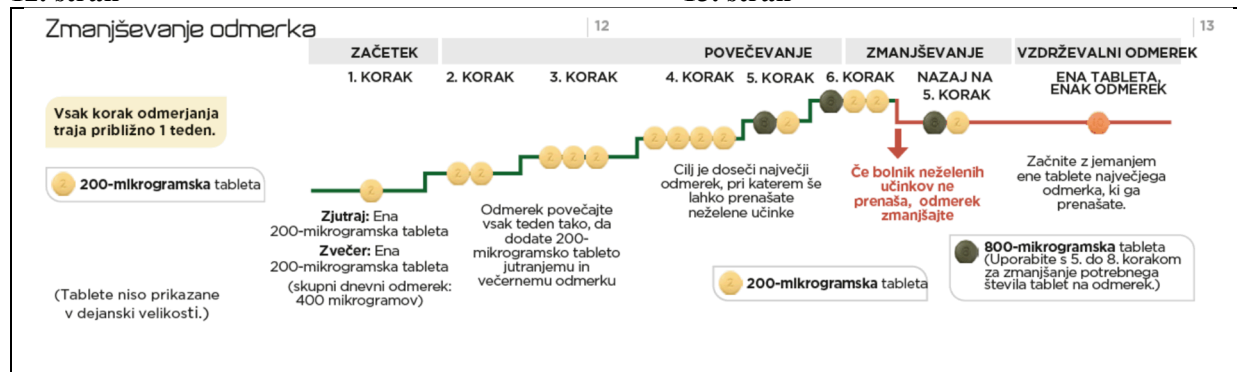
Če neželenih učinkov ne morete prenašati, četudi jih zdravnik ali medicinska sestra poskuša zdraviti, vam lahko priporočata zmanjšanje odmerka za en korak.

Če vam zdravnik ali medicinska sestra svetujeta, da zmanjšate odmerek za en korak, vzemite zjutraj in zvečer eno 200-mikrogramsko tableto manj.

Odmerek zmanjšajte šele, ko se posvetujete z zdravnikom ali medicinsko sestro za PAH. S postopkom zmanjšanja boste ugotoviti, kateri odmerek je za vas ustrezen. Ta odmerek se imenuje tudi vzdrževalni odmerek.

12. stran

13. stran



14. stran

Ko preidete na vzdrževalni odmerek

Največji odmerek, ki ga med titriranjem lahko prenašate, bo postal vaš **vzdrževalni odmerek**. Vaš vzdrževalni odmerek je odmerek, ki ga boste jemali redno. Vaš zdravnik ali medicinska sestra vam lahko kot vzdrževalni odmerek predpišeta **eno tableto** z ustrezno jakostjo.

Tako boste lahko zjutraj in zvečer vzeli le eno tableto namesto več tablet za en odmerek.

15. stran

Če je bil na primer največji odmerek, ki ste ga prenašali med titriranjem, 1.200 mikrogramov enkrat zjutraj in enkrat zvečer:



Sčasoma vam lahko zdravnik ali medicinska sestra vaš vzdrževalni odmerek prilagodi, kot je potrebno.

16. stran

Če ste pozabili vzeti zdravilo Uptravi

Če ste izpustili odmerek, ga vzemite takoj, ko se spomnite, in nato z jemanjem tablet nadaljujte kot običajno. Če bi naslednji odmerek običajno vzeli znotraj 6 ur, preskočite izpuščen odmerek in nato nadaljujte z jemanjem zdravila ob običajnem času.

Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

17. stran

Če prenehate jemati zdravilo Uptravi

Ne prenehajte jemati zdravila Uptravi, razen če vam to naroči zdravnik ali medicinska sestra. Če zaradi katerega koli razloga zdravila Uptravi ne vzamete več kot 3 zaporedne dni (če zamudite 6 odmerkov zaporedoma), **se takoj obrnite na svojega zdravnika ali medicinsko sestro za PAH, saj je treba vaš odmerek morda prilagoditi, da se preprečijo neželeni učinki.**

Vaš zdravnik ali medicinsko sestro vas lahko zdravita z manjšim odmerkom, ki ga postopoma povečujeta do prejšnjega vzdrževalnega odmerka.

18. stran

Dnevnik titriranja

Natančno preberite napotke v navodilu za uporabo.

Naslednje strani dnevnika vam bodo pomagale pri sledenju števila tablet, ki jih morate vzeti zjutraj in zvečer med titriranjem odmerka.

V dnevnik zabeležite število tablet, ki jih vzamete zjutraj in zvečer.

Vsak korak običajno traja približno 1 teden, razen če vam zdravnik ali medicinska sestra naroči drugače. Če trajajo vaši koraki titriranja odmerka dlje kot 1 teden, to beležite na dodatne strani v dnevniku.

19. stran

Ne pozabite na redne pogovore o svoji PAH z zdravnikom ali medicinsko sestro.

