

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Urtravi 100 микрограма филмирани таблетки
Urtravi 200 микрограма филмирани таблетки
Urtravi 400 микрограма филмирани таблетки
Urtravi 600 микрограма филмирани таблетки
Urtravi 800 микрограма филмирани таблетки
Urtravi 1 000 микрограма филмирани таблетки
Urtravi 1 200 микрограма филмирани таблетки
Urtravi 1 400 микрограма филмирани таблетки
Urtravi 1 600 микрограма филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Urtravi 100 микрограма филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 100 микрограма селексипаг (selexipag).

Urtravi 200 микрограма филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 200 микрограма селексипаг (selexipag).

Urtravi 400 микрограма филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 400 микрограма селексипаг (selexipag).

Urtravi 600 микрограма филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 600 микрограма селексипаг (selexipag).

Urtravi 800 микрограма филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 800 микрограма селексипаг (selexipag).

Urtravi 1 000 микрограма филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 1 000 микрограма селексипаг (selexipag).

Urtravi 1 200 микрограма филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 1 200 микрограма селексипаг (selexipag).

Urtravi 1 400 микрограма филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 1 400 микрограма селексипаг (selexipag).

Urtravi 1 600 микрограма филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 1 600 микрограма селексипаг (selexipag).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Urtravi 100 микрограма филмирани таблетки

Кръгли, бледожълти, филмирани таблетки с диаметър 3,0 mm и вдлъбнато релефно означение „1” от едната страна.

Urtravi 200 микрограма филмирани таблетки

Кръгли, бледожълти, филмирани таблетки с диаметър 7,3 mm и вдлъбнато релефно означение „2” от едната страна.

Urtravi 400 микрограма филмирани таблетки

Кръгли, червени, филмирани таблетки с диаметър 7,3 mm и вдлъбнато релефно означение „4” от едната страна.

Urtravi 600 микрограма филмирани таблетки

Кръгли, бледолилави, филмирани таблетки с диаметър 7,3 mm и вдлъбнато релефно означение „6” от едната страна.

Urtravi 800 микрограма филмирани таблетки

Кръгли, зелени, филмирани таблетки с диаметър 7,3 mm и вдлъбнато релефно означение „8” от едната страна.

Urtravi 1 000 микрограма филмирани таблетки

Кръгли, оранжеви, филмирани таблетки с диаметър 7,3 mm и вдлъбнато релефно означение „10” от едната страна.

Urtravi 1 200 микрограма филмирани таблетки

Кръгли, тъмнолилави, филмирани таблетки с диаметър 7,3 mm и вдлъбнато релефно означение „12” от едната страна.

Urtravi 1 400 микрограма филмирани таблетки

Кръгли, тъмножълти, филмирани таблетки с диаметър 7,3 mm и вдлъбнато релефно означение „14” от едната страна.

Urtravi 1 600 микрограма филмирани таблетки

Кръгли, кафяви, филмирани таблетки с диаметър 7,3 mm и вдлъбнато релефно означение „16” от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Urtravi е показан за дългосрочно лечение на белодробна артериална хипертония (БАХ) при възрастни пациенти с функционален клас (ФК) II–III по СЗО като комбинирана терапия при пациенти, при които не се постига адекватен контрол с антагонист на ендотелиновите рецептори (ERA) и/или инхибитор на фосфодиестераза тип 5 (PDE-5), или като монотерапия при пациенти, които не са кандидати за тези терапии.

Ефикасността е била доказана в популация с БАХ, включително идиопатична и наследствена БАХ, БАХ, свързана със заболявания на съединителната тъкан, и БАХ, свързана с коригирано, неусложнено, вродено сърдечно заболяване (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да се започва и мониторира само от лекар с опит в лечението на БАХ.

Дозировка

Индивидуализирано титриране на дозата

При всеки пациент дозата трябва да бъде титрирана до най-високата индивидуално поносима доза, която може да е в диапазон от 200 микрограма, прилагани два пъти дневно, до 1 600 микрограма, прилагани два пъти дневно (индивидуализирана поддържаща доза).

Препоръчителната начална доза е 200 микрограма, прилагани два пъти дневно, приблизително на 12 часа. Дозата се повишава на стъпки по 200 микрограма, прилагани два пъти дневно, обикновено на интервали от една седмица. В началото на лечението и при всяка стъпка на възходящо титриране е препоръчително първата доза да се приема вечер. По време на титрирането на дозата могат да възникнат някои нежелани реакции, отразяващи механизма на действие на селекспаг (като главоболие, диария, гадене и повръщане, болка в челюстта, миалгия, болка в крайник, артралгия и зачервяване). Те обикновено са преходни или могат да се овладеят със симптоматично лечение (вж. точка 4.8). Ако даден пациент, обаче, достигне доза, която не може да понася, тя трябва да бъде намалена до предходното дозово ниво.

При пациенти, при които възходящото титриране е било ограничено по причини, различни от нежелани реакции, отразяващи механизма на действие на селекспаг, може да се обмисли втори опит за продължаване на титрирането до най-високата индивидуално поносима доза до максимална доза от 1 600 микрограма два пъти дневно.

Индивидуализирана поддържаща доза

Трябва да се поддържа най-високата поносима доза, достигната по време на титрирането на дозата. Ако с времето терапията при определена доза се понася по-лошо, трябва да се обмисли симптоматично лечение и/или намаляване на дозата до следващата по-ниска доза.

Прекъсване и прекратяване на приема

Ако бъде пропусната доза, тя трябва да се приеме колкото е възможно по-скоро. Пропуснатата доза не трябва да се приема, ако следващата доза по схема е в рамките на приблизително 6 часа.

Ако се пропусне лечение за 3 или повече дни, Urtravi трябва да се започне отново при по-ниска доза и след това да се титрира възходящо.

Има ограничен опит с рязко прекратяване на приема на селекспаг при пациенти с БАХ. Не са наблюдавани данни за остър ребаунд.

Въпреки това, ако се вземе решение за спиране на Urtravi, това трябва да се извърши постепенно, докато се въвежда алтернативна терапия.

Корекция на дозата при съпътстващо приложение на умерени инхибитори на CYP2C8

Когато се прилага заедно с умерени инхибитори на CYP2C8 (напр. клопидогрел, деферазирокс и терифлуномид), общата дневна доза Urtravi трябва да се намали наполовина, като се прилага половината на всяка доза два пъти дневно. За постигане на половината от дневната доза, като алтернатива, може да се продължи с честотата на прилагане на Urtravi веднъж дневно при пациенти, които вече са добре контролирани при схема на прилагане веднъж дневно, или може да се приложи при пациенти, за които не е налична лекарствена форма с количество на активното вещество, подходяща за поддържаща схема на прилагане два пъти дневно с половин доза. Ако лечението не се понася в дадена доза, може да се обмисли симптоматично лечение

и/или намаляване на дозата до следващата по-ниска доза. Когато едновременното приложение на умерен инхибитор на СYP2C8 се спре, общата дневна доза на Upravi трябва да се увеличи, ако е приложимо. Максималната доза 1 600 микрограма два пъти дневно не трябва да се надхвърля (вж. точка 4.5).

Специални популации

Старческа възраст (≥ 65 години)

Не се налага коригиране на схемата на прилагане при пациенти в старческа възраст (вж. точка 5.2). Има ограничен клиничен опит при пациенти на възраст над 75 години, по тази причина Upravi трябва да се използва с внимание в тази популация (вж. точка 4.4).

Чернодробно увреждане

Селексипаг не трябва да се прилага при пациенти с тежко чернодробно увреждане (Child-Pugh клас C; вж. точка 4.4). При пациенти с умерено чернодробно увреждане (Child-Pugh клас B), началната доза на лечението трябва да бъде 100 микрограма два пъти дневно, и тя да се повишава на седмични интервали на стъпки по 100 микрограма два пъти дневно, докато възникнат нежелани реакции, отразяващи механизма на действие на селексипаг, които не могат да бъдат понасяни или овладени медикаментозно. При тези пациенти максималната доза е 800 микрограма два пъти дневно. За постигане на половината от дневната доза, като алтернатива, може да се продължи с честота на прилагане на Upravi веднъж дневно при пациенти, които вече са добре контролирани при схема на прилагане веднъж дневно, или може да се приложи при пациенти, за които не е налична лекарствена форма с количество на активното вещество, подходяща за поддържаща схема на прилагане два пъти дневно с половин доза. Не се налага коригиране на схемата на прилагане при пациенти с леко чернодробно увреждане (Child-Pugh клас A).

Бъбречно увреждане

Не се налага коригиране на схемата на прилагане при пациенти с леко или умерено бъбречно увреждане. Не се налага промяна на началната доза при пациенти с тежко бъбречно увреждане (изчислена скорост на гломерулна филтрация [eGFR] < 30 ml/min/1,73 m²); при тези пациенти титрирането на дозата трябва да става с повишено внимание (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на селексипаг при деца на възраст 0 до по-малко от 18 години все още не са установени. Липсват данни. Приложение на селексипаг не се препоръчва в педиатричната популация. Проучванията при животни са показали повишен риск от инвагинация, но клиничното значение на тези находки не е известно (вж. точка 5.3).

Начин на приложение

За перорално приложение.

Филмираните таблетки трябва да се приемат перорално сутрин и вечер. За да се подобри поносимостта, препоръчително е Upravi да се приема с храна и, в началото на всяка фаза на възходящо титриране, първата повишена доза да се приема вечер.

Филмираните таблетки трябва да се поглъщат с вода. Таблетките не трябва да се разделят или разтрошават, защото обвивката им предпазва активното вещество от светлина.

Пациентите, които са с лошо зрение или са слепи, трябва да бъдат инструктирани да бъдат подпомагани от друго лице при приема на Upravi по време на периода на титриране.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1

- Тежка исхемична болест на сърцето или нестабилна стенокардия
- Инфаркт на миокарда в рамките на последните 6 месеца
- Декомпенсирана сърдечна недостатъчност, ако не е под стриктно медицинско наблюдение
- Тежки аритмии
- Мозъчно-съдови събития (напр. транзиторна исхемична атака, инсулт) в рамките на последните 3 месеца
- Вродени или придобити клапни дефекти с клинично значими нарушения на миокардната функция, които не са свързани с белодробна хипертония
- Съпътстващо приложение на силни инхибитори на CYP2C8 (напр. гемфиброзил; вж. точка 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Хипотония

Селексипаг има вазодилатиращи свойства, които могат да доведат до понижаване на кръвното налягане. Преди предписване на Uptravi, лекарите трябва внимателно да преценят дали пациентите с определени придружаващи заболявания биха могли да получат нежелани реакции вследствие на вазодилатиращите ефекти (напр. пациенти на антихипертензивна терапия или с хипотония в покой, хиповолемия, тежка обструкция на изхода на лявата камера или автономна дисфункция) (вж. точка 4.8).

Хипертиреозидизъм

При прием на Uptravi е наблюдаван хипертиреозидизъм. При наличие на признаци или симптоми на хипертиреозидизъм е препоръчително да се направят изследвания на тиреоидната функция, според клиничните показания (вж. точка 4.8).

Белодробна венооклузивна болест

Случаи на белодробен оток са съобщавани при използване на вазодилататори (главно простациклини) при пациенти с белодробна венооклузивна болест. Следователно, ако при прилагане на Uptravi при пациенти с БАХ възникнат симптоми на белодробен оток, трябва да се прецени вероятността за наличие на белодробна венооклузивна болест. Ако това се потвърди, лечението следва да се прекрати.

Старческа възраст (> 65 години)

Има ограничен клиничен опит със селексипаг при пациенти на възраст над 75 години, по тази причина Uptravi трябва да се използва с повишено внимание в тази популация (вж. точка 4.2).

Чернодробно увреждане

Липсва клиничен опит със селексипаг при пациенти с тежко чернодробно увреждане (Child-Pugh клас C), поради това лечението не трябва да се прилага при тези пациенти. Експозицията на селексипаг и активния му метаболит е повишена при пациенти с умерено чернодробно увреждане (Child-Pugh клас B; вж. точка 5.2). При пациенти с умерено чернодробно увреждане общата дневна доза на Uptravi трябва да се намали (вж. точка 4.2).

Бъбречно увреждане

При пациенти с тежко бъбречно увреждане ($eGFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), титрирането на дозата трябва да става с повишено внимание. Липсва опит с Uptravi при пациенти, подложени на диализа (вж. точка 5.2), по тази причина Uptravi не трябва да се използва при тези пациенти.

Жени с детероден потенциал

Жените с детороден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция, докато приемат селексипаг (вж. точка 4.6).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ефект на други лекарствени продукти върху селексипаг

Селексипаг се хидролизира до активния си метаболит чрез карбоксилестерази (вж. точка 5.2). Селексипаг и активният му метаболит се подлагат на оксидативен метаболизъм главно чрез CYP2C8 и в по-малка степен чрез CYP3A4. Глюкуронирането на активния метаболит се катализира от UGT1A3 и UGT2B7. Селексипаг и активният му метаболит са субстрати на OATP1B1 и OATP1B3. Селексипаг е слаб субстрат на ефлуксната помпа P-gp. Активният метаболит е слаб субстрат на протеина за резистентност на рак на гърдата (BCRP).

Фармакокинетиката на селексипаг и активния му метаболит не се повлияват от варфарин.

Инхибитори на CYP2C8

При наличие на 600 mg гемфиброзил два пъти дневно, силен инхибитор на CYP2C8, експозицията на селексипаг се повишава приблизително 2 пъти, докато експозицията на активния метаболит, който допринася главно за ефикасността, се повишава приблизително 11 пъти. Съпътстващото приложение на Uptravi със силни инхибитори на CYP2C8 (напр. гемфиброзил) е противопоказано (вж. точка 4.3).

Съпътстващото приложение на Uptravi с клопидогрел (натоварваща доза 300 mg или поддържаща доза 75 mg веднъж дневно), умерен инхибитор на CYP2C8, не оказва съществен ефект върху експозицията на селексипаг, но увеличава експозицията на активния метаболит около 2,2 и 2,7 пъти съответно след натоварващата и след поддържащата доза. Общата дневна доза на Uptravi трябва да се намали чрез понижаване на всяка доза наполовина, когато се прилага заедно с умерени инхибитори на CYP2C8 (напр. клопидогрел, деферазирокс, терифлуномид). За постигане на половината от дневната доза, като алтернатива, може да се продължи с честота на прилагане на Uptravi веднъж дневно при пациенти, които вече са добре контролирани при схема на прилагане веднъж дневно, или може да се приложи при пациенти, за които не е налична лекарствена форма с количество на активното вещество подходяща за поддържаща схема на прилагане два пъти дневно с половин доза. Когато едновременното приложение на умерен инхибитор на CYP2C8 се спре, общата дневна доза на Uptravi трябва да се увеличи, ако е приложимо. Не трябва да се надхвърля максималната доза 1 600 микрограма два пъти дневно (вж. точка 4.2).

Индуктори на CYP2C8

При наличие на 600 mg рифампицин един път дневно, индуктор на CYP2C8 (и UGT ензими) експозицията на селексипаг не се променя, докато експозицията на активния метаболит намалява наполовина. Може да е необходимо коригиране на дозата при съпътстващо приложение на индуктори на CYP2C8 (напр. рифампицин, карбамазепин, фенитоин).

Инхибитори на UGT1A3 и UGT2B7

Ефектът на силни инхибитори на UGT1A3 и UGT2B7 (валпроева киселина, пробенецид и флуконазол) върху експозицията на селексипаг и активния му метаболит не е проучен. Необходимо е повишено внимание при приложение на тези лекарствени продукти едновременно с Uptravi. Потенциално фармакокинетично взаимодействие със силни инхибитори на UGT1A3 и UGT2B7 не може да се изключи.

