

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## **1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Uptravi 100 mikrogram filmdragerade tabletter  
Uptravi 200 mikrogram filmdragerade tabletter  
Uptravi 400 mikrogram filmdragerade tabletter  
Uptravi 600 mikrogram filmdragerade tabletter  
Uptravi 800 mikrogram filmdragerade tabletter  
Uptravi 1 000 mikrogram filmdragerade tabletter  
Uptravi 1 200 mikrogram filmdragerade tabletter  
Uptravi 1 400 mikrogram filmdragerade tabletter  
Uptravi 1 600 mikrogram filmdragerade tabletter

## **2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING**

### Uptravi 100 mikrogram filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 100 mikrogram selexipag.

### Uptravi 200 mikrogram filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 200 mikrogram selexipag.

### Uptravi 400 mikrogram filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 400 mikrogram selexipag.

### Uptravi 600 mikrogram filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 600 mikrogram selexipag.

### Uptravi 800 mikrogram filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 800 mikrogram selexipag.

### Uptravi 1 000 mikrogram filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 1 000 mikrogram selexipag.

### Uptravi 1 200 mikrogram filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 1 200 mikrogram selexipag.

### Uptravi 1 400 mikrogram filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 1 400 mikrogram selexipag.

### Uptravi 1 600 mikrogram filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 1 600 mikrogram selexipag.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## **3. LÄKEMEDELFORM**

Filmdragerad tablett

#### Uptravi 100 mikrogram filmdragerade tabletter

Runda, ljusgula filmdragerade tabletter med en diameter på 3,0 mm, präglade med "1" på ena sidan.

#### Uptravi 200 mikrogram filmdragerade tabletter

Runda, ljusgula filmdragerade tabletter med en diameter på 7,3 mm, präglade med "2" på ena sidan.

#### Uptravi 400 mikrogram filmdragerade tabletter

Runda, röda filmdragerade tabletter med en diameter på 7,3 mm, präglade med "4" på ena sidan.

#### Uptravi 600 mikrogram filmdragerade tabletter

Runda, ljuslila filmdragerade tabletter med en diameter på 7,3 mm, präglade med "6" på ena sidan.

#### Uptravi 800 mikrogram filmdragerade tabletter

Runda, gröna filmdragerade tabletter med en diameter på 7,3 mm, präglade med "8" på ena sidan.

#### Uptravi 1 000 mikrogram filmdragerade tabletter

Runda, orange filmdragerade tabletter med en diameter på 7,3 mm, präglade med "10" på ena sidan.

#### Uptravi 1 200 mikrogram filmdragerade tabletter

Runda, mörklila filmdragerade tabletter med en diameter på 7,3 mm, präglade med "12" på ena sidan.

#### Uptravi 1 400 mikrogram filmdragerade tabletter

Runda, mörkgula filmdragerade tabletter med en diameter på 7,3 mm, präglade med "14" på ena sidan.

#### Uptravi 1 600 mikrogram filmdragerade tabletter

Runda, bruna filmdragerade tabletter med en diameter på 7,3 mm, präglade med "16" på ena sidan.

## **4. KLINISKA UPPGIFTER**

### **4.1 Terapeutiska indikationer**

Uptravi är avsett för långtidsbehandling av pulmonell arteriell hypertension (PAH) hos vuxna patienter med WHO-funktionsklass II–III, antingen som kombinationsbehandling till patienter med otillräcklig sjukdomskontroll trots behandling med endotelinreceptorantagonist (ERA) och/eller fosfodiesteras 5-hämmare (PDE 5-hämmare), eller som monoterapi till patienter för vilka dessa behandlingar inte är lämpliga.

Effekt har påvisats i en PAH-population som omfattade idiopatisk och hereditär PAH, PAH associerad med bindvävssjukdomar samt PAH associerad med korrigerade enkla kongenitala hjärtfel (se avsnitt 5.1).

### **4.2 Dosering och administreringsätt**

Behandling ska endast inledas och övervakas av läkare med erfarenhet av att behandla PAH.

## Dosering

### *Individuell dositering*

Dosen ska upptitreras för varje patient till högsta individuellt tolererade underhållsdos. Denna kan variera från 200 mikrogram två gånger dagligen till maximalt 1 600 mikrogram två gånger dagligen.