Zabeležite si navodila zdravnika ali medicinske sestre:

Telefon in e-pošta zdravnikove ordinacije:

Telefon farmacevta:

Za sledenje prvih tednov zdravljenja uporabite strani 20 do 27, ko uporabljate samo 200-mikrogramske tablete (koraki 1–4). Če so vam predpisali 200- in 800-mikrogramske tablete, uporabite strani 30 do 37 (koraki 5–8).	Opombe:
---	----------------

20. stran

št. TEDNA	V vsak dan zapišite v spodnja okenca koliko tablet ste vzeli zjutraj in zvečer. Z zdravnikom ali medicinsko sestro sem se pogovarjal/a dne DD/MM/YY.							20
1	Datum: _____							
Zjutraj	200 mikrogramov	0	#	#	#	#	#	
Zvečer	200 mikrogramov	#	#	#	#	#	#	
Zdravilo Uptravi prvič vzemite zvečer								

21. stran

št. TEDNA	V zgornji levi kot zabeležite število tednov zdravljenja. Vsak dan zapišite v spodnja okenca koliko tablet ste vzeli zjutraj in zvečer. Z zdravnikom ali medicinsko sestro sem se pogovarjal/a dne DD/MM/YY.							21
#	Datum: _____							
Zjutraj	200 mikrogramov	#	#	#	#	#	#	
Zvečer	200 mikrogramov	#	#	#	#	#	#	
Odmerek zdravila Uptravi prvič povečajte zvečer								

22. stran

št. TEDNA	V zgornji levi kot zabeležite število tednov zdravljenja. Vsak dan zapišite v spodnja okenca koliko tablet ste vzeli zjutraj in zvečer. Z zdravnikom ali medicinsko sestro sem se pogovarjal/a dne DD/MM/YY.							22
#	Datum: _____							
Zjutraj	200 mikrogramov	#	#	#	#	#	#	
Zvečer	200 mikrogramov	#	#	#	#	#	#	

23. stran

št. TEDNA	V zgornji levi kot zabeležite število tednov zdravljenja. Vsak dan zapišite v spodnja okenca koliko tablet ste vzeli zjutraj in zvečer. Z zdravnikom ali medicinsko sestro sem se pogovarjal/a dne DD/MM/YY.							23
#	Datum: _____							
Zjutraj	200 mikrogramov	#	#	#	#	#	#	
Zvečer	200 mikrogramov	#	#	#	#	#	#	
Preskočite na 28. stran, če vam zdravnik predpiše 800-mikrogramске tablete								

24. stran

št. TEDNA	V zgornji levi kot zabeležite število tednov zdravljenja. Vsak dan zapišite v spodnja okenca koliko tablet ste vzeli zjutraj in zvečer. Z zdravnikom ali medicinsko sestro sem se pogovarjal/a dne DD/MM/YY.							24
#	Datum: _____							
Zjutraj	200 mikrogramov	#	#	#	#	#	#	
Zvečer	200 mikrogramov	#	#	#	#	#	#	
Preskočite na 28. stran, če vam zdravnik predpiše 800-mikrogramске tablete								

25. stran

št. TEDNA	V zgornji levi kot zabeležite število tednov zdravljenja. Vsak dan zapišite v spodnja okenca koliko tablet ste vzeli zjutraj in zvečer. Z zdravnikom ali medicinsko sestro sem se pogovarjal/a dne DD/MM/YY.							25
#	Datum: _____							
Zjutraj	200 mikrogramov	#	#	#	#	#	#	
Zvečer	200 mikrogramov	#	#	#	#	#	#	
Preskočite na 28. stran, če vam zdravnik predpiše 800-mikrogramске tablete								

26. stran

št. TEDNA	V zgornji levi kot zabeležite število tednov zdravljenja. Vsak dan zapišite v spodnja okenca koliko tablet ste vzeli zjutraj in zvečer. Z zdravnikom ali medicinsko sestro sem se pogovarjal/a dne DD/MM/YY.							26
#	Datum: _____							
Zjutraj	200 mikrogramov	#	#	#	#	#	#	
Zvečer	200 mikrogramov	#	#	#	#	#	#	
Preskočite na 28. stran, če vam zdravnik predpiše 800-mikrogramске tablete								

27. stran

št. TEDNA	V zgornji levi kot zabeležite število tednov zdravljenja. Vsak dan zapišite v spodnja okenca koliko tablet ste vzeli zjutraj in zvečer. Z zdravnikom ali medicinsko sestro sem se pogovarjal/a dne DD/MM/YY.							27
#	Datum: _____							
Zjutraj	200 mikrogramov	#	#	#	#	#	#	
Zvečer	200 mikrogramov	#	#	#	#	#	#	
Preskočite na 28. stran, če vam zdravnik predpiše 800-mikrogramске tablete								

28. stran

Če vam zdravnik ali medicinska sestra poleg vaših 200-mikrogramskih tablet predpiše tudi 800-mikrogramске tablete, uporabite naslednje strani v dnevniku.

Na straneh dnevnika odključajte, da ste vsak dan vzeli eno 800-mikrogramsko tableto zjutraj in

29. stran

Ne pozabite na redne pogovore o svoji PAH z zdravnikom ali medicinsko sestro.

Zabeležite si navodila zdravnika ali medicinske sestre:

zvečer, vključno s predpisanim številom 200-mikrogramskih tablet. 200-mikrogramska tableta 800-mikrogramska tableta (Uporabite s 5. do 8. korakom za zmanjšanje potrebnega števila tablet na odmerke.)	Telefon ali e-pošta zdravnikove ordinacije: Telefon farmacevta: Opombe:
---	---