Инхибитори и индуктори на CYP3A4

При наличие на 400 mg/100 mg лопинавир/ритонавир два пъти дневно, силен инхибитор на CYP3A4, експозицията на селексипаг се е повишила приблизително 2-кратно, докато експозицията на активния метаболит на селексипаг не се е променила. Като се има предвид 37 пъти по-високата активност на активния метаболит, този ефект не е клинично значим. Тъй

като силен инхибитор на CYP3A4 не повлиява върху фармакокинетиката на активния метаболит, показвайки, че пътят на CYP3A4 не е важен при елиминирането на активния метаболит, не се очаква ефект от индуктори на CYP3A4 върху фармакокинетиката на активния метаболит.

Специфични за БАХ терапии

В плацебо-контролираното проучване фаза 3 при пациенти с БАХ употребата на селексипаг в комбинация с ERA и с PDE-5 инхибитор е довело до 30% по-ниска експозиция на активния метаболит.

Инхибитори на транспортерите (лопинавир/ритонавир)

При наличие на 400 mg/100 mg лопинавир/ритонавир два пъти дневно, силен инхибитор на OATP (OATP1B1 и OATP1B3) и P-gp, експозицията на селексипаг се е повишила приблизително 2-кратно, докато експозицията на активния метаболит на селексипаг не се е променила. Като се има предвид, че по-голямата част от фармакологичното действие се осъществява от активния метаболит, този ефект не е клинично значим.

Ефект на селексипаг върху други лекарствени продукти

Селексипаг и активният му метаболит не инхибират и не индуцират цитохром P450 ензимите и транспортните протеини в клинично значими концентрации.

Антикоагуланти или инхибитори на тромбоцитната агрегация

Селексипаг е инхибитор на тромбоцитната агрегация *in vitro*. В плацебо-контролираното проучване фаза 3 при пациенти с БАХ не е открит повишен риск от кървене при селексипаг в сравнение с плацебо, включително когато селексипаг е прилаган с антикоагуланти (например хепарин, антикоагуланти от кумаринов тип) или инхибитори на тромбоцитната агрегация. В проучване при здрави участници селексипаг (400 микрограма два пъти дневно) не променя експозицията на S-варфарин (субстрат на CYP2C9) или R-варфарин (субстрат на CYP3A4) след единична доза от 20 mg варфарин. Селексипаг не повлиява върху фармакодинамичния ефект на варфарин върху международното нормализирано отношение.

Мидазолам

В стационарно състояние след възходящо титриране до 1 600 микрограма селексипаг два пъти дневно не е наблюдавана клинично значима промяна в експозицията на мидазолам, чувствителен субстрат на CYP3A4 в червата и черния дроб, или на неговия метаболит, 1-хидроксимидазолам. Съпътстващо приложение на селексипаг със субстрати на CYP3A4 не изисква корекция на дозата.

Хормонални контрацептиви

Не са провеждани конкретни проучвания за лекарствени взаимодействия с хормонални контрацептиви. Тъй като селексипаг не повлиява на експозицията на субстратите на CYP3A4 мидазолам и R-варфарин или на субстрата на CYP2C9 S-варфарин, не се очаква намалена ефикасност на хормоналните контрацептиви.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция, докато приемат селексипаг (вж. точка 4.4).

Бременност

Липсват данни от употребата на селексипаг при бременни жени. Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с репродуктивна токсичност. Селексипаг и основният му метаболит са показали 20- до 80-кратно по-ниска активност спрямо

простациклиновите (IP) рецептори *in vitro* при животинските видове, използвани за тестване за репродуктивна токсичност, в сравнение с тази при хора. Ето защо границите на безопасност за потенциални ефекти, медириани от IP рецепторите, върху репродуктивните функции, са съответно по-ниски, отколкото за ефекти, които не са свързани с IP (вж. точка 5.3).

Upravi не се препоръчва по време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не използват контрацепция.

Кърмене

Не е известно дали селекспаг или метаболитите му се екскретират в кърмата. При плъхове селекспаг или метаболитите му се екскретират в млякото (вж. точка 5.3). Не може да се изключи риск за кърмачето. Upravi не трябва да се прилага в периода на кърмене.

Фертилитет

Липсват клинични данни. В проучвания при плъхове селекспаг при високи дози е причинил преходни нарушения в естралния цикъл, които не са повлияли върху фертилитета (вж. точка 5.3). Значението за хора не е известно.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Upravi повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Клиничното състояние на пациента и профилът на нежелани лекарствени реакции на селекспаг (като главоболие или хипотония, вж. точка 4.8) трябва да се вземат предвид при преценка на способността на пациента да шофира или да работи с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции са главоболие, диария, гадене и повръщане, болка в челюстите, миалгия, болка в крайник, артралгия и зачервяване. Тези реакции са по-чести по време на фазата на възходящо титриране. Повечето от тези реакции са били с лек до умерен интензитет.

Безопасността на селекспаг е оценена в дългосрочно, плацебо-контролирано проучване фаза 3 при 1 156 пациента със симптоматична БАХ. Средната продължителност на лечение е била 76,4 седмици (медиана 70,7 седмици) за пациенти, получаващи селекспаг, спрямо 71,2 седмици (медиана 63,7 седмици) за пациенти на плацебо. Експозицията на селекспаг е била до 4,2 години.

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Нежеланите реакции, получени от основното клинично проучване и постмаркетинговото наблюдение, са представени в табличен вид по-долу. Нежеланите реакции са класифицирани по честота в рамките на всеки системно-органен клас (SOC) и са представени по реда на намаляване на сериозността им. Честотата се определя като много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$).

Системо-органен клас	<u>Много чести</u>	<u>Чести</u>	<u>Нечести</u>
Нарушения на кръвта и лимфната система		Анемия* Понижен хемоглобин*	
Нарушения на ендокринната система		Хипертиреоидизъм* Понижен тиреостимулиращ хормон	

Нарушения на метаболизма и храненето		Намален апетит Намаление на теглото	
Нарушения на нервната система	Главоболие*		
Сърдечни нарушения			Синусова тахикардия*
Съдови нарушения	Зачервяване*	Хипотония*	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Назофарингит (от неинфекциозен произход)	Назална конгестия	
Стомашно-чревни нарушения	Диария* Повръщане* Гадене*	Болка в корема Диспепсия*	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Обрив Уртикария Еритем Ангиоедем†	
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Болка в челюстите* Миалгия* Артралгия* Болка в крайник*		
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Болка	

* Вижте точка „Описание на избрани нежелани лекарствени реакции“.

† Съобщени са случаи на ангиоедем от постмаркетинговия опит с латентен период, който може да надвишава 30 дни след лечението.

Описание на избрани нежелани лекарствени реакции

Фармакологични ефекти, свързани с титрирането и поддържащото лечение

Нежелани реакции, свързани с механизма на действие на селексипаг, са наблюдавани често, особено по време на фазата на индивидуализирано титриране на дозата, и са представени в табличен вид по-долу:

Свързани простациклин-подобни нежелани реакции	Титриране		Поддържаща фаза	
	Селексипаг	Плацебо	Селексипаг	Плацебо
Главоболие	64%	28%	40%	20%
Диария	36%	12%	30%	13%
Гадене	29%	13%	20%	10%
Болка в челюстите	26%	4%	21%	4%
Миалгия	15%	5%	9%	3%
Болка в крайник	14%	5%	13%	6%
Повръщане	14%	4%	8%	6%
Зачервяване	11%	4%	10%	3%
Артралгия	7%	5%	9%	5%

Тези реакции обикновено са преходни или могат да се овладеят със симптоматично лечение. 7,5% от пациентите на селексипаг са прекратили лечението поради тези нежелани реакции. Приблизителната честота на нежеланите реакции, които са били сериозни, е 2,3 % в групата на селексипаг и 0,5% в групата на плацебо. В клиничната практика е наблюдавано, че стомашно-чревните нарушения се повлияват от антидиарични и антиеметични лекарствени продукти, както и от такива против гадене и/или за функционални стомашно-чревни нарушения. Свързаните с болка случаи са лекувани с аналгетици (например парацетамол).

Понижение на хемоглобина

В едно плацебо-контролирано проучване фаза 3 при пациенти с БАХ, средните абсолютни промени в хемоглобина при редовните визити в сравнение с изходното ниво са били в диапазон от $-0,34$ до $-0,02$ g/dl в групата на селексиаг в сравнение с $-0,05$ до $0,25$ g/dl в групата на плацебо. Понижение на концентрацията на хемоглобина от изходно ниво до под 10 g/dl е съобщено при $8,6\%$ от пациентите на лечение със селексиаг и при $5,0\%$ от тези на плацебо.

В едно плацебо-контролирано проучване фаза 3 при пациенти с новодиагностицирана БАХ средните абсолютни промени в хемоглобина при редовните визити в сравнение с изходното ниво са в диапазона от $-1,77$ до $-1,26$ g/dl в групата с тройна терапия (селексиаг, мацитентан, тадалафил) в сравнение с $-1,61$ до $-1,28$ g/dl в групата с двойна терапия (плацебо, мацитентан и тадалафил). Понижение на концентрацията на хемоглобина от изходно ниво до под 10 g/dl е съобщено при $19,0\%$ от пациентите в групата с тройна терапия и при $14,5\%$ в групата с двойна терапия. Честотата на съобщаване на анемия е „много чести“ ($13,4\%$) в групата с тройна терапия в сравнение с „чести“ ($8,3\%$) в групата с двойна терапия.

Изследвания на тиреоидната функция

В едно плацебо-контролирано проучване фаза 3 при пациенти с БАХ е съобщено за хипертиреозидизъм при $1,6\%$ от пациентите в групата на селексиаг, в сравнение с липса на случаи в групата на плацебо (вж. точка 4.4). В групата на селексиаг е наблюдавано намаление (до $-0,3$ MU/l от медианата на изходно ниво $2,5$ MU/l) на медианата на тиреостимулиращия хормон при повечето визити. В групата на плацебо е имало малка промяна в стойностите на медианата. Не е имало промени в средните стойности на трийодотиронин или на тироксин в двете групи.

Повишаване на сърдечната честота

В плацебо-контролираното проучване фаза 3 при пациенти с БАХ е наблюдавано преходно повишаване на средната сърдечна честота с $3-4$ удара в минута $2-4$ часа след приложение на дозата. Изследвания чрез електрокардиография са показали синусова тахикардия при $11,3\%$ от пациентите в групата на селексиаг в сравнение с $8,8\%$ в групата на плацебо (вж. точка 5.1).

Хипотония

В плацебо-контролирано проучване фаза 3 при пациенти с БАХ се съобщава за хипотония при $5,8\%$ от пациентите в групата на селексиаг в сравнение с $3,8\%$ в групата на плацебо. Средните абсолютни промени в систоличното кръвно налягане при редовни посещения в сравнение с изходното ниво варират от $-2,0$ до $-1,5$ mmHg в групата на селексиаг в сравнение с $-1,3$ до $0,0$ mmHg в групата на плацебо, а диастоличното кръвно налягане варира от $-1,6$ до $-0,1$ mmHg в групата на селексиаг в сравнение с $-1,1$ до $0,3$ mmHg в групата на плацебо. Наблюдава се понижение на систоличното кръвно налягане под 90 mmHg при $9,7\%$ от пациентите в групата на селексиаг в сравнение с $6,7\%$ в групата на плацебо.

Диспепсия

В едно плацебо-контролирано проучване фаза 3 при пациенти с новодиагностицирана БАХ диспепсия се съобщава с честота „много чести“ ($16,8\%$) при пациентите, получаващи тройна терапия (селексиаг, мацитентан, тадалафил), в сравнение с „чести“ ($8,3\%$) при пациентите, получаващи двойна терапия (плацебо, мацитентан и тадалафил).

Дългосрочна безопасност

От $1\ 156$ пациенти, участвали в основното проучване, 709 пациенти се включват в дългосрочно открито продължение на проучването (330 пациенти продължават със селексиаг от проучването GRIPHON, а 379 пациенти, получаващи плацебо в GRIPHON, преминават към селексиаг). Продължителното проследяване на пациентите, лекувани със селексиаг с медиана на продължителността на лечение $30,5$ месеца и за максимум 103 месеца, показват профил на безопасност, подобен на този, наблюдаван в основното клинично проучване, описано по-горе.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване в:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев” № 8

1303 София

Тел.: +359 2 8903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Има изолирани съобщения за предозиране до 3 200 микрограма. Единственото съобщено последствие е било леко, преходно гадене. В случай на предозиране трябва да се вземат поддържащи мерки, според необходимостта. Диализата е малко вероятно да бъде ефективна, тъй като селексипаг и активният му метаболит са във висока степен свързани с протеините.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антитромботични средства, инхибитори на тромбоцитната агрегация, с изключение на хепарин

АТС код: B01AC27

Механизъм на действие

Селексипаг е селективен IP рецепторен агонист, различен от простаглицина и неговите аналози. Селексипаг се хидролизира чрез карбоксилестерази, за да се получи активния му метаболит, който е приблизително 37-кратно по-активен от селексипаг. Селексипаг и активният му метаболит са IP рецепторни агонисти с висок афинитет и висока селективност за IP рецептора в сравнение с други простаглицидни рецептори (EP₁–EP₄, DP, FP и TP). Селективността спрямо EP₁, EP₃, FP и TP е важна, защото това са добре описани контрактилни рецептори в стомашно-чревния тракт и кръвоносните съдове. Селективността спрямо EP₂, EP₄ и DP₁ е важна, защото тези рецептори медиат имунодепресивни ефекти.

Стимулирането на IP рецептора от селексипаг и активния му метаболит води до вазодилататорен, както и до антипролиферативен и антифибротичен ефект. Селексипаг предотвратява сърдечното и белодробно ремоделиране в модел на БАХ при плъхове, и води до пропорционално намаление на белодробното и периферното налягане, което показва, че периферната вазодилатация отразява белодробната фармакодинамична ефикасност. Селексипаг не води до десензибилизация на IP рецептора *in vitro*, нито до тахифилаксия в модел при плъхове.

Фармакодинамични ефекти

Сърдечна електрофизиология

При задълбочено проучване по отношение на QT интервала при здрави участници, многократно прилагани дози от 800 и 1 600 микрограма селексипаг два пъти дневно не са показали ефект върху сърдечната реполяризация (QT_c интервала) или провеждане (PR и QRS интервала) и са имали лек ускоряващ ефект върху сърдечната честота (плацебо-коригираното, адаптирано за изходно ниво повишение на сърдечната честота е достигнало 6-7 удара в минута 1,5 до 3 часа след приемане на доза от 800 микрограма селексипаг и 9-10 удара в минута в същите времеви точки след 1 600 микрограма селексипаг).

Коагулационни фактори

В проучвания фаза 1 и 2 е наблюдавано леко понижение на плазмените нива на фактора на von Willebrand (vWF) при селексиаг; стойностите на vWF са останали над долната граница на нормалния диапазон.

Белодробна хемодинамика

В едно двойно-сляпо, плацебо-контролирано клинично проучване фаза 2 са оценени хемодинамичните променливи след 17 седмици лечение при пациенти с БАХ ФК II–III по СЗО, които едновременно получават ERA и/или PDE-5 инхибитори. Пациентите, при които селексиаг се титрира до индивидуално поносима доза (от 200 микрограма два пъти дневно на стъпки до 800 микрограма два пъти дневно; N = 33) са постигнали статистически значимо средно намаление на белодробното съдово съпротивление с 30,3% (95% доверителен интервал [CI]: -44,7%, -12,2%; p = 0,0045) и повишение на сърдечния индекс (среден терапевтичен ефект) 0,48 l/min/m² (95% CI: 0,13, 0,83) в сравнение с плацебо (N = 10).

Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасност при пациенти с БАХ

Ефектът на селексиаг върху прогресията на БАХ е демонстриран в многоцентрово, дългосрочно (максимална продължителност на експозиция приблизително 4,2 години), двойно-сляпо, плацебо-контролирано, паралелно-групово, насочвано от събития проучване фаза 3 (GRIPHON) при 1 156 пациенти със симптоматична (ФК I-IV по СЗО) БАХ. Пациентите са били рандомизирани на плацебо (N = 582) или селексиаг (N = 574) два пъти дневно. Дозата е повишавана на седмични интервали на стъпки по 200 микрограма, прилагани два пъти дневно, за да се определи индивидуализираната поддържаща доза (200-1 600 микрограма два пъти дневно).

Първичната крайна точка на проучването е била времето до първо възникване на събитие на забелеваемост или смъртност до края на лечението, дефинирана като съставна крайна точка – смърт (всички причини); или хоспитализация за БАХ; или прогресия на БАХ, водеща до нужда от белодробна трансплантация или балонна атриална септостомия; или започване на парентерална терапия с простаноиди или хронична кислородна терапия; или други събития на прогресия на заболяването (пациенти с ФК II или III по СЗО на изходно ниво), потвърдена от намаляване на разстоянието, изминавано за 6 минути (6MWD), от изходно ниво ($\geq 15\%$) и влошаване на ФК по СЗО или (пациенти с ФК III или IV по СЗО на изходно ниво) потвърдено от намаляване на 6MWD от изходно ниво ($\geq 15\%$) и нужда от допълнителна терапия, специфична за БАХ.

Всички събития са потвърдени от независима комисия за преценка, заслепена за разпределението по групи на лечение.

Средната възраст е била 48,1 години (диапазон 18-80 години), като по-голямата част от пациентите са били от европейската раса (65,0%) и от женски пол (79,8%). 17,9% от пациентите са били ≥ 65 , а 1,1% ≥ 75 -годишна възраст. Приблизително 1%, 46%, 53% и 1% от пациентите са съответно с ФК I, II, III и IV по СЗО на изходно ниво.

Най-честата етиология в популацията на проучването са идиопатична или наследствена БАХ (58%), следвани от БАХ, свързана със заболявания на съединителната тъкан (29%), БАХ свързана с коригирано, неусложнено, вродено сърдечно заболяване (10%), и БАХ свързана с други етиологични причини (лекарства и токсини [2%] и HIV [1%]).

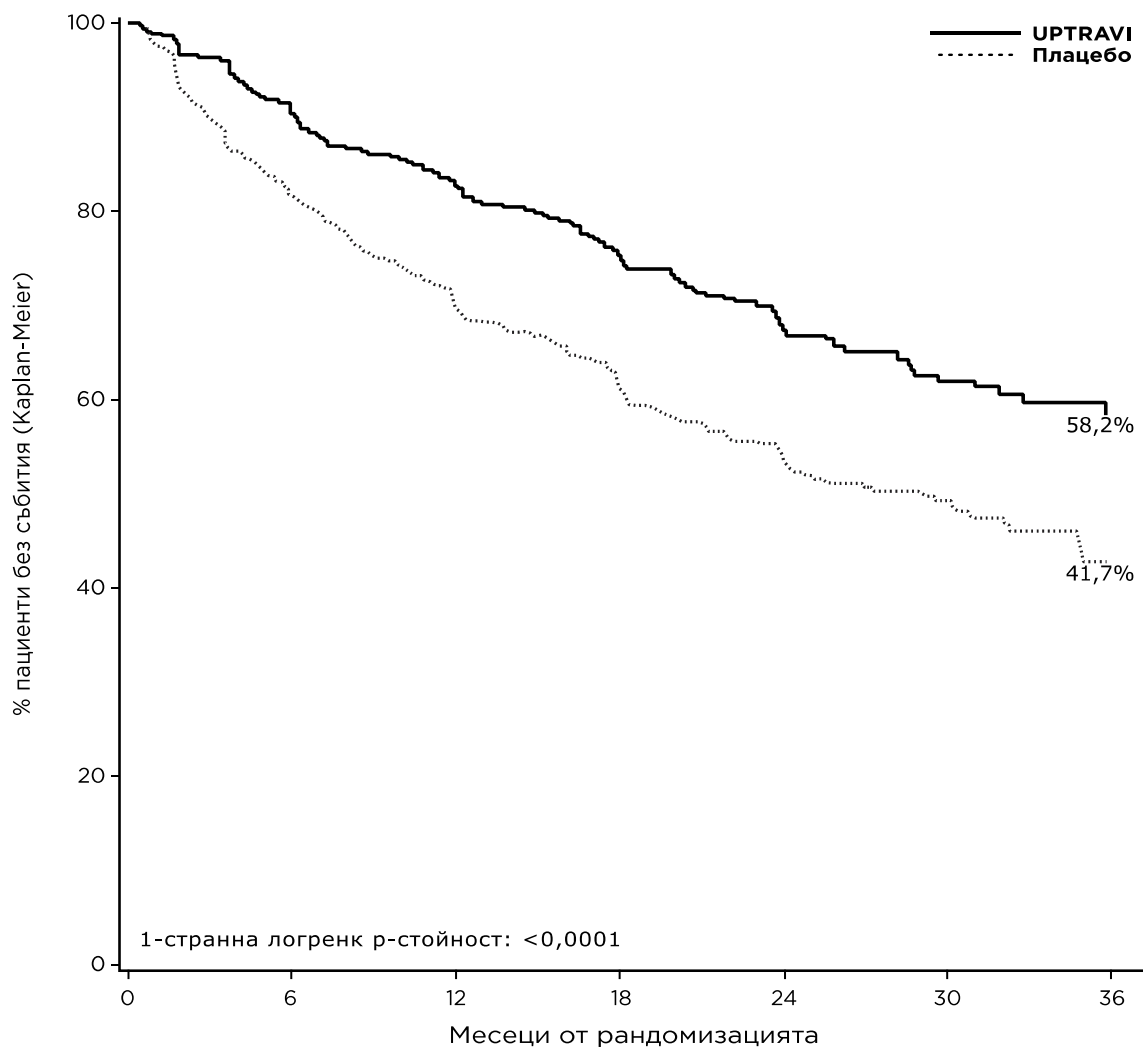
На изходно ниво по-голямата част от включените пациенти (80%) са лекувани с установена доза на специфична терапия за БАХ - ERA (15%) или PDE-5 инхибитор (32%), или ERA и PDE-5 инхибитор (33%).

Медианата на общата продължителност на двойно-сляпото лечение е била 63,7 седмици за групата на плацебо и 70,7 седмици за групата на селексиаг. 23% от пациентите на селексиаг

са постигнали поддържащи дози в диапазон 200-400 микрограма, 31% са постигнали дози в диапазон 600-1 000 микрограма, и 43% са постигнали дози в диапазон 1 200-1 600 микрограма.

Лечението със селексипаг 200–1 600 микрограма два пъти дневно е довело до 40% намаление (коefficient на риск [HR] 0,60; 99% CI: 0,46, 0,78; едностранна лог-ренк р стойност < 0,0001) на честотата на възникване на събития на заболяемост или смъртност до 7 дни след последната доза в сравнение с плацебо (фигура 1). Полезният ефект на селексипаг е можел да се свърже предимно с намаление на хоспитализацията за БАХ и намаление на други събития, свързани с прогресия на заболяването (таблица 1).

Фигура 1 Криви на Kaplan-Meier за първото събитие на заболяемост - смъртност



Пациенти на UPTRAVI:

в риск	574	455	361	246	171	101	40
--------	-----	-----	-----	-----	-----	-----	----

Пациенти на плацебо:

в риск	582	433	347	220	149	88	28
--------	-----	-----	-----	-----	-----	----	----

Таблица 1 Обобщение на събитията

Крайни точки и статистика	Пациенти със събитие		Сравнение на лечението: селексипаг спрямо плацебо			
	Плацебо (N = 582)	Селексипаг (N = 574)	Абсолютно понижени е на риска	Относително понижени е на риска (99% CI)	HR (99% CI)	р-стойност
Събитие на заболяемост - смъртност ^a	58,3%	41,8%	16,5%	40% (22%; 54%)	0,60 (0,46; 0,78)	<0,0001
Хоспитализация поради БАХ ^b n (%)	109 (18,7%)	78 (13,6%)	5,1%	33% (2%; 54%)	0,67 (0,46; 0,98)	0,04
Прогресия на заболяването ^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. Започване на простаноид или кислородна терапия ^{b, в} n (%)	15 (2,6%)	11 (1,9%)	0,7%	32% (-90%; 76%)	0,68 (0,24; 1,90)	0,53
Смърт до ЕОТ + 7 дни ^г n (%)	37 (6,4%)	46 (8,0%)	-1,7%	-17% (-107%; 34%)	1,17 (0,66; 2,07)	0,77
Смърт до закриване на проучването ^г n (%)	105 (18,0%)	100 (17,4%)	0,6%	3% (-39%; 32%)	0,97 (0,68; 1,39)	0,42

CI = доверителен интервал; ЕОТ = край на лечението; HR = коефициент на риск; i.v. = интравенозно; БАХ = белодробна артериална хипертония; s.c. = подкожно.

^a % от пациентите със събитие след 36 месеца = $100 \times (1 - \text{оценка по Kaplan-Meier})$; коефициент на риск, изчислено модела на Cox за пропорционалност на риска; нестратифицирана едностранна лог-реник р-стойност

^b % от пациентите със събитие като част от първичната крайна точка до ЕОТ + 7 дни; коефициент на риск, изчислен по метода на Aalen Johansen; 2-странна р-стойност с използване на теста на Gray

^c Включва „Необходимост от белодробна трансплантация или атриална септостомия” (1 пациент на селексипаг и 2 на плацебо)

^d % от пациентите със събитие до ЕОТ + 7 дни или до затваряне на проучването; коефициент на риск, изчислено модела на Cox за пропорционалност на риска; нестратифицирана едностранна лог-реник р-стойност

Повишаването в цифри на случаите на смърт до края на лечението + 7 дни, но не до затваряне на проучването, е изследвано допълнително чрез математическо моделиране, което показва, че дисбаланса при смъртните случаи съответства на предположението за неутрален ефект върху смъртността от БАХ и намалението на нефаталните събития.

Наблюдаваният ефект на селексипаг спрямо плацебо по отношение на първичната крайна точка е сходен при всички индивидуализирани поддържащи дози, което се доказва от коефициента на риск за трите предварително определени категории (0,60 за 200–400 микрограма два пъти дневно, 0,53 за 600–1 000 микрограма два пъти дневно, и 0,64 за 1 200–1 600 микрограма два пъти дневно), който съответства на общия терапевтичен ефект (0,60).

Ефикасността на селексипаг по отношение на първичната крайна точка е била подобна при подгрупите по пол, възраст, раса, етиология, географски регион, ФК по СЗО и като монотерапия или в комбинация с ERA или с PDE-5 инхибитор, или тройна комбинация с ERA и PDE-5 инхибитор.

Времето до настъпване на смърт, свързана с БАХ, или хоспитализация за БАХ е оценено като вторична крайна точка. Рискът от събитие за тази крайна точка е намален с 30% при пациенти, получаващи селексипаг, в сравнение с плацебо (HR 0,70, 99% CI: 0,50, 0,98; едностранна лог-реник $p = 0,0031$). Процентът на пациентите със събитие на Месец 36 е бил съответно 28,9 % и 41,3% в групите на селексипаг и плацебо с абсолютно понижение на риска с 12,4%.

Броят на пациентите, които са получили като първо събитие смърт поради БАХ или хоспитализация за БАХ до края на лечението, е бил 102 (17,8%) в групата на селексипаг и 137 (23,5%) в групата на плацебо. Смърт поради БАХ като компонент на крайната точка е наблюдавана при 16 (2,8%) пациенти на селексипаг и 14 (2,4%) на плацебо. Хоспитализация за БАХ е наблюдавана при 86 (15,0%) пациенти на селексипаг и 123 (21,1%) пациенти на плацебо. Селексипаг е намалил риска от хоспитализация за БАХ като първо събитие в сравнение с плацебо (HR 0,67, 99% CI: 0,46, 0,98; едностранна лог-реник $p = 0,04$).

Общият брой смъртни случаи по всякакви причини до затварянето на проучването е бил 100 (17,4%) за групата на селексипаг и 105 (18,0%) за групата на плацебо (HR 0,97, 99% CI: 0,68, 1,39). Броят смъртни случаи вследствие на БАХ до затварянето на проучването е бил 70 (12,2%) за групата на селексипаг и 83 (14,3%) за групата на плацебо.

Крайни точки по отношение на симптоматиката

Като вторична крайна точка е оценен капацитетът за физическо натоварване. Медианата на 6MWD на изходно ниво е била 376 m (диапазон: 90–482 m) и 369 m (диапазон: 50–515 m) съответно при пациенти на селексипаг и пациенти на плацебо. Лечението със селексипаг е довело до коригирана за плацебо медиана на ефекта върху 6MWD, измерен при най-ниската плазмена концентрация (т.е. приблизително 12 часа след доза) 12 m на Седмица 26 (99% CI: 1, 24 m; едностранна p стойност = 0,0027). При пациенти без съпътстваща специфична терапия за БАХ, коригираният за плацебо терапевтичен ефект, измерен при най-ниската плазмена концентрация, е бил 34 m (99% CI: 10, 63 m).

Качеството на живот е оценено при подгрупа пациенти в проучването GRIPHON с използване на въпросника за преглед на изходите от белодробна хипертония на Кембридж (Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review, CAMPHOR). Не е имало значим терапевтичен ефект от изходно ниво до Седмица 26.

Дългосрочни данни при БАХ

Пациентите, участващи в основното проучване (GRIPHON), са подходящи за включване в дългосрочно открито продължение на проучването. Общо 574 пациенти са лекувани със селексипаг в проучването GRIPHON; от тях 330 пациенти продължават лечението със селексипаг в откритото продължение. Медианата на продължителността на проследяване е 4,5 години, а медианата на експозиция на селексипаг е 3 години. По време на проследяването най-малко един друг лекарствен продукт за БАХ е добавен към селексипаг при 28,4% от пациентите. По-голямата част от експозицията на лечение обаче (86,3%) при всичките 574 пациенти е натрупана без добавяне на нов лекарствен продукт за БАХ. Изчисленията на преживяемостта по Kaplan-Meier при тези 574 пациенти в GRIPHON и в дългосрочното продължение на проучването след 1, 2, 5 и 7 години е съответно 92%, 85%, 71% и 63%. Преживяемостта след 1, 2, 5 и 7 години при 273 пациенти с клас FC II от функционалната класификация на СЗО на изходно ниво в основното проучване е съответно 97%, 91%, 80 % и 70%, а при 294 пациенти с FC III по СЗО на изходно ниво е съответно 88%, 80%, 62% и 56%. Като се има предвид, че при малка част от пациентите е започнато допълнително лечение на БАХ и че в продължението на проучването няма контролна група, тези данни не могат да потвърдят ползата от селексипаг по отношение на преживяемостта.

Начално тройно комбинирано лечение със селексипаг, мацитентан и тадалафил при пациенти с новодиагностицирана БАХ

В едно двойносляпо плацебо-контролирано проучване общо 247 пациенти с новодиагностицирана БАХ са рандомизирани за оценка на ефекта от лечението с начална

тройна (селексипаг, мацитентан, тадалафил) (N = 123) спрямо начална двойна (плацебо, мацитентан и тадалафил) (N = 124) терапия.