Rekommenderad startdos är 200 mikrogram två gånger dagligen med cirka 12 timmars intervall. Dosökning sker i steg om 200 mikrogram två gånger dagligen, vanligen en gång i veckan. Behandling samt varje dosökning bör inledas på kvällen. Under dositeringen kan vissa biverkningar, relaterade till selexipags verkningsmekanism uppkomma (t.ex. huvudvärk, diarré, illamående och kräkningar, käksmärta, myalgi, värk i armar och ben, artralgi och ansiktsrodnad). Dessa är oftast övergående eller kan hanteras med symtomatisk behandling (se avsnitt 4.8). Om en dosökning inte kan tolereras, ska dosen sänkas till föregående dosnivå.

Om upptitreringen begränsas av andra skäl än biverkningar relaterade till verkningsmekanismen för Upravi, kan ett nytt dosökningsförsök övervägas för att nå högsta individuellt tolererade dos (högst 1 600 mikrogram två gånger dagligen).

### *Individuell underhållsdos*

Högsta tolererade dos som uppnåtts under titreringen ska bibehållas. Om behandling med en given dos över tid inte tolereras ska symtomatisk behandling och/eller dosminskning till föregående lägre nivå övervägas.

### *Behandlingsavbrott och utsättning*

En utebliven dos ska tas så snart som möjligt efter att detta upptäckts, dock inte om det är mindre än 6 timmar till nästa planerade dos.

Vid behandlingsavbrott längre än 3 dagar ska behandlingen återupptas med en lägre dos och sedan upptitreras.

Erfarenheterna av abrupt utsättning av selexipag hos patienter med PAH är begränsade. Man har inte funnit några belägg för en akut rebound-effekt.

Utsättningen av Upravi ska ske gradvis, samtidigt som en alternativ behandling sätts in.

### *Dosjustering med samtidig administrering av måttliga CYP2C8-hämmare*

Vid samtidig administrering av måttliga CYP2C8-hämmare (t.ex. klopidogrel, deferasirox och teriflunomid) ska den totala dagliga dosen av Upravi sänkas till hälften genom att varje dos halveras och ges två gånger dagligen. Alternativt, för att uppnå hälften av den dagliga dosen, kan en doseringsfrekvens med Upravi en gång dagligen fortsättas hos patienter som redan kontrolleras väl med en doseringsregim en gång dagligen, eller hos patienter där lämplig(a) dosstyrka(or) för dosering två gånger dagligen med halva dosen inte finns tillgängligt. Om behandlingen inte tolereras vid en given dos ska symtomatisk behandling och/eller en dosreduktion till nästa lägre dos övervägas. När den samtidiga administreringen av måttliga CYP2C8-hämmare upphör ska den totala dagliga dosen av Upravi ökas efter behov. Maxdosen på 1 600 mikrogram två gånger dagligen får inte överskridas (se avsnitt 4.5).

## Särskilda populationer

### *Äldre (≥ 65 år)*

Ingen dosjustering krävs för äldre personer (se avsnitt 5.2). Den kliniska erfarenheten av behandling av patienter över 75 år är begränsad. Upravi ska därför användas med försiktighet i denna population (se avsnitt 4.4).

### *Nedsatt leverfunktion*

Selexipag ska inte ges till patienter med allvarligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C, se avsnitt 4.4). Till patienter med måttlig leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh klass B) ska behandling

inledas med 100 mikrogram två gånger dagligen. Dosen ökas en gång i veckan med 100 mikrogram två gånger dagligen tills biverkningar relaterade till selexipags verkningsmekanism, och som inte kan tolereras eller behandlas medicinskt, uppkommer. För dessa patienter är den maximala dosen 800 mikrogram två gånger dagligen. Alternativt, för att uppnå hälften av den dagliga dosen, kan en doseringsfrekvens med Uptravi en gång dagligen fortsättas hos patienter som redan kontrolleras väl med en doseringsregim en gång dagligen, eller hos patienter där lämplig(a) dosstyrka(or) för dosering två gånger dagligen med halva dosen inte finns tillgängligt. Ingen dosjustering krävs för patienter med lätt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass A).

#### *Nedsatt njurfunktion*

Ingen dosjustering krävs för patienter med lätt eller måttligt nedsatt njurfunktion. Ingen justering av startdosen behöver göras för patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion (estimerad glomerulär filtreringshastighet [eGFR] < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), men dositering ska göras med försiktighet hos dessa patienter (se avsnitt 4.4).