30. stran

31. stran

TEDEN # V zgornji levi kot zabeležite število tednov zdravljenja. Vsak dan zapišite v spodnja okenca koliko tablet ste vzeli zjutraj in zvečer. Z zdravnikom ali medicinski sestro sem se pogovarjal/a dne DD/MM/YY. 30 Datum: _____ <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="text-align: center;"></td> <td style="text-align: center;"></td> <td style="text-align: center;"></td> <td style="text-align: center;">#</td><td style="text-align: center;">#</td><td style="text-align: center;">#</td><td style="text-align: center;">#</td><td style="text-align: center;">#</td><td style="text-align: center;">#</td><td style="text-align: center;">#</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Zjutraj</td> <td style="text-align: center;">200 mikrogramov</td> <td style="text-align: center;">800 mikrogramov</td> <td style="text-align: center;">1</td><td style="text-align: center;">1</td><td style="text-align: center;">1</td><td style="text-align: center;">1</td><td style="text-align: center;">1</td><td style="text-align: center;">1</td><td style="text-align: center;">1</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"></td> <td style="text-align: center;"></td> <td style="text-align: center;"></td> <td style="text-align: center;">#</td><td style="text-align: center;">#</td><td style="text-align: center;">#</td><td style="text-align: center;">#</td><td style="text-align: center;">#</td><td style="text-align: center;">#</td><td style="text-align: center;">#</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Zvečer</td> <td style="text-align: center;">200 mikrogramov</td> <td style="text-align: center;">800 mikrogramov</td> <td style="text-align: center;">1</td><td style="text-align: center;">1</td><td style="text-align: center;">1</td><td style="text-align: center;">1</td><td style="text-align: center;">1</td><td style="text-align: center;">1</td><td style="text-align: center;">1</td> </tr> </table>				#	#	#	#	#	#	#	Zjutraj	200 mikrogramov	800 mikrogramov	1	1	1	1	1	1	1				#	#	#	#	#	#	#	Zvečer	200 mikrogramov	800 mikrogramov	1	1	1	1	1	1	1	TEDEN # V zgornji levi kot zabeležite število tednov zdravljenja. Vsak dan zapišite v spodnja okenca koliko tablet ste vzeli zjutraj in zvečer. Z zdravnikom ali medicinski sestro sem se pogovarjal/a dne DD/MM/YY. 31 Datum: _____ <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="text-align: center;"></td> <td style="text-align: center;"></td> <td style="text-align: center;"></td> <td style="text-align: center;">#</td><td style="text-align: center;">#</td><td style="text-align: center;">#</td><td style="text-align: center;">#</td><td style="text-align: center;">#</td><td style="text-align: center;">#</td><td style="text-align: center;">#</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Zjutraj</td> <td style="text-align: center;">200 mikrogramov</td> <td style="text-align: center;">800 mikrogramov</td> <td style="text-align: center;">1</td><td style="text-align: center;">1</td><td style="text-align: center;">1</td><td style="text-align: center;">1</td><td style="text-align: center;">1</td><td style="text-align: center;">1</td><td style="text-align: center;">1</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"></td> <td style="text-align: center;"></td> <td style="text-align: center;"></td> <td style="text-align: center;">#</td><td style="text-align: center;">#</td><td style="text-align: center;">#</td><td style="text-align: center;">#</td><td style="text-align: center;">#</td><td style="text-align: center;">#</td><td style="text-align: center;">#</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Zvečer</td> <td style="text-align: center;">200 mikrogramov</td> <td style="text-align: center;">800 mikrogramov</td> <td style="text-align: center;">1</td><td style="text-align: center;">1</td><td style="text-align: center;">1</td><td style="text-align: center;">1</td><td style="text-align: center;">1</td><td style="text-align: center;">1</td><td style="text-align: center;">1</td> </tr> </table>				#	#	#	#	#	#	#	Zjutraj	200 mikrogramov	800 mikrogramov	1	1	1	1	1	1	1				#	#	#	#	#	#	#	Zvečer	200 mikrogramov	800 mikrogramov	1	1	1	1	1	1	1
			#	#	#	#	#	#	#																																																																								
Zjutraj	200 mikrogramov	800 mikrogramov	1	1	1	1	1	1	1																																																																								
			#	#	#	#	#	#	#																																																																								
Zvečer	200 mikrogramov	800 mikrogramov	1	1	1	1	1	1	1																																																																								
			#	#	#	#	#	#	#																																																																								
Zjutraj	200 mikrogramov	800 mikrogramov	1	1	1	1	1	1	1																																																																								
			#	#	#	#	#	#	#																																																																								
Zvečer	200 mikrogramov	800 mikrogramov	1	1	1	1	1	1	1																																																																								