Първичната крайна точка, промяна от изходното ниво на белодробната съдова резистентност (pulmonary vascular resistance, PVR) на Седмица 26, не показва статистически значима разлика между групите, като се наблюдава подобрене спрямо изходното ниво в двете групи на лечение (относително намаление с 54% в групата с начална тройна терапия спрямо 52% в групата с начална двойна терапия).

При медиана на проследяване от 2 години са починали 4 (3,4%) пациенти в групата с тройна терапия и 12 (9,4%) пациенти в групата с двойна терапия.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Upravi в една или повече подгрупи на педиатричната популация за лечение на белодробна хипертония (вж. точка 4.2 за информацията относно употребата в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на селексипаг и активния му метаболит са проучени основно при здрави лица. Фармакокинетиката на селексипаг и активния му метаболит, след приложение както на единична доза, така и при многократно прилагане, е била дозопропорционална до единична доза от 800 микрограма и при многократно прилагане до 1 800 микрограма два пъти дневно. След многократно прилагане стационарно състояние на селексипаг и активния му метаболит се достига в рамките на 3 дни. След многократно прилагане няма кумулиране в плазмата нито на основното вещество, нито на активния метаболит.

При здрави лица интериндивидуалната вариабилност на експозицията (площта под кривата за интервала на дозиране) в равновесно състояние е съответно 43% и 39% за селексипаг и активния му метаболит. Интраиндивидуалната вариабилност на експозицията е съответно 24% и 19% за селексипаг и активния му метаболит.

Експозицията на селексипаг и активния метаболит в равновесно състояние при пациенти с БАХ и здрави лица е сходна. Фармакокинетиката на селексипаг и активния метаболит при пациенти с БАХ не се повлиява от тежестта на заболяването и не се променя с времето.

Абсорбция

Селексипаг бързо се абсорбира и се хидролизира чрез карбоксилестерази в черния дроб до активния си метаболит.

Максималните наблюдавани плазмени концентрации на селексипаг и активния му метаболит след перорално приложение се достигат съответно след 1–3 ч. и 3–4 ч.

Абсолютната бионаличност на селексипаг при хора е приблизително 49%. Това най-вероятно се дължи на ефекта на първо преминаване на селексипаг, тъй като плазмените концентрации на активния метаболит са подобни след перорално и интравенозно приложение на една и съща доза.

При наличие на храна, експозицията на селексипаг след единична доза от 400 микрограма се повишава с 10% при пациенти от европейската раса и се понижава с 15% при пациенти от японски произход, докато експозицията на активния метаболит се понижава с 27% (пациенти от европейската раса) и 12% (пациенти от японски произход). Повече пациенти са съобщили за нежелани събития след приложение на гладно, отколкото след хранене.

Разпределение

Селексиаг и активният му метаболит се свързват във висока степен с плазмените протеини (общо приблизително 99% и в същата степен с албумин и алфа1-кисел гликопротеин). Обемът на разпределение на селексиаг в равновесно състояние е 11,7 l.

Биотрансформация

Селексиаг се хидролизира до неговия активен метаболит в черния дроб и червата от карбоксилестерази. Оксидативният метаболизъм, катализиран основно от CYP2C8 и в по-малка степен от CYP3A4, води до образуване на хидроксилирани и деалкилирани продукти. UGT1A3 и UGT2B7 участват в глюкуронирането на активния метаболит. С изключение на активния метаболит, никой от метаболитите в човешката плазма не надвишава 3% от общия материал, свързан с лекарството. Както при здрави лица, така и при пациенти с БАХ, след перорално приложение експозицията на активния метаболит в стационарно състояние е приблизително 3- до 4-кратно по-висока, отколкото на основното вещество.

Елиминиране

Елиминирането на селексиаг става предимно чрез метаболизъм със среден терминален полуживот 0,8–2,5 ч. Активният метаболит има полуживот 6,2–13,5 ч. Общият клирънс на селексиаг в организма е 17,9 l/ч. Екскрецията при здрави лица завършва 5 дни след приложението и се осъществява основно чрез фекалиите (което съставлява 93% от приложената доза) в сравнение с 12% в урината.

Специални популации

Не са наблюдавани клинично значими ефекти на пола, расата, възрастта или телесното тегло върху фармакокинетиката на селексиаг и активния му метаболит при здрави лица или пациенти с БАХ.

Бъбречно увреждане

При пациенти с тежко бъбречно увреждане (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) се наблюдава 1,4- до 1,7-кратно повишение на експозицията (максималната плазмена концентрация и площта под кривата концентрация-време) на селексиаг и активния му метаболит.

Чернодробно увреждане

При пациенти с леко (Child-Pugh клас А) или умерено (Child-Pugh клас В) чернодробно увреждане, експозицията на селексиаг е съответно 2- и 4-кратно по-висока в сравнение с тази при здрави лица. Експозицията на активния метаболит остава почти непроменена при пациенти с леко чернодробно увреждане, и се удвоява при пациенти с умерено чернодробно увреждане. Само двама пациенти с тежко (Child-Pugh клас С) чернодробно увреждане са получавали селексиаг. Експозицията на селексиаг и активния му метаболит при тези двама пациенти е била подобна на тази при пациенти с умерено (Child-Pugh клас В) чернодробно увреждане.

Въз основа на данни от моделиране и симулация от проучване при пациенти с чернодробно увреждане, експозицията на селексиаг в равновесно състояние при пациенти с умерено чернодробно увреждане (Child-Pugh клас В) след схема на прилагане веднъж дневно се предвижда да е приблизително 2-кратно по-висока, отколкото при здрави лица при схема на прилагане два пъти дневно. Експозицията на активния метаболит в равновесно състояние при тези пациенти при схема на прилагане веднъж дневно се предвижда да е подобна на тази при здрави лица при схема на прилагане два пъти дневно. Пациенти с тежко чернодробно увреждане (Child-Pugh клас С) са показали подобна предвиждана експозиция в равновесно състояние на тази при пациенти с умерено чернодробно увреждане при схема на прилагане веднъж дневно.

5.3 Предклинични данни за безопасност

В проучванията за токсичност при многократно прилагане при гризачи, силното понижаване на кръвното налягане е в резултат на засилени фармакологични ефекти, индуцирани преходни клинични признаци и намалена консумация на храна и наддаване на телесно тегло. При възрастни и подрастващи кучета като основни таргетни органи след лечение със селексипаг са установени тънките черва и костите/костният мозък. При подрастващи кучета се наблюдава забавено затваряне на феморалната и/или тибиалната епифизарна растежна плочка. Не е установено ниво без наблюдавани нежелани реакции. При подрастващи кучета спорадично се наблюдава инвагинация вследствие на ефекти върху чревния мотилитет, свързани с простациклина. Границата на безопасност, адаптирана за IP рецепторната активност на активния метаболит, е 2 пъти по-висока (въз основа на общата експозиция) по отношение на терапевтичната експозиция при хора. Тази находка не се наблюдава в проучвания за токсичност при мишки или плъхове. Поради видовоспецифичната чувствителност на кучетата да развият инвагинация, се счита, че тази находка няма значение при възрастни хора.

Счита се, че повишената осификация на костите и свързаните с нея промени в костния мозък в проучвания при кучета се дължат на активирането на ER₄ рецепторите при кучета. При хората ER₄ рецепторите не се активират от селексипаг или неговия активен метаболит, този ефект е видовоспецифичен и следователно не е от значение при хората.

Селексипаг и активният му метаболит не са генотоксични въз основа на общите данни от провежданите проучвания за генотоксичност.

В 2-годишните проучвания за карцерогенност, селексипаг е довел до повишена честота на тиреоидни аденоми при мишки и аденоми на клетките на Leydig при плъхове. Механизмите са специфични за гризачите. Установена е извитост на ретиналните артериоли след 2 години лечение само при плъхове. По механизъм този ефект се счита за индуциран от доживотна вазодилатация и последващите промени в очната хемодинамика. Допълнителни хистопатологични находки при приложение на селексипаг са наблюдавани само при експозиции, които в голяма степен надвишават максималната експозиция при хора, показвайки малко значение при хора.

В проучване за фертилитета при плъхове се наблюдава удължаване на естралния цикъл, водещо до увеличаване на дните до копулация при експозиции, които надвишават 173 пъти терапевтичните експозиции (въз основа на общите експозиции), като нивото без наблюдавани нежелани ефекти е 30 пъти над терапевтичните експозиции. Освен това параметрите на фертилитета не са повлияни.

Селексипаг не е тератогенен при плъхове и зайци (съответно 13 и 43 пъти по-високи граници на експозиция над терапевтичната експозиция за селексипаг и активния метаболит, въз основа на общата експозиция). Границите на безопасност по отношение на потенциални ефекти, свързани с IP рецепторите, върху репродуктивните функции, са 20 за фертилитета и 5 и 1 (въз основа на експозиция на несвързано вещество) за ембрио-феталното развитие, съответно при плъхове и зайци, когато се адаптират за разликите в активността на рецепторите. В проучването за пре-/постнаталното развитие при плъхове селексипаг не е индуцирал ефекти върху репродуктивните функции на майката или малките.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Манитол (E421)

Царевично нишесте

Ниско заместена хидроксипропилцелулоза

Хидроксипропилцелулоза
Магнезиев стеарат

Филмово покритие

Urtravi 100 микрограма филмирана таблетка

Хипромелоза (E464)
Пропилен гликол (E1520)
Титанов диоксид (E171)
Жълт железен оксид (E172)
Черен железен оксид (E172)
Карнаубски восък
Талк

Urtravi 200 микрограма филмирана таблетка

Хипромелоза (E464)
Пропилен гликол (E1520)
Титанов диоксид (E171)
Жълт железен оксид (E172)
Карнаубски восък

Urtravi 400 микрограма филмирана таблетка:

Хипромелоза (E464)
Пропилен гликол (E1520)
Титанов диоксид (E171)
Червен железен оксид (E172)
Карнаубски восък

Urtravi 600 микрограма филмирана таблетка:

Хипромелоза (E464)
Пропилен гликол (E1520)
Титанов диоксид (E171)
Червен железен оксид (E172)
Черен железен оксид (E172)
Карнаубски восък

Urtravi 800 микрограма филмирана таблетка:

Хипромелоза (E464)
Пропилен гликол (E1520)
Титанов диоксид (E171)
Жълт железен оксид (E172)
Черен железен оксид (E172)
Карнаубски восък

Urtravi 1000 микрограма филмирана таблетка:

Хипромелоза (E464)
Пропилен гликол (E1520)
Титанов диоксид (E171)
Червен железен оксид (E172)
Жълт железен оксид (E172)
Карнаубски восък

Urtravi 1200 микрограма филмирана таблетка:

Хипромелоза (E464)
Пропилен гликол (E1520)
Титанов диоксид (E171)
Черен железен оксид (E172)

Червен железен оксид (E172)
Карнаубски восък

Urtravi 1400 микрограма филмирана таблетка:

Хипромелоза (E464)
Пропилен гликол (E1520)
Титанов диоксид (E171)
Жълт железен оксид (E172)
Карнаубски восък

Urtravi 1600 микрограма филмирана таблетка:

Хипромелоза (E464)
Пропилен гликол (E1520)
Титанов диоксид (E171)
Черен железен оксид (E172)
Червен железен оксид (E172)
Жълт железен оксид (E172)
Карнаубски восък

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

Блистер: 4 години.

Неотворена бутилка: 18 месеца. След първото отваряне на бутилката: 3 месеца или до изтичане на срока на годност (което от двете настъпи първо).

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Urtravi 100 микрограма филмирани таблетки

Бутилка от полиетилен с висока плътност (HDPE) със защитена от деца капачка на винт, съдържаща капсула с 1 g сушител силикагел в капачката, и топлинно запечатан слой.

Картонени кутии с 60 филмирани таблетки. (бутилки)

Картонени кутии със 140 филмирани таблетки (опаковка за титриране, бутилки).

Urtravi 200 микрограма филмирани таблетки

Блистер от полиамид/алуминий/HDPE/PE с включен сушител/HDPE, запечатан с алуминиево фолио.

Всеки блистер съдържа 10 филмирани таблетки.

Картонени кутии с 10 или 60 филмирани таблетки. (1 или 6 блистера)

Картонени кутии с 60 или 140 филмирани таблетки (опаковки за титриране, 6 или 14 блистера).

Urtravi филмирани таблетки от 400 микрограма, 600 микрограма, 800 микрограма, 1 000 микрограма, 1 200 микрограма, 1 400 микрограма и 1 600 микрограма

Блистер от полиамид/алуминий/HDPE/PE с включен сушител/HDPE, запечатан с алуминиево фолио.

Всеки блистер съдържа 10 филмирани таблетки.

Картонени кутии с 60 филмирани таблетки (6 блистера).

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Janssen-CilagInternationalNV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Белгия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 12 май 2016 г.

Дата на последно подновяване: 14 декември 2020 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

12/2024

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Белгия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).
- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

Преди пускането в продажба на Upravi във всяка държава членка, ПРУ трябва да съгласува съдържанието и формата на системата с контролиран достъп с Националния компетентен орган.

Системата с контролиран достъп има за цел да улесни идентифицирането на предписващите лекари, да им осигури подходящата информация за безопасната и ефективна употреба на Upravi и да им предостави инструменти за свеждане на риска до минимум, особено по отношение на потенциалния риск от лекарствена грешка. Системата с контролиран достъп трябва да включва три ключови принципа, които ще бъдат включени във всяка система във всички държави членки. Те са:

- Идентифициране и поддържане на списък на всички лекари, предписващи Upravi;

- Предоставяне на комплекти на всички идентифицирани предписващи лекари, специално за да се сведе до минимум рискът от лекарствена грешка;
- Проследяване на получаването на комплектите от предписващите лекари.

ПРУ трябва да гарантира, че във всяка държава членка, в която Urtravi е пуснат в продажба, всички медицински специалисти, които се очаква да предписват и/или отпускат Urtravi, са снабдени с комплект за предписващия лекар, съдържащ следното:

- Кратката характеристика на продукта за Urtravi;
- Придружаващо писмо до медицинския специалист;
- Наръчник(ци) за титриране за медицинския специалист върху А4 ламинирана карта;
- Наръчник(ци) за титриране за пациента;
- Листовка за пациента.

Придружаващото писмо до медицинския специалист трябва да обяснява, че целта на обучителните материали е да се сведе до минимум риска от грешка в приеманите медикаменти, поради наличието на много таблетки с различно количество на активното вещество, и трябва да предостави списък на съдържанието на комплекта за предписващия лекар.

Наръчниците за титриране за медицинския специалист върху А4 ламинирана карта за началните дози селексипаг от 100 микрограма и 200 микрограма са предназначени да сведат до минимум риска от грешка в приеманите медикаменти, поради фазата на титриране при започване на лечение с Urtravi и той трябва да съдържа следните ключови елементи:

- Концепция за дозиране и титриране;
- Преминаване към поддържаща доза (фаза на титриране);
- Очаквания и овладяване на нежелани реакции по време на фазата на титриране;
- Поощряване и наръчник за медицински специалисти за това как да общуват разбираемо с пациента по време на първата визита, както и да поемат отговорност за свързване с пациента по време на фазата на титриране, улеснявайки комуникацията между медицинския специалист и пациента (неужда от контакт и насрочване на обаждания по телефон).

Има наръчници за титриране за пациента за началните дози селексипаг от 100 микрограма и 200 микрограма. Наръчникът за титриране за пациента, който ще се използва от медицинския специалист по време на обсъжданията с пациента, трябва да съдържа следните ключови елементи:

- Версия на разбираем език на наръчника за титриране за медицинския специалист върху А4 ламинирана карта;
- Дневник за улеснение на употребата на Urtravi и за подсещане на пациентите (напр. да се свържат със своя лекар), както и място за записване на приема на таблетки;
- Информация за безопасната и ефективна употреба на Urtravi на разбираем език.