#### *Pediatrisk population*

Säkerhet och effekt för selexipag för barn i åldern 0 till 18 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga. Administrering av selexipag rekommenderas inte till barn. Djurstudier har visat på en ökad risk för intussusception (tarminvagination) men den kliniska betydelsen av dessa fynd är okänd (se avsnitt 5.3).

#### Administreringssätt

Oral användning.

De filmdragerade tablettorna ska tas peroralt morgon och kväll. För att minska risken för biverkningar rekommenderas att Uptravi tas tillsammans med mat. Varje dosökning ska inledas på kvällen.

De filmdragerade tablettorna ska sväljas tillsammans med vatten. Tablettorna ska inte delas eller krossas eftersom drageringen skyddar det aktiva ämnet från ljus.

Patienter som har nedsatt syn måste särskilt instrueras att se till att få hjälp med titreringsperioden.

### **4.3 Kontraindikationer**

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Svår hjärtsjukdom eller instabil angina.
- Hjärtinfarkt under de senaste 6 månaderna.
- Dekompenserad hjärtsvikt om patienten inte står under noggrann medicinsk övervakning.
- Allvarliga arytmier.
- Cerebrovaskulära händelser (t.ex. transitorisk ischemisk attack, stroke) under de senaste 3 månaderna.
- Medfödda eller förvärvade klaffel med kliniskt relevant hjärtdysfunktion som inte har samband med pulmonell hypertension.
- Samtidig användning av starka hämmare av CYP2C8 (t.ex. gemfibrozil, se avsnitt 4.5).

### **4.4 Varningar och försiktighet**

#### Hypotoni

Selexipag har vasodilaterande egenskaper som kan leda till blodtryckssänkning. Innan Uptravi förskrivs ska det noga övervägas om patienter med vissa underliggande tillstånd kan påverkas negativt av den vasodilaterande effekten (t.ex. patienter som behandlas med blodtryckssänkande medel eller som har vilohypotoni, hypovolemi, svårt utflödeshinder i vänsterkammaren eller autonom dysfunktion) (se avsnitt 4.8).

## Hypertyreos

Hypertyreos har observerats vid behandling med Uptravi. Test av sköldkörtelfunktionen rekommenderas på kliniska indikationer om patienten visar tecken eller symtom på hypertyreos (se avsnitt 4.8).

## Pulmonell venooklusiv sjukdom

Fall av lungödem har rapporterats då patienter med pulmonell venooklusiv sjukdom behandlats med vasodilatorer (främst prostacykliner). Om patienter med PAH visar tecken på lungödem när de behandlas med Uptravi ska därför möjligheten av pulmonell venooklusiv sjukdom beaktas. Om detta bekräftas ska behandlingen sättas ut.

## Äldre (≥ 65 år)

Kliniska erfarenheter av att behandla patienter över 75 år med selexipag är begränsade. Uptravi ska därför användas med försiktighet i denna patientgrupp (se avsnitt 4.2).

## Nedsatt leverfunktion

Den finns ingen klinisk erfarenhet av att behandla patienter med allvarligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C) med selexipag. Behandlingen ska därför inte ges till dessa patienter. Exponeringen för selexipag och dess aktiva metabolit är förhöjd hos personer med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass B; se avsnitt 5.2). Till patienter med måttligt nedsatt leverfunktion ska den totala dagliga dosen av Uptravi sänkas (se avsnitt 4.2).

## Nedsatt njurfunktion

Försiktighet ska iakttas under dositering för patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion (eGFR <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Det finns ingen erfarenhet av användning av Uptravi till patienter som genomgår dialys (se avsnitt 5.2). Uptravi ska därför inte användas till dessa patienter.

## Fertila kvinnor

Fertila kvinnor ska använda effektiva preventivmedel under behandling med selexipag (se avsnitt 4.6).