32. stran

33. stran

TEDEN # V zgornji levi kot zabeležite število tednov zdravljenja. Vsak dan zapišite v spodnja okenca koliko tablet ste vzeli zjutraj in zvečer. Z zdravnikom ali medicinski sestro sem se pogovarjal/a dne DD/MM/YY. 32 Datum: _____ <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="text-align: center;"></td> <td style="text-align: center;"></td> <td style="text-align: center;"></td> <td style="text-align: center;">#</td><td style="text-align: center;">#</td><td style="text-align: center;">#</td><td style="text-align: center;">#</td><td style="text-align: center;">#</td><td style="text-align: center;">#</td><td style="text-align: center;">#</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Zjutraj</td> <td style="text-align: center;">200 mikrogramov</td> <td style="text-align: center;">800 mikrogramov</td> <td style="text-align: center;">1</td><td style="text-align: center;">1</td><td style="text-align: center;">1</td><td style="text-align: center;">1</td><td style="text-align: center;">1</td><td style="text-align: center;">1</td><td style="text-align: center;">1</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"></td> <td style="text-align: center;"></td> <td style="text-align: center;"></td> <td style="text-align: center;">#</td><td style="text-align: center;">#</td><td style="text-align: center;">#</td><td style="text-align: center;">#</td><td style="text-align: center;">#</td><td style="text-align: center;">#</td><td style="text-align: center;">#</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Zvečer</td> <td style="text-align: center;">200 mikrogramov</td> <td style="text-align: center;">800 mikrogramov</td> <td style="text-align: center;">1</td><td style="text-align: center;">1</td><td style="text-align: center;">1</td><td style="text-align: center;">1</td><td style="text-align: center;">1</td><td style="text-align: center;">1</td><td style="text-align: center;">1</td> </tr> </table>				#	#	#	#	#	#	#	Zjutraj	200 mikrogramov	800 mikrogramov	1	1	1	1	1	1	1				#	#	#	#	#	#	#	Zvečer	200 mikrogramov	800 mikrogramov	1	1	1	1	1	1	1	TEDEN # V zgornji levi kot zabeležite število tednov zdravljenja. Vsak dan zapišite v spodnja okenca koliko tablet ste vzeli zjutraj in zvečer. Z zdravnikom ali medicinski sestro sem se pogovarjal/a dne DD/MM/YY. 33 Datum: _____ <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="text-align: center;"></td> <td style="text-align: center;"></td> <td style="text-align: center;"></td> <td style="text-align: center;">#</td><td style="text-align: center;">#</td><td style="text-align: center;">#</td><td style="text-align: center;">#</td><td style="text-align: center;">#</td><td style="text-align: center;">#</td><td style="text-align: center;">#</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Zjutraj</td> <td style="text-align: center;">200 mikrogramov</td> <td style="text-align: center;">800 mikrogramov</td> <td style="text-align: center;">1</td><td style="text-align: center;">1</td><td style="text-align: center;">1</td><td style="text-align: center;">1</td><td style="text-align: center;">1</td><td style="text-align: center;">1</td><td style="text-align: center;">1</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"></td> <td style="text-align: center;"></td> <td style="text-align: center;"></td> <td style="text-align: center;">#</td><td style="text-align: center;">#</td><td style="text-align: center;">#</td><td style="text-align: center;">#</td><td style="text-align: center;">#</td><td style="text-align: center;">#</td><td style="text-align: center;">#</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Zvečer</td> <td style="text-align: center;">200 mikrogramov</td> <td style="text-align: center;">800 mikrogramov</td> <td style="text-align: center;">1</td><td style="text-align: center;">1</td><td style="text-align: center;">1</td><td style="text-align: center;">1</td><td style="text-align: center;">1</td><td style="text-align: center;">1</td><td style="text-align: center;">1</td> </tr> </table>				#	#	#	#	#	#	#	Zjutraj	200 mikrogramov	800 mikrogramov	1	1	1	1	1	1	1				#	#	#	#	#	#	#	Zvečer	200 mikrogramov	800 mikrogramov	1	1	1	1	1	1	1
			#	#	#	#	#	#	#																																																																								
Zjutraj	200 mikrogramov	800 mikrogramov	1	1	1	1	1	1	1																																																																								
			#	#	#	#	#	#	#																																																																								
Zvečer	200 mikrogramov	800 mikrogramov	1	1	1	1	1	1	1																																																																								
			#	#	#	#	#	#	#																																																																								
Zjutraj	200 mikrogramov	800 mikrogramov	1	1	1	1	1	1	1																																																																								
			#	#	#	#	#	#	#																																																																								
Zvečer	200 mikrogramov	800 mikrogramov	1	1	1	1	1	1	1																																																																								

34. stran

35. stran

TEDEN # V zgornji levi kot zabeležite število tednov zdravljenja. Vsak dan zapišite v spodnja okenca koliko tablet ste vzeli zjutraj in zvečer. Z zdravnikom ali medicinski sestro sem se pogovarjal/a dne DD/MM/YY. 34 Datum: _____ <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="text-align: center;"></td> <td style="text-align: center;"></td> <td style="text-align: center;"></td> <td style="text-align: center;">#</td><td style="text-align: center;">#</td><td style="text-align: center;">#</td><td style="text-align: center;">#</td><td style="text-align: center;">#</td><td style="text-align: center;">#</td><td style="text-align: center;">#</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Zjutraj</td> <td style="text-align: center;">200 mikrogramov</td> <td style="text-align: center;">800 mikrogramov</td> <td style="text-align: center;">1</td><td style="text-align: center;">1</td><td style="text-align: center;">1</td><td style="text-align: center;">1</td><td style="text-align: center;">1</td><td style="text-align: center;">1</td><td style="text-align: center;">1</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"></td> <td style="text-align: center;"></td> <td style="text-align: center;"></td> <td style="text-align: center;">#</td><td style="text-align: center;">#</td><td style="text-align: center;">#</td><td style="text-align: center;">#</td><td style="text-align: center;">#</td><td style="text-align: center;">#</td><td style="text-align: center;">#</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Zvečer</td> <td style="text-align: center;">200 mikrogramov</td> <td style="text-align: center;">800 mikrogramov</td> <td style="text-align: center;">1</td><td style="text-align: center;">1</td><td style="text-align: center;">1</td><td style="text-align: center;">1</td><td style="text-align: center;">1</td><td style="text-align: center;">1</td><td style="text-align: center;">1</td> </tr> </table>				#	#	#	#	#	#	#	Zjutraj	200 mikrogramov	800 mikrogramov	1	1	1	1	1	1	1				#	#	#	#	#	#	#	Zvečer	200 mikrogramov	800 mikrogramov	1	1	1	1	1	1	1	TEDEN # V zgornji levi kot zabeležite število tednov zdravljenja. Vsak dan zapišite v spodnja okenca koliko tablet ste vzeli zjutraj in zvečer. Z zdravnikom ali medicinski sestro sem se pogovarjal/a dne DD/MM/YY. 35 Datum: _____ <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="text-align: center;"></td> <td style="text-align: center;"></td> <td style="text-align: center;"></td> <td style="text-align: center;">#</td><td style="text-align: center;">#</td><td style="text-align: center;">#</td><td style="text-align: center;">#</td><td style="text-align: center;">#</td><td style="text-align: center;">#</td><td style="text-align: center;">#</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Zjutraj</td> <td style="text-align: center;">200 mikrogramov</td> <td style="text-align: center;">800 mikrogramov</td> <td style="text-align: center;">1</td><td style="text-align: center;">1</td><td style="text-align: center;">1</td><td style="text-align: center;">1</td><td style="text-align: center;">1</td><td style="text-align: center;">1</td><td style="text-align: center;">1</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"></td> <td style="text-align: center;"></td> <td style="text-align: center;"></td> <td style="text-align: center;">#</td><td style="text-align: center;">#</td><td style="text-align: center;">#</td><td style="text-align: center;">#</td><td style="text-align: center;">#</td><td style="text-align: center;">#</td><td style="text-align: center;">#</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Zvečer</td> <td style="text-align: center;">200 mikrogramov</td> <td style="text-align: center;">800 mikrogramov</td> <td style="text-align: center;">1</td><td style="text-align: center;">1</td><td style="text-align: center;">1</td><td style="text-align: center;">1</td><td style="text-align: center;">1</td><td style="text-align: center;">1</td><td style="text-align: center;">1</td> </tr> </table>				#	#	#	#	#	#	#	Zjutraj	200 mikrogramov	800 mikrogramov	1	1	1	1	1	1	1				#	#	#	#	#	#	#	Zvečer	200 mikrogramov	800 mikrogramov	1	1	1	1	1	1	1
			#	#	#	#	#	#	#																																																																								
Zjutraj	200 mikrogramov	800 mikrogramov	1	1	1	1	1	1	1																																																																								
			#	#	#	#	#	#	#																																																																								
Zvečer	200 mikrogramov	800 mikrogramov	1	1	1	1	1	1	1																																																																								
			#	#	#	#	#	#	#																																																																								
Zjutraj	200 mikrogramov	800 mikrogramov	1	1	1	1	1	1	1																																																																								
			#	#	#	#	#	#	#																																																																								
Zvečer	200 mikrogramov	800 mikrogramov	1	1	1	1	1	1	1																																																																								