Наръчникът за титриране за пациента, съответстващ на началните дози селексипаг за пациента от 100 микрограма и 200 микрограма, заедно с листовката, трябва да се дадат на пациента след демонстрацията. Пациентите ще получат наръчник за титриране и листовка в техните опаковки за титриране Urtravi.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ - ОПАКОВКА ЗА ТИТРИРАНЕ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Urtravi 100 микрограма филмирани таблетки
селексипаг

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 100 микрограма селексипаг.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка

Опаковка за титриране
140 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Не разделяйте и не разтрошавайте.
Преди употреба прочетете листовката и наръчника за титриране.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:
Използвайте в рамките на 3 месеца след първото отваряне.

Дата на отваряне:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/15/1083/013

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Urtravi 100 микрограма

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Urtravi 100 микрограма филмирани таблетки
селексипаг

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 100 микрограма селексипаг.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка

60 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Не разделяйте и не разтрошавайте.
Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:
Използвайте в рамките на 3 месеца след първото отваряне.

Дата на отваряне:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/15/1083/012

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Upravi 100 микрограма

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Urtravi 100 микрограма филмирани таблетки
селексипаг

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 100 микрограма селексипаг.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка

60 филмирани таблетки
140 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Не разделяйте и не разтрошавайте.
Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:
Използвайте в рамките на 3 месеца след първото отваряне.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ - ОПАКОВКА ЗА ТИТРИРАНЕ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Urtravi 200 микрограма филмирани таблетки
селексипаг

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 200 микрограма селексипаг.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка

Опаковка за титриране
60 филмирани таблетки
140 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Не разделяйте и не разтрошавайте.
Преди употреба прочетете листовката и наръчника за титриране.
За перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Upravi 200 микрограма

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Uptravi 200 микрограма филмирани таблетки
Uptravi 400 микрограма филмирани таблетки
Uptravi 600 микрограма филмирани таблетки
Uptravi 800 микрограма филмирани таблетки
Uptravi 1 000 микрограма филмирани таблетки
Uptravi 1 200 микрограма филмирани таблетки
Uptravi 1 400 микрограма филмирани таблетки
Uptravi 1 600 микрограма филмирани таблетки
селексипаг (selexipag)

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 200 микрограма селексипаг.
Всяка филмирана таблетка съдържа 400 микрограма селексипаг.
Всяка филмирана таблетка съдържа 600 микрограма селексипаг.
Всяка филмирана таблетка съдържа 800 микрограма селексипаг.
Всяка филмирана таблетка съдържа 1 000 микрограма селексипаг.
Всяка филмирана таблетка съдържа 1 200 микрограма селексипаг.
Всяка филмирана таблетка съдържа 1 400 микрограма селексипаг.
Всяка филмирана таблетка съдържа 1 600 микрограма селексипаг.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка

10 филмирани таблетки

60 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Не разделяйте и не разтрошавайте.
Преди употреба прочетете листовката.
За перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Upravi 200 микрограма
Upravi 400 микрограма
Upravi 600 микрограма
Upravi 800 микрограма
Upravi 1 000 микрограма
Upravi 1 200 микрограма
Upravi 1 400 микрограма
Upravi 1 600 микрограма

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕРИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Uptravi 200 микрограма таблетки
Uptravi 400 микрограма таблетки
Uptravi 600 микрограма таблетки
Uptravi 800 микрограма таблетки
Uptravi 1 000 микрограма таблетки
Uptravi 1 200 микрограма таблетки
Uptravi 1 400 микрограма таблетки
Uptravi 1 600 микрограма таблетки
селексипаг

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Janssen-Cilag Int

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Uptravi 100 микрограма филмирани таблетки
Uptravi 200 микрограма филмирани таблетки
Uptravi 400 микрограма филмирани таблетки
Uptravi 600 микрограма филмирани таблетки
Uptravi 800 микрограма филмирани таблетки
Uptravi 1 000 микрограма филмирани таблетки
Uptravi 1 200 микрограма филмирани таблетки
Uptravi 1 400 микрограма филмирани таблетки
Uptravi 1 600 микрограма филмирани таблетки
селексипаг (selexipag)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка (вижте точка 4).

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Uptravi и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Uptravi
3. Как да приемате Uptravi
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Uptravi
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Uptravi и за какво се използва

Uptravi е лекарство, което съдържа активното вещество селексипаг. То действа върху кръвоносните съдове по начин, подобен на естественото вещество простаглицин, като ги кара да се отпускат и разширяват.

Uptravi се използва за дългосрочно лечение на белодробна артериална хипертония (БАХ) при възрастни пациенти, при които не се постига достатъчен контрол с други видове лекарства за БАХ, познати като антагонисти на ендотелиновите рецептори и инхибитори на фосфодиестераза тип 5. Uptravi може да се използва самостоятелно, ако пациентът не е кандидат за тези лекарства.

БАХ представлява високо кръвно налягане в кръвоносните съдове, които носят кръв от сърцето към белите дробове (белодробните артерии). При хора с БАХ тези артерии се стесняват, така че сърцето трябва да работи по-усилено, за да изпомпа кръвта през тях. Това може да накара хората да се чувстват уморени, замаяни, да имат задух или други симптоми.

Наподобявайки действието на естественото вещество простаглицин, това лекарство разширява белодробните артерии и намалява втвърдяването им. Това улеснява сърцето в изпомпването на кръвта през белодробните артерии. Uptravi понижава налягането в белодробните артерии, облекчава симптомите на БАХ и забавя прогресията на заболяването.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Urtravi

Не приемайте Urtravi

- ако сте алергични към селексилаг или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако имате сърдечен проблем, например:
 - лошо кръвоснабдяване на сърдечния мускул (тежка исхемична болест на сърцето или нестабилна стенокардия); симптомите могат да включват болка в гърдите
 - инфаркт на миокарда в рамките на последните 6 месеца
 - слабо сърце (декомпенсирана сърдечна недостатъчност), което не е под стриктно медицинско наблюдение
 - тежко нарушен сърдечен ритъм
 - дефект на сърдечните клапи (вроден или придобит), който пречи на сърцето да работи добре (без връзка с белодробна хипертония)
- ако сте имали инсулт през последните 3 месеца или каквото и да било друго събитие, което е намалило кръвоснабдяването на мозъка (напр. преходна исхемична атака)
- ако приемате гемфиброзил (лекарство за намаляване на нивото на мастите [липидите] в кръвта)

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, който Ви лекува за БАХ, или с медицинската сестра, преди да приемете Urtravi, ако

- приемате лекарства за високо кръвно налягане
- имате ниско кръвно налягане, свързано със симптоми като замаяност
- наскоро сте имали значителна загуба на кръв или загуба на течности, като тежка диария или повръщане
- имате проблеми с щитовидната жлеза
- имате тежки проблеми с бъбреците или провеждате хемодиализа
- имате или сте имали сериозни проблеми с правилното функциониране на черния дроб

Ако забележите някой от тези симптоми или ако състоянието Ви се промени, **уведомете веднага Вашия лекар.**

Деца и юноши

Не давайте това лекарство на деца на възраст под 18 години, защото Urtravi не е проучен при деца.

Пациенти в старческа възраст

Има ограничен опит с Urtravi при пациенти на възраст над 75 години. Urtravi трябва да се използва с повишено внимание в тази възрастова група.

Други лекарства и Urtravi

Информирайте Вашия лекар, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Приемът на други лекарства може да повлияе върху начина, по който действа Urtravi.

Говорете с Вашия лекар, който Ви лекува за БАХ, или с медицинската сестра, ако приемате някое от следните лекарства:

- Гемфиброзил (лекарство за намаляване на нивото на мазнините [липидите] в кръвта)

- Клопидогрел (лекарство за спиране на образуването на съсиреци при коронарно-артериално заболяване)
- Деферасирокс (лекарство за отстраняване на желязо от кръвта)
- Терифлуномид (лекарство за лечение на пристъпно-ремитентна множествена склероза)
- Карбамазепин (лекарство за лечение на някои форми на епилепсия, неврологична болка или за подпомагане на лечението на сериозни нарушения на настроението, когато някои други лекарства не действат)
- Фенитоин (лекарство за лечение на епилепсия)
- Валпроева киселина (лекарство за лечение на епилепсия)
- Пробенецид (лекарство за лечение на подагра)
- Флуконазол, рифампицин или рифапентин (антибиотици, използвани за лечение на инфекции)

Бременност и кърмене

Urtravi не се препоръчва по време на бременност и кърмене. Ако сте жена, която може да има деца, трябва да използвате ефективен метод на контрацепция, докато приемате Urtravi. Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.

Шофиране и работа с машини

Urtravi може да причини нежелани реакции като главоболие и ниско кръвно налягане (вж. точка 4), които могат да повлияят върху способността Ви да шофирате; симптомите на заболяването също могат да повлияят върху способността Ви да шофирате.

3. Как да приемате Urtravi

Urtravi трябва да бъде предписван само от лекар с опит в лечението на БАХ. Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако се съмнявате в нещо или имате някакви въпроси, попитайте Вашия лекар.

Кажете на Вашия лекар, ако имате нежелани реакции, тъй като лекарят може да Ви препоръча да промените Вашата доза Urtravi.

Кажете на Вашия лекар, ако имате проблеми с черния дроб, в случай, че не функционира добре, или вземате други лекарства, тъй като лекарят може да Ви препоръча да приемате по-ниска доза Urtravi два пъти дневно или да я приемате само веднъж дневно.

Ако имате лошо зрение или някаква форма на слепота, потърсете помощ от друго лице при приема на Urtravi по време на периода на титриране (процес на постепенно увеличаване на дозата).

Установяване на точната доза за Вас

Ако Вашият лекар предпише таблетки от 200 микрограма

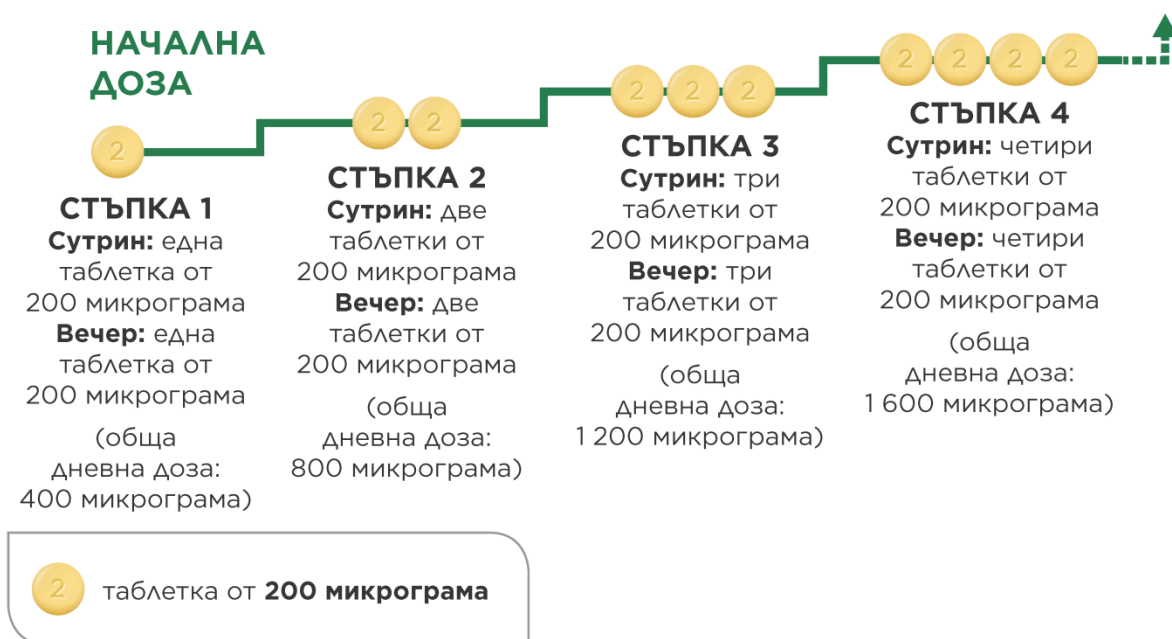
В началото на лечението повечето пациенти ще приемат **една таблетка от 200 микрограма сутрин и още една таблетка от 200 микрограма вечер, през около 12 часа**. Препоръчително е лечението да се започне вечер. Вашият лекар ще Ви инструктира да повишавате постепенно дозата. Това се нарича титриране. То позволява на организма Ви да свикне с новото лекарство. Целта на титрирането е да се достигне най-подходящата доза. Това ще бъде най-високата доза, която можете да понасяте, като може да достигне максималната доза от 1 600 микрограма сутрин и вечер.

Първата опаковка таблетки, която ще получите, ще съдържа бледожълтите таблетки от 200 микрограма.

Вашият лекар ще Ви каже да повишавате дозата си на стъпки, обикновено всяка седмица, но интервалът между повишенията може да е и по-дълъг.

При всяка стъпка ще добавяте по една таблетка от 200 микрограма към сутрешната си доза и още една таблетка от 200 микрограма към вечерната си доза. **Препоръчително е първият прием на повишената доза да бъде вечер.** Схемата по-долу показва броя на таблетките, които да приемате **всяка сутрин и всяка вечер** за първите 4 стъпки.

Всяка стъпка на дозиране продължава около 1 седмица



Ако Вашият лекар Ви каже да продължите да повишавате дозата си, ще добавяте по една таблетка от 200 микрограма към сутрешната си доза и една таблетка от 200 микрограма към вечерната си доза при всяка нова стъпка. Препоръчително е първият прием на повишената доза да бъде вечер.

Ако Вашият лекар Ви инструктира да продължите да повишавате дозата си и преминете към стъпка 5, това може да се направи чрез приемане на една зелена таблетка от 800 микрограма и една бледожълта таблетка от 200 микрограма сутрин и една таблетка от 800 микрограма и една таблетка от 200 микрограма вечер.

Максималната доза Urtravi е 1 600 микрограма сутрин и 1 600 микрограма вечер. Не всеки пациент обаче ще достигне тази доза, тъй като различните пациенти имат нужда от различни дози.

Схемата по-долу показва броя на таблетките, които се вземат всяка сутрин и всяка вечер, на всяка стъпка, като се започне от стъпка 5.



Ако Вашият лекар предпише таблетки от 100 микрограма

Ако черният Ви дроб не функционира добре или приемате определени лекарства, Вашият лекар може да Ви предпише таблетки от 100 микрограма като начална доза.

В началото на лечението ще приемате **една таблетка от 100 микрограма сутрин и още една таблетка от 100 микрограма вечер през около 12 часа**. Препоръчва се лечението да започне вечер. Вашият лекар ще Ви посъветва да увеличавате дозата си постепенно. Това се нарича титриране. То позволява на организма Ви да се приспособи към новото лекарство. Целта на титрирането е да се достигне най-подходящата доза. Това ще бъде най-високата доза, която можете да понесете, тя може да достигне максимална доза от 800 микрограма сутрин и вечер.

Вашият лекар ще Ви каже да увеличавате дозата си на стъпки, обикновено на всяка седмица, но интервалът между увеличенията може да е по-дълъг.

На всяка стъпка ще добавяте по една таблетка от 100 микрограма към сутрешната доза и още една таблетка от 100 микрограма към вечерната доза. **Препоръчва се първият прием на увеличената доза да бъде вечер**. Моля, направете справка с наръчника за титриране за пациента, включен в опаковката за титриране, относно указания как да увеличите дозата си.

Уведомете Вашия лекар, ако спрете или е възможно да спрете приема на някое от лекарствата, тъй като може да се наложи коригиране на дозата селексипаг.