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

### Effekter av andra läkemedel på selexipag

Selexipag hydrolyseras till sin aktiva metabolit av karboxylesteraser (se avsnitt 5.2). Både selexipag och den aktiva metaboliten bryts ner genom oxidering, främst av CYP2C8 och i mindre utsträckning av CYP3A4. Glukuronidering av den aktiva metaboliten katalyseras av UGT1A3 och UGT2B7. Selexipag och dess aktiva metabolit är substrat för OATP1B1 och OATP1B3. Selexipag är ett svagt substrat för effluxpumpen P-glykoprotein (P-gp). Den aktiva metaboliten är ett svagt substrat för bröstcancerresistensprotein (BCRP).

Farmakokinetiken hos selexipag och dess aktiva metabolit påverkas inte av warfarin.

### *Hämmare av CYP2C8*

Vid användning av gemfibrozil, en stark CYP2C8-hämmare, i dosen 600 mg två gånger dagligen, ökade exponeringen för selexipag med ungefär en fördubbling. Exponeringen för selexipags aktiva metabolit, som står för den största delen av effekten, ökade ungefär 11 gånger. Samtidig administrering av Uptravi och starka hämmare av CYP2C8 (t.ex. gemfibrozil) är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

Samtidig administrering av Uptravi med klopidogrel (laddningsdos på 300 mg eller underhållsdos på 75 mg en gång dagligen), en måttlig CYP2C8-hämmare, hade ingen relevant effekt på exponeringen för selexipag men ökade exponeringen för den aktiva metaboliten ca 2,2 och 2,7 gånger efter laddnings- respektive underhållsdosen. Den totala dagliga dosen av Uptravi ska sänkas genom att varje dos halveras vid samtidig administrering med måttliga CYP2C8-hämmare (t.ex. klopidogrel, deferasirox, teriflunomid). Alternativt, för att uppnå hälften av den dagliga dosen, kan en doseringsfrekvens med Uptravi en gång dagligen fortsättas hos patienter som redan kontrolleras väl med en doseringsregim en gång dagligen, eller hos patienter där lämplig(a) dosstyrka(or) för dosering två gånger dagligen med halva dosen inte finns tillgängligt. När samtidig administrering av måttliga CYP2C8-hämmare upphör ska den totala dagliga dosen av Uptravi ökas efter behov. Maxdosen på 1 600 mikrogram två gånger dagligen får inte överskridas (se avsnitt 4.2).

#### *Inducerare av CYP2C8*

Vid användning av rifampicin, en inducerare av CYP2C8 (och UGT-enzym), i dosen 600 mg en gång dagligen, förändrades inte exponeringen för selexipag. Exponeringen för selexipags aktiva metabolit minskade till hälften. Selexipagdosen kan behöva justeras vid samtidig administrering av inducerare av CYP2C8 (t.ex. rifampicin, karbamazepin och fenytoin).

#### *Hämmare av UGT1A3 och UGT2B7*

Effekten av starka hämmare av UGT1A3 och UGT2B7 (valproinsyra, probenecid och flukonazol) på exponeringen för selexipag och dess aktiva metabolit har inte studerats. Försiktighet krävs när dessa läkemedel administreras samtidigt med Uptravi. En potentiell farmakokinetisk interaktion med starka hämmare av UGT1A3 och UGT2B7 kan inte uteslutas.

#### *Hämmare och inducerare av CYP3A4*

Vid användning av lopinavir/ritonavir, en stark CYP3A4-hämmare, i dosen 400 mg/100 mg två gånger dagligen, ökade exponeringen för selexipag med ungefär en fördubbling. Exponeringen för selexipags aktiva metabolit förändrades inte. Med tanke på den aktiva metabolitens 37-faldigt högre potens är denna effekt inte kliniskt relevant. Eftersom en stark CYP3A4-hämmare inte påverkade den aktiva metabolitens farmakokinetik, vilket indikerar att CYP3A4-vägen inte är viktig för eliminering av den aktiva metaboliten, förväntas inga effekter av inducerare av CYP3A4 på den aktiva metabolitens farmakokinetik.

#### *PAH-specifika behandlingar*

I den placebokontrollerade fas 3-prövningen på patienter med PAH resulterade användning av selexipag i kombination med både en ERA och en PDE-5-hämmare i 30 % lägre exponering för den aktiva metaboliten.

#### *Transportproteinhämmare (lopinavir/ritonavir)*

Vid användning av lopinavir/ritonavir, en stark hämmare av OATP (OATP1B1 och OATP1B3) och P-gp, i dosen 400 mg/100 mg två gånger dagligen, ökade exponeringen för selexipag med ungefär en fördubbling. Exponeringen för selexipags aktiva metabolit förändrades inte. Med tanke på att den aktiva metaboliten står för den största delen av den farmakologiska effekten saknar detta klinisk relevans.