36. stran

V zgornji levi kot zabeležite število tednov zdravljenja. Vsak dan zapišite v spodnja polja okenca koliko tablet ste vzeli zjutraj in zvečer. Z zdravnikom ali medicinski sestro sem se pogovarjal/a dne DD/MM/YY.

Teden		Datum:						
Zjutraj	200 mikrogramov							
	800 mikrogramov	1	1	1	1	1	1	1
Zvečer	200 mikrogramov							
	800 mikrogramov	1	1	1	1	1	1	1

37. stran

V zgornji levi kot zabeležite število tednov zdravljenja. Vsak dan zapišite v spodnja okenska koliko tablet ste vzeli zjutraj in zvečer. Z zdravnikom ali medicinski sestro sem se pogovarjal/a dne DD/MM/YY.

Datum: _____

Zjutraj	200 mikrogramov	#	#	#	#	#	#
	800 mikrogramov	1	1	1	1	1	1
Zvečer	200 mikrogramov	#	#	#	#	#	#
	800 mikrogramov	1	1	1	1	1	1

38. stran

Opombe

39. stran

--	--

40. stran

--	--

NAVODILA ZA TITRIRANJE – TITRACIJSKO PAKIRANJE

1. stran

Uptravi 100-mikrogramov filmsko obložene tablete
seleksipag

Navodila za titriranje

Začetek zdravljenja z zdravilom Uptravi

Pred začetkom zdravljenja preberite priloženo navodilo za uporabo. Zdravniku povejte, če se pojavijo neželeni učinki, saj lahko zdravnik priporoči prilagoditev odmerka zdravila Uptravi.

2. stran

Kazalo

Kako naj jemljem zdravilo Uptravi?	4
Kako povečevati odmerek?	6
Kateri so koraki?	8
Kdaj zmanjšati odmerek?	10
Zmanjševanje odmerka.....	12

3. stran

Ko preidete na vzdrževalni odmerek	14
Če ste pozabili vzeti zdravilo Uptravi.....	16
Če prenehate jemati zdravilo Uptravi	17
Dnevnik titriranja	18

4. stran

Kako naj jemljem zdravilo Uptravi?

Zdravilo Uptravi se jemlje vsako jutro in vsak večer za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije, imenovane tudi PAH.

Začetni odmerek zdravila Uptravi je 100 mikrogramov **enkrat zjutraj in enkrat zvečer**.

Zdravilo Uptravi prvič vzemite zvečer. Vsak odmerek vzemite s kozarcem vode, najbolje med obrokom.

5. stran

Zdravljenje z zdravilom Uptravi poteka v 2 fazah:

Titriranje

Prvih nekaj tednov boste sodelovali z zdravnikom, ki bo določil primeren odmerek zdravila Uptravi za vas. Vaš zdravnik bo morda povečal začetni odmerek zdravila Uptravi. Morda bo moral vaš zdravnik odmerek znižati. Ta postopek se imenuje titriranje. Telesu omogoča, da se počasi navaja na zdravilo.

Vzdrževanje

Ko zdravnik ugotovi, kateri odmerek je za vas primeren, boste ta odmerek jemali redno. To se imenuje vzdrževalni odmerek.

Kako povečevati odmerek?

Začeli boste z 100-mikrogramskim odmerkom zjutraj in zvečer, po pogovoru z zdravnikom ali medicinsko sestro pa boste odmerek povečali za en korak.

Prvi vnos povečanega odmerka naj bo zvečer. Vsak korak traja približno 1 teden. Morda bo trajalo več tednov, da boste našli odmerek, ki vam ustreza.