Ако Вашият лекар Ви каже да увеличите дозата си още повече, ще добавяте по една таблетка от 100 микрограма към сутрешната си доза и по една таблетка от 100 микрограма към вечерната си доза при всяка нова стъпка. Препоръчва се първият прием на увеличената доза да бъде вечер.

Ако Вашият лекар Ви посъветва да увеличите още дозата си, над 400 микрограма, това може да стане, като приемате една червена таблетка от 400 микрограма и една светложълта таблетка от 100 микрограма сутрин и една таблетка от 400 микрограма и една таблетка от 100 микрограма

вечер. Моля, направете справка с наръчника за титриране на пациента, включен в опаковката за титриране, относно указания как да увеличите дозата си.

При повишаване на дозата с таблетките от 100 микрограма максималната доза на Upravi е 800 микрограма сутрин и 800 микрограма вечер. Не всеки пациент обаче ще достигне тази доза, тъй като различните пациенти се нуждаят от различни дози.

Използване на наръчника за титриране по време на титрирането

Ще получите опаковката за титриране, която съдържа наръчник за титриране и листовка за пациента. Наръчникът за титриране дава информация за процеса на титриране и Ви позволява да записвате броя на таблетките, които приемате всеки ден.

Не забравяйте да записвате броя на таблетките, които приемате всеки ден, в своя дневник за титриране. Стъпките на титриране обикновено продължават около 1 седмица. Ако Вашият лекар Ви инструктира да продължите всяка стъпка на титриране по-дълго от 1 седмица, има допълнителни страници в дневника, за да можете да го запишете. **Не забравяйте да говорите редовно с Вашия лекар, който Ви лекува за БАХ, или с медицинската сестра, по време на титрирането.**

Намаляване до по-ниска доза поради нежелани реакции

По време на титрирането може да получите нежелани реакции като главоболие, диария, повдигане (гадене), повръщане, болка в челюстите, болка в мускулите, болка в крака, болка в ставите или зачервяване на лицето (вж. точка 4). Ако тези нежелани реакции са трудно поносими за Вас, говорете с Вашия лекар за това как да ги контролирате или лекувате. Има лекарства, които могат да помогнат за облекчаване на нежеланите реакции. Например обезболяващи средства, като парацетамол, могат да помогнат за лекуване на болка и главоболие.

Ако нежеланите реакции не могат да се лекуват или не се подобряват постепенно при дозата, която приемате, Вашият лекар може да коригира дозата Ви, като намали броя на бледожълтите таблетки, които приемате, с една сутрин и една вечер. Схемата по-долу показва намаляване до по-ниска доза. Направете го само ако сте получили инструкции за това от Вашия лекар.

Титриране с таблетки от 200 микрограма



Ако титрирате с таблетки от 100 микрограма, моля, направете справка с наръчника за титриране за пациента, включен в опаковката за титриране, относно указания за намаляване на дозата.

Ако нежеланите реакции могат да се контролират чрез намаляване на дозата, Вашият лекар може да реши, че трябва да останете на тази доза. Моля, вижте „Поддържаща доза” по-долу за повече информация.

Поддържаща доза

Най-високата доза, която можете да понесете по време на титрирането, ще стане Вашата поддържаща доза. Вашата поддържаща доза е дозата, която трябва да продължите да приемате редовно.

Вашият лекар ще Ви предпише таблетки с подходящо(и) количество(а) на активното вещество за поддържащата доза. **Това може да Ви даде възможност да приемате по една таблетка сутрин и една вечер, вместо да приемате много таблетки всеки път.**

За пълно описание на таблетките Uptravi, включително цветовете и маркировките им, моля, вижте точка 6 на тази листовка.

С времето Вашият лекар може да коригира поддържащата Ви доза според необходимостта.

Ако, в който и да било момент, след като продължително сте приемали една и съща доза, получите нежелани реакции, които не можете да понесате или такива, които влияят върху нормалните Ви ежедневни дейности, свържете се с Вашия лекар, тъй като може да е необходимо дозата Ви да се намали. Тогава лекарят може да Ви предпише по-ниска доза. Моля, не забравяйте да изхвърлите неизползваните таблетки (вижте точка 5).

Приемайте Uptravi един път сутрин и един път вечер, през около 12 часа.

Приемайте таблетките с храна, тъй като така може да понесате лекарството по-добре. Покритието на таблетката осигурява защита. Погълтайте таблетките цели с чаша вода. Не разделяйте и не разтрошавайте таблетките.

Ако сте приели повече от необходимата доза Uptravi

Ако сте приели повече таблетки, отколкото Ви е било казано, посъветвайте се с Вашия лекар.

Ако сте пропуснали да приемете Uptravi

Ако сте пропуснали да приемете Uptravi, приемете доза веднага, след като си спомните, след това продължете да приемате таблетките по обичайното време. Ако почти е време за следващата Ви доза (в рамките на 6 часа преди обичайното време за прием), трябва да прескочите пропуснатата доза и да продължите да приемате лекарството си в обичайното време. **Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата таблетка.**

Ако сте спрели приема на Uptravi

Внезапното спиране на лечението Ви с Uptravi би могло да доведе до влошаване на симптомите. Не спирайте да приемате Uptravi, освен ако Вашият лекар не Ви каже. Вашият лекар може да Ви каже да намалите дозата постепенно, преди да спрете напълно.

Ако, по каквато и да било причина, спрете да приемате Uptravi за повече от 3 последователни дни (ако пропуснете 3 сутрешни и 3 вечерни дози, или 6 последователни дози, или повече), **свържете се веднага с Вашия лекар, тъй като може да се наложи дозата Ви да се коригира за избягване на нежелани реакции.** Вашият лекар може да реши да възобнови лечението Ви с по-ниска доза, повишавайки я постепенно до предишната Ви поддържаща доза.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Може да получите нежелани реакции не само по време на периода на титриране, когато дозата Ви се повишава, но и по-късно, след като приемате продължително една и съща доза.

Ако почувствате подуване на лицето, устните, устата, езика или гърлото, което може да доведе до затруднено преглъщане или дишане (ангиоедем), трябва незабавно да се свържете с Вашия лекар.

Ако получите някоя от следните нежелани реакции: главоболие, диария, повдигане (гадене), повръщане, болка в челюстите, болка в мускулите, болка в крака, болка в ставите или зачервяване на лицето, които не можете да понесете или не могат да се лекуват, трябва да се свържете с Вашия лекар, тъй като дозата, която приемате може да е твърде висока за Вас и може да е необходимо да се намали.

Много чести нежелани реакции (могат да засегнат повече от 1 на 10 души)

- Главоболие
- Зачервяване (почервяване на лицето)
- Гадене (повдигане) и повръщане
- Диария
- Болка в челюстите, болка в мускулите, болка в ставите, болка в крака
- Назофарингит (запушен нос)

Чести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 10 човека)

- Анемия (ниски нива на червените кръвни клетки)
- Хипертиреозидизъм (свърхактивност на щитовидната жлеза)
- Намален апетит
- Загуба на тегло
- Хипотония (ниско кръвно налягане)
- Болка в стомаха, включително нарушено храносмилане
- Болка
- Промени в резултатите от някои кръвни изследвания, включително за определяне на броя на кръвните клетки или щитовидната функция
- Обриви, включително уртикария, може да причини усещане за парене или боцкане и зачервяване на кожата
- Ангиоедем и неговите симптоми, както е описано в началото на този раздел

Нечести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 100 човека)

- Повишена сърдечна честота

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване в:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев” № 8

1303 София

Тел.: +359 2 8903417

уебсайт: www.bda.bg

Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Urtravi

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте Urtravi след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и блистера или върху етикета на бутилката след „Годен до:” и „EXP”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Използвайте Urtravi 100 микрограма филмирани таблетки в рамките на 3 месеца след първото отваряне или до изтичане на срока на годност (което от двете настъпи първо).

Това лекарство не изисква специални условия на съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Urtravi

Активното вещество е селексипаг

Urtravi 100 микрограма филмирани таблетки съдържат 100 микрограма селексипаг.

Urtravi 200 микрограма филмирани таблетки съдържат 200 микрограма селексипаг.

Urtravi 400 микрограма филмирани таблетки съдържат 400 микрограма селексипаг.

Urtravi 600 микрограма филмирани таблетки съдържат 600 микрограма селексипаг.

Urtravi 800 микрограма филмирани таблетки съдържат 800 микрограма селексипаг.

Urtravi 1 000 микрограма филмирани таблетки съдържат 1 000 микрограма селексипаг.

Urtravi 1 200 микрограма филмирани таблетки съдържат 1 200 микрограма селексипаг.

Urtravi 1 400 микрограма филмирани таблетки съдържат 1 400 микрограма селексипаг.

Urtravi 1 600 микрограма филмирани таблетки съдържат 1 600 микрограма селексипаг.

Другите съставки са:

Ядро на таблетката

Манитол (E421)

Царевично нишесте

Ниско заместена хидроксипропилцелулоза

Хидроксипропилцелулоза

Магнезиев стеарат

Филмово покритие

Хипромелоза (E464)

Пропиленгликол (E1520)

Титанов диоксид (E171)

Железни оксиди (E172)

Карнаубски восък

Urtravi 100 микрограма филмирани таблетки съдържат жълт железен оксид, черен железен оксид (E172) и талк.

Urtravi 200 микрограма филмирани таблетки съдържат жълт железен оксид (E172).

Urtravi 400 микрограма филмирани таблетки съдържат червен железен оксид (E172).

Urtravi 600 микрограма филмирани таблетки съдържат червен железен оксид и черен железен

оксид (E172).

Uptravi 800 микрограма филмирани таблетки съдържат жълт железен оксид и черен железен оксид (E172).

Uptravi 1 000 микрограма филмирани таблетки съдържат червен железен оксид и жълт железен оксид (E172).

Uptravi 1 200 микрограма филмирани таблетки съдържат черен железен оксид и червен железен оксид (E172).

Uptravi 1 400 микрограма филмирани таблетки съдържат жълт железен оксид (E172).

Uptravi 1 600 микрограма филмирани таблетки съдържат черен железен оксид, червен железен оксид и жълт железен оксид (E172).

Как изглежда Uptravi и какво съдържа опаковката

Uptravi 100 микрограма филмирани таблетки: Кръгли, бледожълти, филмирани таблетки с диаметър 3,0 mm с вдлъбнато релефно означение „1” от едната страна.

Uptravi 200 микрограма филмирани таблетки: Кръгли, бледожълти, филмирани таблетки с диаметър 7,3 mm с вдлъбнато релефно означение „2” от едната страна.

Uptravi 400 микрограма филмирани таблетки: Кръгли, червени, филмирани таблетки с диаметър 7,3 mm с вдлъбнато релефно означение „4” от едната страна.

Uptravi 600 микрограма филмирани таблетки: Кръгли, бледолилави, филмирани таблетки с диаметър 7,3 mm с вдлъбнато релефно означение „6” от едната страна.

Uptravi 800 микрограма филмирани таблетки: Кръгли, зелени, филмирани таблетки с диаметър 7,3 mm с вдлъбнато релефно означение „8” от едната страна.

Uptravi 1 000 микрограма филмирани таблетки: Кръгли, оранжеви, филмирани таблетки с диаметър 7,3 mm с вдлъбнато релефно означение „10” от едната страна.

Uptravi 1 200 микрограма филмирани таблетки: Кръгли, тъмнолилави, филмирани таблетки с диаметър 7,3 mm с вдлъбнато релефно означение „12” от едната страна.

Uptravi 1 400 микрограма филмирани таблетки: Кръгли, тъмножълти, филмирани таблетки с диаметър 7,3 mm с вдлъбнато релефно означение „14” от едната страна.

Uptravi 1 600 микрограма филмирани таблетки: Кръгли, кафяви, филмирани таблетки с диаметър 7,3 mm с вдлъбнато релефно означение „16” от едната страна.

Uptravi 100 микрограма филмирани таблетки се предлагат в бутилки по 60 таблетки и 140 таблетки (опаковки за титриране).

Uptravi 200 микрограма филмирани таблетки се предлагат в блистери по 10 или 60 таблетки и 60 или 140 таблетки (опаковки за титриране).

Uptravi 400 микрограма, 600 микрограма, 800 микрограма, 1 000 микрограма, 1 200 микрограма, 1 400 микрограма и 1 600 микрограма филмирани таблетки се предлагат в блистери по 60 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба

Janssen-CilagInternationalNV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Белгия

Производител

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Белгия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: +49 2137 955 955
jancil@its.jnj.com

Eesti

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

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική 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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
Janssen_safety_slo@its.jnj.com

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Дата на последно преразглеждане на листовката месец 12/2024

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.

Стр. 1

Uptravi 200 микрограма филмирани таблетки
селексипаг

Наръчник за титриране

Започване на лечение с Uptravi

Моля, прочетете придружаващата листовка, преди да започнете лечение.
Кажете на Вашия лекар, ако имате нежелани реакции, тъй като лекарят може да Ви препоръча да промените Вашата доза Uptravi. Кажете на Вашия лекар, ако вземате други лекарства, тъй като лекарят може да Ви препоръча да приемате Uptravi само веднъж дневно.

Стр. 2

Съдържание

Как трябва да приемате Uptravi?
.....4
Как трябва да повишавате дозата си?
.....6
Какви са стъпките?
.....8
Кога трябва да намалите дозата?
.....10
Намаляване на дозата
.....12

Стр. 3

Кога преминавате на поддържащата си
доза...14
Ако сте пропуснали да приемете
Uptravi.....16
Ако сте спрели приема на Uptravi
.....17
Дневник за
титриране.....18

Стр. 4

Как трябва да приемате Uptravi?

Uptravi е лекарство, което се приема всяка сутрин и вечер за лечение на белодробна артериална хипертония, наричана още БАХ.

Началната доза Uptravi е
200 микрограма **веднъж сутрин и веднъж вечер.**

Първият прием на Uptravi трябва да бъде вечер.

Трябва да приемате всяка доза с чаша вода, за предпочитане по време на хранене.

Стр. 5

Има 2 фази на лечение с Uptravi:

Титриране

През първите няколко седмици ще работите с Вашия лекар, за да установите дозата Uptravi, която е подходяща за Вас. Вашият лекар може да Ви каже да повишите стъпаловидно началната доза до по-високи дози Uptravi. Вашият лекар може да намали дозата Ви до по-ниска. Това се нарича титриране. Това позволява на организма Ви да свикне постепенно с лекарството.

Поддържаща фаза

След като Вашият лекар открие дозата, която е подходяща за Вас, това ще бъде дозата, която ще приемате редовно. Тя се нарича поддържаща доза.

Как трябва да повишавате дозата си?

Ще започнете с дозата от 200 микрограма сутрин и вечер и след обсъждане с Вашия лекар или медицинска сестра ще преминете на следващата доза.

Първият прием на повишената доза трябва да бъде вечер. Всяка стъпка обикновено продължава около 1 седмица. Може да са нужни няколко седмици, за да се открие дозата, която е подходяща за Вас.

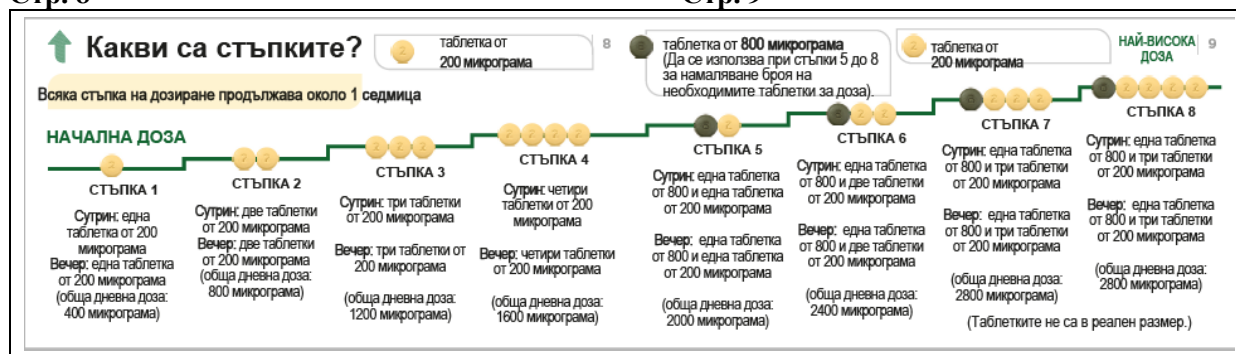
Целта е да се достигне дозата, която е най-подходяща за лечението Ви.