#### Effekter av selexipag på andra läkemedel

Selexipag och dess aktiva metabolit varken hämmar eller inducerar cytokrom P450-enzym och transportproteiner vid kliniskt relevanta koncentrationer.

#### *Antikoagulantia eller trombocyt aggregationshämmare*

Selexipag hämmar trombocyt aggregation *in vitro*. I den placebokontrollerade fas 3-prövningen på patienter med PAH sågs ingen ökad blödningsrisk vid användning av selexipag jämfört med placebo, inte heller när selexipag gavs tillsammans med antikoagulantia (t.ex. heparin eller antikoagulantia av kumarintyp) eller trombocyt aggregationshämmare. I en studie på friska försökspersoner förändrade inte selexipag (400 mikrogram två gånger dagligen) exponeringen för S-warfarin (CYP2C9-substrat)

eller R-warfarin (CYP3A4-substrat) efter en engångsdos om 20 mg warfarin. Selexipag påverkade inte warfarins farmakodynamiska effekt på INR (International Normalised Ratio).

#### *Midazolam*

Efter upptitrering till 1 600 mikrogram selexipag två gånger dagligen sågs vid steady state ingen kliniskt relevant ändring av exponeringen av midazolam, ett känsligt intestinalt och hepatiskt CYP3A4-substrat, eller dess metabolit 1-hydroximidazolam. Samtidig administrering av selexipag med CYP3A4-substrat kräver ingen dosjustering.

#### *Hormonella preventivmedel*

Inga specifika studier av läkemedelsinteraktioner med hormonella preventivmedel har utförts. Eftersom selexipag inte påverkade exponeringen för CYP3A4-substraten midazolam och R-warfarin eller CYP2C9-substratet S-warfarin förväntas ingen minskad effekt av hormonella preventivmedel.

### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

#### Fertila kvinnor

Fertila kvinnor ska använda effektiva preventivmedel under behandling med selexipag (se avsnitt 4.4).

#### Graviditet

Det finns inga data från användning av selexipag hos gravida kvinnor. Djurstudier visar inga direkta eller indirekta skadliga reproduktionstoxikologiska effekter. Selexipag och dess huvudmetabolit uppvisade 20 till 80 gånger lägre potens för prostacyclinreceptorn (IP) *in vitro*, för de djurarter som användes i reproduktionstoxikologiska tester och jämfördes med människa. Säkerhetsmarginalerna för potentiella IP-receptormedierade effekter på reproduktionen är därför mindre än för icke-IP-relaterade effekter (se avsnitt 5.3).

Upptitrering rekommenderas inte under graviditet eller till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel.

#### Amning

Det är okänt om selexipag eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjölken. Hos råttor utsöndras selexipag och dess metaboliter i mjölken (se avsnitt 5.3). En risk för det ammade barnet kan inte uteslutas. Upptitrering ska inte användas under amning.

#### Fertilitet

Inga kliniska data finns tillgängliga. I studier på råttor orsakade selexipag i höga doser övergående störningar i östruscykeln, som dock inte påverkade fertiliteten (se avsnitt 5.3). Relevansen för människa är okänd.

### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Upptitrering har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patientens kliniska status och biverkningsprofilen för selexipag (t.ex. huvudvärk och hypotoni, se avsnitt 4.8) ska beaktas vid bedömning av patientens förmåga att framföra fordon och använda maskiner.

### **4.8 Biverkningar**

#### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligast rapporterade biverkningarna är huvudvärk, diarré, illamående och kräkningar, käksmärta, myalgi, värk i armar och ben, artralgi och ansiktsrodnad. Dessa reaktioner är vanligare under upptitreringsfasen. Majoriteten av dessa reaktioner är av lindrig till måttlig intensitet.



Säkerheten hos selexipag har undersökts i en placebokontrollerad långtidsstudie i fas 3, som omfattade 1 156 patienter med symptomatisk PAH. Behandlingen pågick i genomsnitt 76,4 veckor (median 70,7 veckor) för patienterna som fick selexipag och i 71,2 veckor (median 63,7 veckor) för patienterna som fick placebo. Exponeringen för selexipag pågick i upp till 4,2 år.