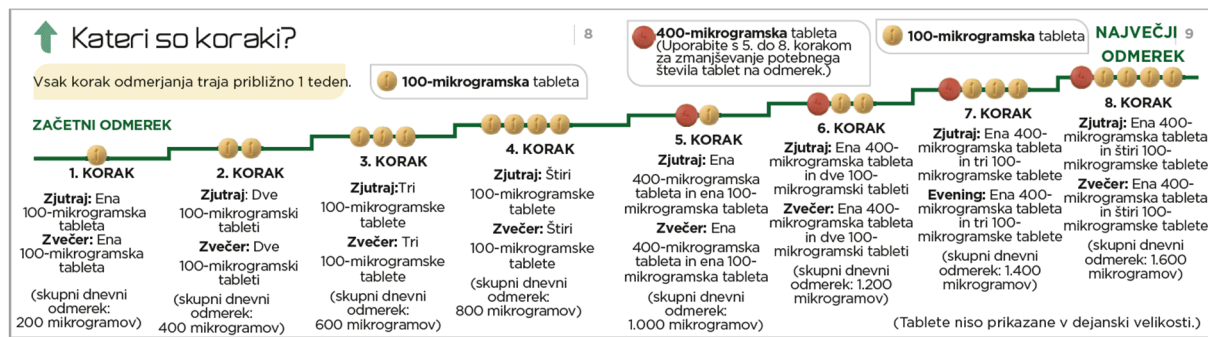
Cilj je doseči odmerek, ki je najprimernejši za vaše zdravljenje.

To bo vaš vzdrževalni odmerek.

Bolniki s PAH se med seboj razlikujejo. **Na koncu ne bodo imeli vsi enakega vzdrževalnega odmerka.**

Nekaterim bolnikom zadošča 100 mikrogramov zjutraj in zvečer kot vzdrževalni odmerek, drugi pa dosežejo največji odmerek 800 mikrogramov zjutraj in zvečer.

Pri ostalih je vzdrževalni odmerek nekje vmes. Pomembno je, da dosežete odmerek, ki je najprimernejši za vaše zdravljenje.

**↓Kdaj zmanjšati odmerek?**

Kot pri vseh zdravilih boste morda imeli neželene učinke pri povečevanju odmerka zdravila Uptravi.

Če imate neželene učinke, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Za lajšanje so na voljo zdravljenja.

Najpogostejši neželeni učinki (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov), ki se lahko pojavijo med jemanjem zdravila Uptravi, so:

- glavobol • driska • navzea • bruhanje
- bolečine v čeljustih • bolečine v mišicah • bolečine v nogi • bolečine v sklepih • rdečina obraza

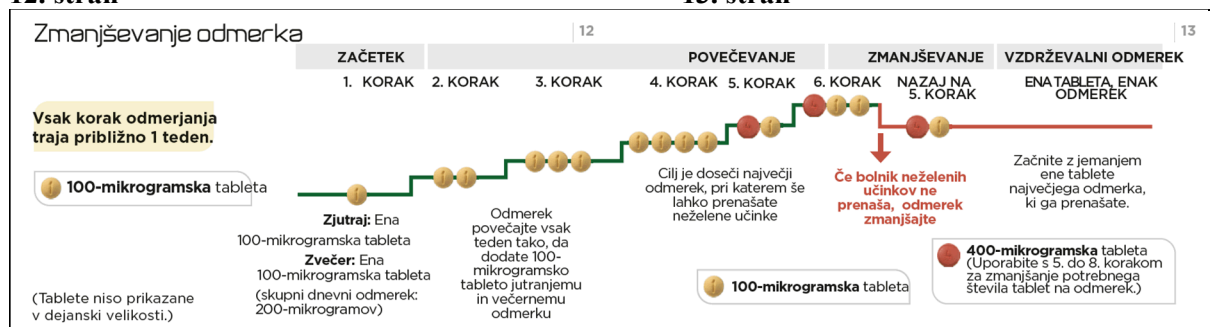
Za celoten seznam neželenih učinkov glejte navodilo za uporabo za več informacij.

Če neželenih učinkov ne morete prenašati, četudi jih zdravnik ali medicinska sestra poskuša zdraviti, vam lahko priporočata zmanjšanje odmerka za en korak.

Če vam zdravnik ali medicinska sestra svetujeta, da zmanjšate odmerek za en korak, vzemite zjutraj in zvečer eno 100-mikrogramsko tableto manj.

Odmerek zmanjšajte šele, ko se posvetujete z zdravnikom ali medicinsko sestro za PAH. S postopkom zmanjšanja boste ugotovili, kateri odmerek je za vas ustrezen. Ta odmerek se imenuje tudi vzdrževalni odmerek.

12. stran



13. stran

14. stran

Ko preidete na vzdrževalni odmerek

Največji odmerek, ki ga med titriranjem lahko prenašate, bo postal vaš **vzdrževalni odmerek**. Vaš vzdrževalni odmerek je odmerek, ki ga boste jemali redno. Vaš zdravnik ali medicinska sestra vam lahko kot vzdrževalni odmerek predpišeta **eno ali več tablet** ustreznih jakosti.

Tako boste lahko zjutraj in zvečer vzeli le eno tableto za en odmerek.

15. stran

Če je bil na primer največji odmerek, ki ste ga prenašali med titriranjem, 600 mikrogramov enkrat zjutraj in enkrat zvečer:



Sčasoma vam lahko zdravnik ali medicinska sestra vaš vzdrževalni odmerek prilagodita, kot je potrebno.

16. stran

Če ste pozabili vzeti zdravilo Uptravi

Če ste izpustili odmerek, ga vzemite takoj, ko se spomnite, in nato z jemanjem tablet nadaljujte kot običajno. Če bi naslednji odmerek običajno vzeli znotraj 6 ur, preskočite izpuščen odmerek in nato nadaljujte z jemanjem zdravila ob običajnem času.

Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

17. stran

Če prenehate jemati zdravilo Uptravi

Ne prenehajte jemati zdravila Uptravi, razen če vam to naroči zdravnik ali medicinska sestra. Če zaradi katerega koli razloga zdravila Uptravi ne vzamete več kot 3 zaporedne dni (če zamudite 6 odmerkov zaporedoma), **se takoj obrnite na svojega zdravnika ali medicinsko sestro za PAH**, saj je treba vaš odmerek morda prilagoditi, da se preprečijo neželeni učinki.