Тази доза ще бъде поддържащата Ви доза.

Всеки пациент с БАХ е различен. **Не всеки ще стигне до една и съща поддържаща доза.**

Някои пациенти може да приемат по 200 микрограма сутрин и вечер като поддържаща доза, докато други ще достигнат най-високата доза от 1 600 микрограма сутрин и вечер.

Някои могат да достигнат до поддържаща доза някъде по средата. Важното е да достигнете дозата, която е най-подходяща за лечението Ви.

**↓ Кога трябва да намалите дозата?**

Както при всички лекарства, може да получите нежелани реакции при приема на Upravi, когато преминавате на по-високи дози.

Говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, ако имате нежелани реакции. Има лекарства, които могат да помогнат за облекчаването им.

Най-честите нежелани реакции (могат да засегнат повече от 1 на 10 души), които можете да получите, докато приемате Upravi, са:

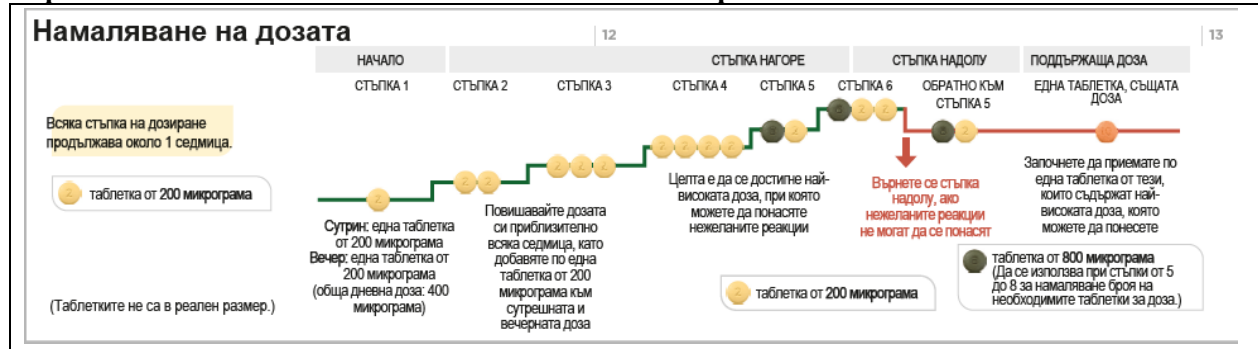
- Главоболие • Диария • Гадене • Повръщане
- Болка в челюстите • Болка в мускулите • Болка в крака • Болка в ставите • Зачервяване на лицето

За пълен списък на нежеланите реакции вижте листовката за допълнителна информация.

Ако не можете да понасяте нежеланите реакции, дори след като Вашият лекар или медицинска сестра са се опитали да ги лекуват, може да Ви препоръчат да преминете на по-ниска доза.

Ако Вашият лекар или медицинска сестра Ви кажат да намалите до по-ниска доза, трябва да приемете с една таблетка от 200 микрограма по-малко сутрин и с една по-малко вечер.

Трябва да намалявате дозата си с една стъпка само след като сте говорили с Вашия лекар, който Ви лекува за БАХ, или с медицинската сестра. Този процес на намаляване на дозата ще Ви помогне да установите дозата, която е подходяща за Вас, наричана още поддържаща доза.



Кога преминавате на поддържащата си доза

Най-високата доза, която можете да понесете по време на титрирането, ще стане Вашата **поддържаща доза**. Вашата поддържаща доза е дозата, която трябва да продължите да приемате редовно. Вашият лекар или медицинска сестра може да предпише този вид таблетки, при които **количеството на активното вещество в една таблетка е равно на поддържащата Ви доза**. **Това Ви дава възможност да приемате само по една таблетка сутрин и една вечер, вместо да приемате много таблетки за всяка доза.**

Например ако най-високата понасяна доза по време на титрирането е била 1200 микрограма веднъж сутрин и веднъж вечер:



С времето Вашият лекар или медицинска сестра може да коригира поддържащата Ви доза, ако е необходимо.



Ако сте пропуснали да приемете Upravi

Ако сте пропуснали доза, приемете я веднага, след като си спомните, след това продължете да приемате таблетките по обичайното време. Ако обичайното време за приемане на следващата доза е в рамките на 6 часа, трябва да не вземате пропуснатата доза и да продължите да приемате лекарството си по обичайното време. **Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата таблетка.**

Ако сте спрели приема на Upravi

Не спирайте да приемате Upravi, освен ако Вашият лекар или медицинска сестра не Ви каже. Ако, по каквато и да било причина, спрете да приемате Upravi за повече от 3 последователни дни (ако сте пропуснали 6 последователни дози), **свържете се веднага с Вашия лекар, който Ви лекува за БАХ, или с медицинската сестра, тъй като може да се наложи дозата Ви да се коригира за избягване на нежелани реакции.**

Вашият лекар или медицинска сестра може да Ви каже да започнете лечението отначало при по-ниска доза, повишавайки я постепенно до предишната Ви поддържаща доза.

<p>Дневник за титриране</p> <p>Моля, прочетете внимателно инструкциите в листовката.</p> <p>Следващите страници от дневника Ви помагат да следите броя таблетки, които трябва да приемате сутрин и вечер по време на титрирането.</p> <p>Използвайте ги, за да записвате броя таблетки, които приемате сутрин и вечер.</p> <p>Обикновено всяка стъпка продължава около 1 седмица, освен ако Вашият лекар или медицинска сестра не Ви инструктира друго. Ако при Вас стъпките на титриране продължават повече от 1 седмица, има допълнителни страници в дневника за проследяване.</p> <p> Използвайте страници 20 до 27, за да проследите първите седмици от лечението, когато използвате само таблетките от 200 микрограма (стъпки 1-4).</p> <p> Ако са Ви предписани таблетки от 200 и от 800 микрограма, използвайте страници 30 до 37 (стъпки 5-8).</p>	<p>Стр. 19</p> <p>Не забравяйте да говорите редовно с Вашия лекар, който Ви лекува за БАХ, или с медицинската сестра.</p> <p>Записвайте си инструкциите на Вашия лекар, който Ви лекува за БАХ, или на медицинската сестра:</p> <p>Служебен телефон и имейл на лекарския кабинет:</p> <p>Телефон на фармацевта:</p> <p>Бележки:</p>
--	---

<p>Стр. 20</p> <p>Всепи ден записваите в кутийките по-долу колко таблетки приемате сутрин и вечер. Разговаряте с моя лекар или медицинска сестра на <u>ДД/ММ/ГГ</u>. Дата: _____</p> <p>20</p> <p>Сутрин  200 микрограма</p> <p>Вечер  200 микрограма</p> <p>Първият прием на Upravi трябва да бъде вечер</p>	<p>Стр. 21</p> <p>Записваите номера на седмицата от лечението в горния ляв ъгъл. Всепи ден записваите в кутийките по-долу колко таблетки приемате сутрин и вечер. Разговаряте с моя лекар или медицинска сестра на <u>ДД/ММ/ГГ</u>. Дата: _____</p> <p>21</p> <p>Сутрин  200 микрограма</p> <p>Вечер  200 микрограма</p> <p>Първият прием на увеличена доза Upravi трябва да бъде вечер</p>
--	--

СЕДМИЦА	Записвайте номера на седмицата от лечението в горния ляв ъгъл. Всеки ден записвайте в кутийките по-долу колко таблетки приемате сутрин и вечер. Разговаряйте с моя лекар или медицинска сестра на <u>ДД/ММ/ГГ</u> . Дата:	22
☀	☉ 200 микрограма	☀
☾	☉ 200 микрограма	☾

СЕДМИЦА	Записвайте номера на седмицата от лечението в горния ляв ъгъл. Всеки ден записвайте в кутийките по-долу колко таблетки приемате сутрин и вечер. Разговаряйте с моя лекар или медицинска сестра на <u>ДД/ММ/ГГ</u> . Дата:	23
☀	☉ 200 микрограма	☀
☾	☉ 200 микрограма	☾

Преминете на стр. 28, ако Вашият лекар предпише таблетки от 800 микрограма

СЕДМИЦА	Записвайте номера на седмицата от лечението в горния ляв ъгъл. Всеки ден записвайте в кутийките по-долу колко таблетки приемате сутрин и вечер. Разговаряйте с моя лекар или медицинска сестра на <u>ДД/ММ/ГГ</u> . Дата:	24
☀	☉ 200 микрограма	☀
☾	☉ 200 микрограма	☾

Преминете на стр. 28, ако Вашият лекар предпише таблетки от 800 микрограма

СЕДМИЦА	Записвайте номера на седмицата от лечението в горния ляв ъгъл. Всеки ден записвайте в кутийките по-долу колко таблетки приемате сутрин и вечер. Разговаряйте с моя лекар или медицинска сестра на <u>ДД/ММ/ГГ</u> . Дата:	25
☀	☉ 200 микрограма	☀
☾	☉ 200 микрограма	☾

Преминете на стр. 28, ако Вашият лекар предпише таблетки от 800 микрограма

СЕДМИЦА	Записвайте номера на седмицата от лечението в горния ляв ъгъл. Всеки ден записвайте в кутийките по-долу колко таблетки приемате сутрин и вечер. Разговаряйте с моя лекар или медицинска сестра на <u>ДД/ММ/ГГ</u> . Дата:	26
☀	☉ 200 микрограма	☀
☾	☉ 200 микрограма	☾

Преминете на стр. 28, ако Вашият лекар предпише таблетки от 800 микрограма

СЕДМИЦА	Записвайте номера на седмицата от лечението в горния ляв ъгъл. Всеки ден записвайте в кутийките по-долу колко таблетки приемате сутрин и вечер. Разговаряйте с моя лекар или медицинска сестра на <u>ДД/ММ/ГГ</u> . Дата:	27
☀	☉ 200 микрограма	☀
☾	☉ 200 микрограма	☾

Преминете на стр. 28, ако Вашият лекар предпише таблетки от 800 микрограма

Използвайте следващите страници от дневника, ако Вашият лекар или медицинска сестра предпише таблетки от 800 микрограма в допълнение към таблетките от 200 микрограма.

На страниците на дневника отбележете, че сте приели по **една** таблетка от 800 микрограма всеки ден сутрин и вечер с предписания Ви брой таблетки от 200 микрограма.

Не забравяйте да говорите редовно с Вашия лекар, който Ви лекува за БАХ, или с медицинската сестра.

Записвайте си инструкциите на Вашия лекар, който Ви лекува за БАХ, или на медицинската сестра:

Служебен телефон и имейл на лекарския кабинет:

Телефон на фармацевта:

Бележки:

<div style="display: flex; flex-direction: column; align-items: center;"> <div style="display: flex; align-items: center; margin-bottom: 20px;"> <div style="background-color: #f0e68c; border-radius: 50%; width: 30px; height: 30px; display: flex; align-items: center; justify-content: center; margin-right: 10px;">2</div> <div>таблетка от 200 микрограма</div> </div> <div style="display: flex; align-items: center;"> <div style="background-color: #333; border-radius: 50%; width: 30px; height: 30px; display: flex; align-items: center; justify-content: center; margin-right: 10px;">8</div> <div>таблетка от 800 микрограма</div> </div> <p style="text-align: center; font-size: small;">(Да се използва при стъпки 5 до 8 за намаляване на броя на необходимите таблетки за доза).</p> </div>	
--	--

Стр. 30

Стр. 31

<p style="font-size: x-small; margin: 0;"># 30</p> <p style="font-size: x-small; margin: 0;"># 31</p> <p style="font-size: x-small; margin: 0;"># 32</p> <p style="font-size: x-small; margin: 0;"># 33</p> <p style="font-size: x-small; margin: 0;"># 34</p> <p style="font-size: x-small; margin: 0;"># 35</p>	<p style="font-size: x-small; margin: 0;"># 30</p> <p style="font-size: x-small; margin: 0;"># 31</p> <p style="font-size: x-small; margin: 0;"># 32</p> <p style="font-size: x-small; margin: 0;"># 33</p> <p style="font-size: x-small; margin: 0;"># 34</p> <p style="font-size: x-small; margin: 0;"># 35</p>
<p style="font-size: x-small; margin: 0;"># 30</p> <p style="font-size: x-small; margin: 0;"># 31</p> <p style="font-size: x-small; margin: 0;"># 32</p> <p style="font-size: x-small; margin: 0;"># 33</p> <p style="font-size: x-small; margin: 0;"># 34</p> <p style="font-size: x-small; margin: 0;"># 35</p>	<p style="font-size: x-small; margin: 0;"># 30</p> <p style="font-size: x-small; margin: 0;"># 31</p> <p style="font-size: x-small; margin: 0;"># 32</p> <p style="font-size: x-small; margin: 0;"># 33</p> <p style="font-size: x-small; margin: 0;"># 34</p> <p style="font-size: x-small; margin: 0;"># 35</p>

Стр. 32

Стр. 33

<p style="font-size: x-small; margin: 0;"># 32</p> <p style="font-size: x-small; margin: 0;"># 33</p> <p style="font-size: x-small; margin: 0;"># 34</p> <p style="font-size: x-small; margin: 0;"># 35</p>	<p style="font-size: x-small; margin: 0;"># 32</p> <p style="font-size: x-small; margin: 0;"># 33</p> <p style="font-size: x-small; margin: 0;"># 34</p> <p style="font-size: x-small; margin: 0;"># 35</p>
<p style="font-size: x-small; margin: 0;"># 32</p> <p style="font-size: x-small; margin: 0;"># 33</p> <p style="font-size: x-small; margin: 0;"># 34</p> <p style="font-size: x-small; margin: 0;"># 35</p>	<p style="font-size: x-small; margin: 0;"># 32</p> <p style="font-size: x-small; margin: 0;"># 33</p> <p style="font-size: x-small; margin: 0;"># 34</p> <p style="font-size: x-small; margin: 0;"># 35</p>

Стр. 34

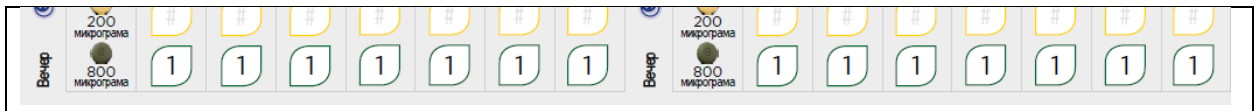
Стр. 35

<p style="font-size: x-small; margin: 0;"># 34</p> <p style="font-size: x-small; margin: 0;"># 35</p>	<p style="font-size: x-small; margin: 0;"># 34</p> <p style="font-size: x-small; margin: 0;"># 35</p>
<p style="font-size: x-small; margin: 0;"># 34</p> <p style="font-size: x-small; margin: 0;"># 35</p>	<p style="font-size: x-small; margin: 0;"># 34</p> <p style="font-size: x-small; margin: 0;"># 35</p>

Стр. 36

Стр. 37

--	--



Стр. 38

Бележки

Стр. 39

Стр. 40

НАРЪЧНИК ЗА ТИТРИРАНЕ – ОПАКОВКА ЗА ТИТРИРАНЕ

Стр. 1

Uptravi 100 микрограма филмирани таблетки
селексипаг

Наръчник за титриране

Започване на лечение с Uptravi

Моля, прочетете придружаващата листовка, преди да започнете лечение. Кажете на Вашия лекар, ако имате нежелани реакции, тъй като лекарят може да Ви препоръча да промените Вашата доза Uptravi.