Vaš zdravnik ali medicinska sestra vas lahko zdravita z manjšim odmerkom, ki ga postopoma povečujeta do prejšnjega vzdrževalnega odmerka.

18. stran

Dnevnik titriranja**Natančno preberite napotke v navodilu za uporabo.**

Naslednje strani dnevnika vam bodo pomagale pri sledenju števila tablet, ki jih morate vzeti zjutraj in zvečer med titriranjem odmerka.

V dnevnik zabeležite število tablet, ki jih vzamete zjutraj in zvečer.

Vsak korak običajno traja približno 1 teden, razen če vam zdravnik ali medicinska sestra naročita drugače. Če trajajo vaši koraki titriranja odmerka dlje kot 1 teden, to beležite na dodatne strani v dnevniku.



Za sledenje prvih tednov zdravljenja uporabite strani 20 do 27, ko uporabljate samo 100-mikrogramske tablete (koraki 1–4).



Če so vam predpisali 100- in 400-mikrogramske tablete, uporabite strani 30 do 37 (koraki 5–8).

19. stran

Ne pozabite na redne pogovore o svoji PAH z zdravnikom ali medicinsko sestro.

Zabeležite si navodila zdravnika ali medicinske sestre:

Telefon in e-pošta zdravnikove ordinacije:

Telefon farmacevta:

Opombe:

20. stran

št. TEDNA	Vsak dan zapišite v spodnja okenska koliko tablet ste vzeli zjutraj in zvečer. Z zdravnikom ali medicinsko sestro sem se pogovarjal/a dne DD/MM/YY.							20
1	Datum: _____							
Zjutraj	100 mikrogramov	0	#	#	#	#	#	
Zvečer	100 mikrogramov	#	#	#	#	#	#	
Zdravilo Upravi prvič vzemite zvečer								

21. stran

št. TEDNA	V zgornji levi kot zabeležite število tednov zdravljenja. Vsak dan zapišite v spodnja okenska koliko tablet ste vzeli zjutraj in zvečer. Z zdravnikom ali medicinsko sestro sem se pogovarjal/a dne DD/MM/YY.							21
#	Datum: _____							
Zjutraj	100 mikrogramov	#	#	#	#	#	#	
Zvečer	100 mikrogramov	#	#	#	#	#	#	
Odmerek zdravila Upravi prvič povečajte zvečer								

22. stran

št. TEDNA	V zgornji levi kot zabeležite število tednov zdravljenja. Vsak dan zapišite v spodnja okenska koliko tablet ste vzeli zjutraj in zvečer. Z zdravnikom ali medicinsko sestro sem se pogovarjal/a dne DD/MM/YY.							22
#	Datum: _____							
Zjutraj	100 mikrogramov	#	#	#	#	#	#	
Zvečer	100 mikrogramov	#	#	#	#	#	#	

23. stran

št. TEDNA	V zgornji levi kot zabeležite število tednov zdravljenja. Vsak dan zapišite v spodnja okenska koliko tablet ste vzeli zjutraj in zvečer. Z zdravnikom ali medicinsko sestro sem se pogovarjal/a dne DD/MM/YY.							23
#	Datum: _____							
Zjutraj	100 mikrogramov	#	#	#	#	#	#	
Zvečer	100 mikrogramov	#	#	#	#	#	#	
Preskočite na 28. stran, če vam zdravnik predpiše 400-mikrogramske tablete								

24. stran

ŠT. TEDNA	V zgornji levi kot zabeležite število tednov zdravljenja. Vsak dan zapišite v spodnja okenca koliko tablet ste vzeli jutraj in zvečer. Z zdravnikom ali medicinsko sestro sem se pogovarjal/a dne DD/MM/YY.							24
Datum:								
Zjutraj	100 mikrogramov	#	#	#	#	#	#	
Zvečer	100 mikrogramov	#	#	#	#	#	#	
Preskočite na stran 28, če vam zdravnik predpiše 400-mikrogramske tablete								

25. stran

ŠT. TEDNA	V zgornji levi kot zabeležite število tednov zdravljenja. Vsak dan zapišite v spodnja okenca koliko tablet ste vzeli jutraj in zvečer. Z zdravnikom ali medicinsko sestro sem se pogovarjal/a dne DD/MM/YY.							25
Datum:								
Zjutraj	100 mikrogramov	#	#	#	#	#	#	
Zvečer	100 mikrogramov	#	#	#	#	#	#	
Preskočite na stran 28, če vam zdravnik predpiše 400-mikrogramske tablete								

26. stran

ŠT. TEDNA	V zgornji levi kot zabeležite število tednov zdravljenja. Vsak dan zapišite v spodnja okenca koliko tablet ste vzeli jutraj in zvečer. Z zdravnikom ali medicinsko sestro sem se pogovarjal/a dne DD/MM/YY.							26
Datum:								
Zjutraj	100 mikrogramov	#	#	#	#	#	#	
Zvečer	100 mikrogramov	#	#	#	#	#	#	
Preskočite na stran 28, če vam zdravnik predpiše 400-mikrogramske tablete								

27. stran

ŠT. TEDNA	V zgornji levi kot zabeležite število tednov zdravljenja. Vsak dan zapišite v spodnja okenca koliko tablet ste vzeli jutraj in zvečer. Z zdravnikom ali medicinsko sestro sem se pogovarjal/a dne DD/MM/YY.							27
Datum:								
Zjutraj	100 mikrogramov	#	#	#	#	#	#	
Zvečer	100 mikrogramov	#	#	#	#	#	#	
Preskočite na stran 28, če vam zdravnik predpiše 400-mikrogramske tablete								

28. stran

Če vam zdravnik ali medicinska sestra poleg vaših 100-mikrogramskih tablet predpiše tudi 400-mikrogramske tablete, uporabite naslednje strani v dnevniku.

Na straneh dnevnika odključajte, da ste vsak dan vzeli **eno** 400-mikrogramsko tableto zjutraj in zvečer, vključno s predpisanim številom 100-mikrogramskih tablet.

-  **100-mikrogramska tableta**
-  **400-mikrogramska tableta**
(Uporabite s 5. do 8. korakom za zmanjšanje potrebnega števila tablet na odmerek.)

29. stran

Ne pozabite na redne pogovore o svoji PAH z zdravnikom ali medicinsko sestro.

Zabeležite si navodila zdravnika ali medicinske sestre:

Telefon ali e-pošta zdravnikove ordinacije:

Telefon farmacevta:

Opombe:

30. stran

TEDEN	V zgornji levi kot zabeležite število tednov zdravljenja. Vsak dan zapišite v spodnja okenca koliko tablet ste vzeli jutraj in zvečer. Z zdravnikom ali medicinsko sestro sem se pogovarjal/a dne DD/MM/YY.							30
Datum:								
Zjutraj	100 mikrogramov	#	#	#	#	#	#	
	400 mikrogramov	1	1	1	1	1	1	
Zvečer	100 mikrogramov	#	#	#	#	#	#	
	400 mikrogramov	1	1	1	1	1	1	

31. stran

TEDEN	V zgornji levi kot zabeležite število tednov zdravljenja. Vsak dan zapišite v spodnja okenca koliko tablet ste vzeli jutraj in zvečer. Z zdravnikom ali medicinsko sestro sem se pogovarjal/a dne DD/MM/YY.							31
Datum:								
Zjutraj	100 mikrogramov	#	#	#	#	#	#	
	400 mikrogramov	1	1	1	1	1	1	
Zvečer	100 mikrogramov	#	#	#	#	#	#	
	400 mikrogramov	1	1	1	1	1	1	

32. stran

TEDEN	V zgornji levi kot zabeležite število tednov zdravljenja. Vsak dan zapišite v spodnja okenca koliko tablet ste vzeli jutraj in zvečer. Z zdravnikom ali medicinski sestro sem se pogovarjal/a dne DD/MM/YY.							32							
#	Datum: _____							#							
Zjutraj	100 mikrogramov	#	#	#	#	#	#	400 mikrogramov	1	1	1	1	1	1	1
Zvečer	100 mikrogramov	#	#	#	#	#	#	400 mikrogramov	1	1	1	1	1	1	1

33. stran

TEDEN	V zgornji levi kot zabeležite število tednov zdravljenja. Vsak dan zapišite v spodnja okenca koliko tablet ste vzeli jutraj in zvečer. Z zdravnikom ali medicinski sestro sem se pogovarjal/a dne DD/MM/YY.							33							
#	Datum: _____							#							
Zjutraj	100 mikrogramov	#	#	#	#	#	#	400 mikrogramov	1	1	1	1	1	1	1
Zvečer	100 mikrogramov	#	#	#	#	#	#	400 mikrogramov	1	1	1	1	1	1	1

34. stran

TEDEN	V zgornji levi kot zabeležite število tednov zdravljenja. Vsak dan zapišite v spodnja okenca koliko tablet ste vzeli jutraj in zvečer. Z zdravnikom ali medicinski sestro sem se pogovarjal/a dne DD/MM/YY.							34							
#	Datum: _____							#							
Zjutraj	100 mikrogramov	#	#	#	#	#	#	400 mikrogramov	1	1	1	1	1	1	1
Zvečer	100 mikrogramov	#	#	#	#	#	#	400 mikrogramov	1	1	1	1	1	1	1

35. stran

TEDEN	V zgornji levi kot zabeležite število tednov zdravljenja. Vsak dan zapišite v spodnja okenca koliko tablet ste vzeli jutraj in zvečer. Z zdravnikom ali medicinski sestro sem se pogovarjal/a dne DD/MM/YY.							35							
#	Datum: _____							#							
Zjutraj	100 mikrogramov	#	#	#	#	#	#	400 mikrogramov	1	1	1	1	1	1	1
Zvečer	100 mikrogramov	#	#	#	#	#	#	400 mikrogramov	1	1	1	1	1	1	1

36. stran

TEDEN	V zgornji levi kot zabeležite število tednov zdravljenja. Vsak dan zapišite v spodnja okenca koliko tablet ste vzeli jutraj in zvečer. Z zdravnikom ali medicinski sestro sem se pogovarjal/a dne DD/MM/YY.							36							
#	Datum: _____							#							
Zjutraj	100 mikrogramov	#	#	#	#	#	#	400 mikrogramov	1	1	1	1	1	1	1
Zvečer	100 mikrogramov	#	#	#	#	#	#	400 mikrogramov	1	1	1	1	1	1	1

37. stran

TEDEN	V zgornji levi kot zabeležite število tednov zdravljenja. Vsak dan zapišite v spodnja okenca koliko tablet ste vzeli jutraj in zvečer. Z zdravnikom ali medicinski sestro sem se pogovarjal/a dne DD/MM/YY.							37							
#	Datum: _____							#							
Zjutraj	100 mikrogramov	#	#	#	#	#	#	400 mikrogramov	1	1	1	1	1	1	1
Zvečer	100 mikrogramov	#	#	#	#	#	#	400 mikrogramov	1	1	1	1	1	1	1

38. stran

Opombe	
--------	--

39. stran

40. stran

--	--