Стр. 2

Съдържание

Как трябва да приемате Uptravi?

.....4

Как трябва да повишавате дозата си?

.....6

Какви са стъпките?

.....8

Кога трябва да намалите дозата?

.....10

Намаляване на дозата

.....12

Стр. 3

Кога преминавате на поддържащата си
доза...14

Ако сте пропуснали да приемете
Uptravi.....16

Ако сте спрели приема на Uptravi
.....17

Дневник за
титриране.....18

Стр. 4

Как трябва да приемате Uptravi?

Uptravi е лекарство, което се приема всяка сутрин и вечер за лечение на белодробна артериална хипертония, наричана още БАХ.

Началната доза Uptravi е 100 микрограма **веднъж сутрин и веднъж вечер.**

Първият прием на Uptravi трябва да бъде вечер.

Трябва да приемате всяка доза с чаша вода, за предпочитане по време на хранене.

Стр. 5

Има 2 фази на лечение с Uptravi:

Титриране

През първите няколко седмици ще работите с Вашия лекар, за да установите дозата Uptravi, която е подходяща за Вас. Вашият лекар може да Ви каже да повишите стъпаловидно началната доза до по-високи дози Uptravi. Вашият лекар може да намали дозата Ви до по-ниска. Това се нарича титриране. Това позволява на организма Ви да свикне постепенно с лекарството.

Поддържаща фаза

След като Вашият лекар открие дозата, която е подходяща за Вас, това ще бъде дозата, която ще приемате редовно. Тя се нарича поддържаща доза.

Как трябва да повишавате дозата си?

Ще започнете с дозата от 100 микрограма сутрин и вечер и след обсъждане с Вашия лекар или медицинска сестра ще преминете на следващата доза.

Първият прием на повишената доза трябва да бъде вечер. Всяка стъпка обикновено продължава около 1 седмица. Може да са нужни няколко седмици, за да се открие дозата, която е подходяща за Вас.

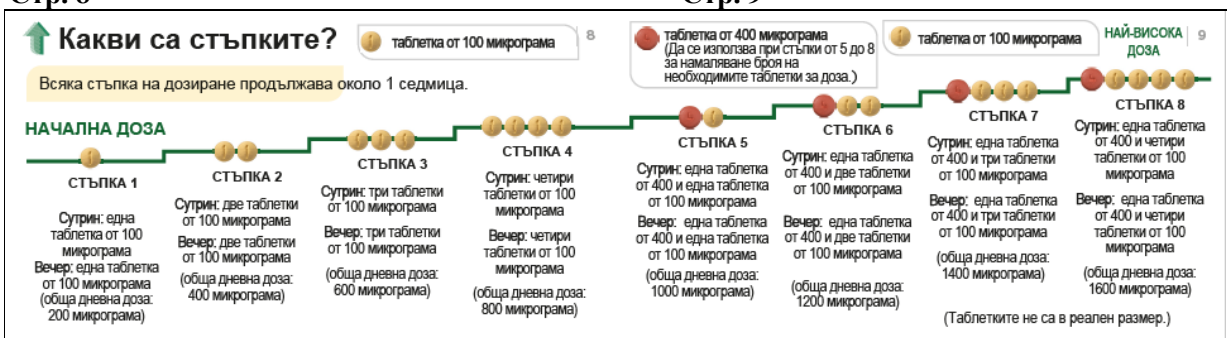
Целта е да се достигне дозата, която е най-подходяща за лечението Ви.

Тази доза ще бъде поддържащата Ви доза.

Всеки пациент с БАХ е различен. **Не всеки ще стигне до една и съща поддържаща доза.**

Някои пациенти може да приемат по 100 микрограма сутрин и вечер като поддържаща доза, докато други ще достигнат най-високата доза от 1 600 микрограма сутрин и вечер.

Някои могат да достигнат до поддържаща доза някъде по средата. Важното е да достигнете дозата, която е най-подходяща за лечението Ви.

**↓ Кога трябва да намалите дозата?**

Както при всички лекарства, може да получите нежелани реакции при приема на Urtravi, когато преминавате на по-високи дози.

Говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, ако имате нежелани реакции. Има лекарства, които могат да помогнат за облекчаването им.

Най-честите нежелани реакции (могат да засегнат повече от 1 на 10 души), които можете да получите, докато приемате Urtravi, са:

- Главоболие • Диария • Гадене • Повръщане
- Болка в челюстите • Болка в мускулите • Болка в крака • Болка в ставите • Зачервяване на лицето

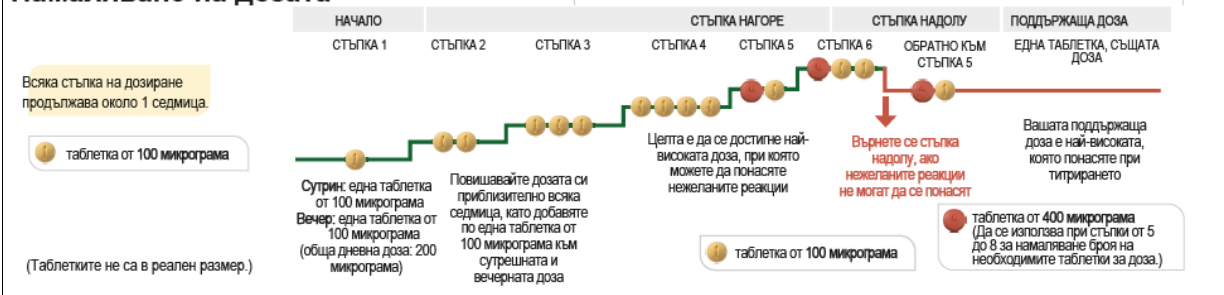
За пълен списък на нежеланите реакции вижте листовката за допълнителна информация.

Ако не можете да понасяте нежеланите реакции, дори след като Вашият лекар или медицинска сестра са се опитали да ги лекуват, може да Ви препоръчат да преминете на по-ниска доза.

Ако Вашият лекар или медицинска сестра Ви кажат да намалите до по-ниска доза, трябва да приемете с една таблетка от 100 микрограма по-малко сутрин и с една по-малко вечер.

Трябва да намалявате дозата си с една стъпка само след като сте говорили с Вашия лекар, който Ви лекува за БАХ, или с медицинската сестра. Този процес на намаляване на дозата ще Ви помогне да установите дозата, която е подходяща за Вас, наричана още поддържаща доза.

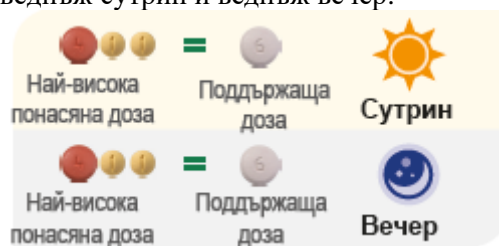
Намаляване на дозата



Кога преминавате на поддържащата си доза

Най-високата доза, която можете да понесете по време на титрирането, ще стане Вашата **поддържаща доза**. Вашата поддържаща доза е дозата, която трябва да продължите да приемате редовно. Вашият лекар или медицинска сестра може да предпише този вид таблетки, при които **количеството на активното вещество в една или няколко таблетки** е равно на поддържащата Ви доза. **Това може да Ви даде възможност да приемате само по една таблетка сутрин и една вечер.**

Например ако най-високата понасяна доза по време на титрирането е била 600 микрограма веднъж сутрин и веднъж вечер:



С времето Вашият лекар или медицинска сестра може да коригира поддържащата Ви доза, ако е необходимо.

Ако сте пропуснали да приемете Uptravi

Ако сте пропуснали доза, приемете я веднага, след като си спомните, след това продължете да приемате таблетките по обичайното време. Ако обичайното време за приемане на следващата доза е в рамките на 6 часа, трябва да не вземате пропуснатата доза и да продължите да приемате лекарството си по обичайното време. **Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата таблетка.**

Ако сте спрели приема на Uptravi

Не спирайте да приемате Uptravi, освен ако Вашият лекар или медицинска сестра не Ви каже. Ако, по каквато и да било причина, спрете да приемате Uptravi за повече от 3 последователни дни (ако сте пропуснали 6 последователни дози), **свържете се веднага с Вашия лекар, който Ви лекува за БАХ, или с медицинската сестра, тъй като може да се наложи дозата Ви да се коригира за избягване на нежелани реакции.**

Вашият лекар или медицинска сестра може да Ви каже да започнете лечението отначало при по-ниска доза, повишавайки я постепенно до предишната Ви поддържаща доза.

Дневник за титриране

Моля, прочетете внимателно инструкциите в листовката.

Следващите страници от дневника Ви помагат да следите броя таблетки, които трябва да приемате сутрин и вечер по време на титрирането.

Използвайте ги, за да записвате броя таблетки, които приемате сутрин и вечер.

Обикновено всяка стъпка продължава около 1 седмица, освен ако Вашият лекар или медицинска сестра не Ви инструктира друго. Ако при Вас стъпките на титриране продължават повече от 1 седмица, има допълнителни страници в дневника за проследяване.



Използвайте страници 20 до 27, за да проследите първите седмици от лечението, когато използвате само таблетките от 100 микрограма (стъпки 1-4).



Ако са Ви предписани таблетки от 100 и от 400 микрограма, използвайте страници 30 до 37 (стъпки 5-8).

Не забравяйте да говорите редовно с Вашия лекар, който Ви лекува за БАХ, или с медицинската сестра.

Записвайте си инструкциите на Вашия лекар, който Ви лекува за БАХ, или на медицинската сестра:

Служебен телефон и имейл на лекарския кабинет:

Телефон на фармацевта:

Бележки:

СЕДМИЦА	Всеки ден записвайте в кутийките по-долу колко таблетки приемате сутрин и вечер. Разговаряйте с моя лекар или медицинска сестра на <u>ДД/ММ/ГГ</u> . Дата:	20	СЕДМИЦА	Записвайте номера на седмицата от лечението в горния ляв ъгъл. Всеки ден записвайте в кутийките по-долу колко таблетки приемате сутрин и вечер. Разговаряйте с моя лекар или медицинска сестра на <u>ДД/ММ/ГГ</u> . Дата:	21
1			#		
Сутрин	100 микрограма	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Вечер	100 микрограма	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Първият прием на Upravi трябва да бъде вечер			Първият прием на увеличена доза Upravi трябва да бъде вечер		

СЕДМИЦА	Записвайте номера на седмицата от лечението в горния ляв ъгъл. Всеки ден записвайте в кутийките по-долу колко таблетки приемате сутрин и вечер. Разговаряйте с моя лекар или медицинска сестра на <u>ДД/ММ/ГГ</u> . Дата:	22	СЕДМИЦА	Записвайте номера на седмицата от лечението в горния ляв ъгъл. Всеки ден записвайте в кутийките по-долу колко таблетки приемате сутрин и вечер. Разговаряйте с моя лекар или медицинска сестра на <u>ДД/ММ/ГГ</u> . Дата:	23
#			#		
Сутрин	100 микрограма	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Вечер	100 микрограма	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Преминете на стр. 28, ако Вашият лекар предпише таблетки от 400 микрограма					

Стр. 24

СЕДМИЦА	Записвайте номера на седмицата от лечението в горния ляв ъгъл. Всеки ден записвайте в кутийките по-долу колко таблетки приемате сутрин и вечер. Разговаряйте с моя лекар или медицинска сестра на <u>ДД/ММ/ГГ</u> . Дата: _____	24	СЕДМИЦА	Записвайте номера на седмицата от лечението в горния ляв ъгъл. Всеки ден записвайте в кутийките по-долу колко таблетки приемате сутрин и вечер. Разговаряйте с моя лекар или медицинска сестра на <u>ДД/ММ/ГГ</u> . Дата: _____	25												
☀ Сутрин	100 микрограма	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	☀ Сутрин	100 микрограма	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
🌙 Вечер	100 микрограма	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	🌙 Вечер	100 микрограма	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Преминете на стр. 28, ако Вашият лекар предпише таблетки от 400 микрограма								Преминете на стр. 28, ако Вашият лекар предпише таблетки от 400 микрограма									

Стр. 25

Стр. 26



СЕДМИЦА	Записвайте номера на седмицата от лечението в горния ляв ъгъл. Всеки ден записвайте в кутийките по-долу колко таблетки приемате сутрин и вечер. Разговаряйте с моя лекар или медицинска сестра на <u>ДД/ММ/ГГ</u> . Дата: _____	26	СЕДМИЦА	Записвайте номера на седмицата от лечението в горния ляв ъгъл. Всеки ден записвайте в кутийките по-долу колко таблетки приемате сутрин и вечер. Разговаряйте с моя лекар или медицинска сестра на <u>ДД/ММ/ГГ</u> . Дата: _____	27												
☀ Сутрин	100 микрограма	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	☀ Сутрин	100 микрограма	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
🌙 Вечер	100 микрограма	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	🌙 Вечер	100 микрограма	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Преминете на стр. 28, ако Вашият лекар предпише таблетки от 400 микрограма								Преминете на стр. 28, ако Вашият лекар предпише таблетки от 400 микрограма									

Стр. 27

Стр. 28

Използвайте следващите страници от дневника, ако Вашият лекар или медицинска сестра предпише таблетки от 400 микрограма в допълнение към таблетките от 100 микрограма.

На страниците на дневника отбележете, че сте приели по **една** таблетка от 400 микрограма всеки ден сутрин и вечер с предписания Ви брой таблетки от 100 микрограма.

-  **таблетка от 100 микрограма**
-  **таблетка от 400 микрограма (Да се използва при стъпки от 5 до 8 за намаляване броя на необходимите таблетки за доза.)**

Стр. 29

Не забравяйте да говорите редовно с Вашия лекар, който Ви лекува за БАХ, или с медицинската сестра.

Записвайте си инструкциите на Вашия лекар, който Ви лекува за БАХ, или на медицинската сестра:

Служебен телефон и имейл на лекарския кабинет:

Телефон на фармацевта:

Бележки:

--	--

Стр. 40

--	--

ПРИЛОЖЕНИЕ IV

**НАУЧНИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ И ОСНОВАНИЯ ЗА ПРОМЯНА НА УСЛОВИЯТА НА
РАЗРЕШЕНИЯТА ЗА УПОТРЕБА**

Научни заключения

Предвид оценъчния доклад на PRAC относно ПАДБ за селексипаг, научните заключения на PRAC са, както следва:

С оглед на наличните данни за ангиоедем от клинично(и) изпитване(я), спонтанни и редовни доклади, включващи в някои случаи тясна времева връзка, с отшумяване на реакцията при преустановяване на приложението на лекарствения продукт и повторна поява на реакцията след възобновяване, липса на ясна алтернативна етиология и потенциален правдоподобен механизъм, докладчикът на PRAC счита, че причинно-следствената връзка между селексипаг най-малкото е възможно да съществува. Докладчикът на PRAC заключи, че информацията за продуктите, съдържащи селексипаг, трябва да бъде съответно изменена.

След като разгледа препоръката на PRAC, СМНР се съгласява с общите научни заключения и основанията за препоръката на PRAC.

Основания за промяната на условията на разрешението(ята) за употреба

Въз основа на научните заключения за селексипаг СМНР счита, че съотношението полза/риск за лекарствения(ите) продукт(и), съдържащ(и) селексипаг, е непроменено с предложените промени в продуктовата информация.

СМНР препоръчва промяна на условията на разрешението(ята) за употреба.