#### Tabell över biverkningar

Biverkningar från den pivotala kliniska studien redovisas i tabellen nedan. Biverkningarna rangordnas efter frekvens inom respektive organsystem och presenteras i fallande ordning efter svårighetsgrad. Frekvenserna definieras som mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ).

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga
Blodet och lymfsystemet		Anemi* Sänkt hemoglobinvärde*	
Endokrina systemet		Hypertyreos* Sänkt nivå av tyreoida-stimulerande hormon	
Metabolism och nutrition		Minskad aptit Viktnedgång	
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk*		
Hjärtat			Sinustakykardi*
Blodkärl	Ansiktsrodnad*	Hypotoni*	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Nasofaryngit (icke infektiös)	Nästäppa	
Magtarmkanalen	Diarré* Kräkningar* Illamående*	Buksmärta Dyspepsi*	
Hud och subkutan vävnad		Utslag Urtikaria Erytem	
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Käksmärta* Myalgi* Artralgi* Värk i armar och ben*		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Smärta	

\* Se avsnittet Beskrivning av ett urval biverkningar.

#### Beskrivning av ett urval biverkningar

##### *Farmakologiska effekter i samband med titrering respektive underhållsbehandling*

Biverkningar som har samband med selexipags verkningsmekanism har observerats frekvent, särskilt under den individuella upptitreringsfasen. Dessa redovisas nedan:

Biverkningar liknande de associerade med prostacyclin	Titrering		Underhåll	
	Selexipag	Placebo	Selexipag	Placebo
Huvudvärk	64 %	28 %	40 %	20 %
Diarré	36 %	12 %	30 %	13 %
Illamående	29 %	13 %	20 %	10 %
Käksmärta	26 %	4 %	21 %	4 %

Myalgi	15 %	5 %	9 %	3 %
Värk i armar och ben	14 %	5 %	13 %	6 %
Kräkningar	14 %	4 %	8 %	6 %
Ansiktsrodnad	11 %	4 %	10 %	3 %
Artralgi	7 %	5 %	9 %	5 %

Effekterna är vanligen övergående eller kan hanteras med symtomatisk behandling. 7,5 % av patienterna som fick selexipag avbröt behandlingen på grund av dessa biverkningar. Ungefärlig frekvens av allvarliga biverkningar var 2,3 % i selexipaggruppen och 0,5 % i placebogruppen. I klinisk praxis har biverkningar i magtarmkanalen svarat på behandling med läkemedel mot diarré, kräkning respektive illamående, och/eller läkemedel mot funktionella rubbningar i magtarmkanalen. Biverkningar som involverar smärta har ofta behandlats med analgetika (t.ex. paracetamol).

#### *Sänkt hemoglobinvärde*

I en placebokontrollerad fas 3-studie på patienter med PAH varierade genomsnittlig absolut förändring av hemoglobinvärdet vid regelbundna besök jämfört med vid baslinjen från -0,34 till -0,02 g/dl i selexipaggruppen, jämfört med från -0,05 till 0,25 g/dl i placebogruppen. Minskad hemoglobinkoncentration från baslinjen till under 10 g/dl rapporterades hos 8,6 % av patienterna som fick selexipag och hos 5,0 % av placebopatienterna.

I en placebokontrollerad fas 3-studie på patienter nyligen diagnostiserade med PAH varierade genomsnittlig absolut förändring av hemoglobinvärdet vid regelbundna besök jämfört med baslinjen från -1,77 till -1,26 g/dl i trippelbehandlingsgruppen (selexipag, macitentan, tadalafil) jämfört med från -1,61 till -1,28 g/dl i dubbelbehandlingsgruppen (placebo, macitentan och tadalafil). Minskad hemoglobinkoncentration från baslinjen till under 10 g/dl rapporterades hos 19,0 % av patienterna i trippelbehandlingsgruppen och hos 14,5 % i dubbelbehandlingsgruppen. Anemi rapporterades med frekvensen mycket vanlig (13,4 %) i trippelbehandlingsgruppen jämfört med frekvensen vanlig (8,3 %) i dubbelbehandlingsgruppen.

#### *Test av sköldkörtelfunktionen*

I en placebokontrollerad fas 3-studie på patienter med PAH rapporterades hypertyreos hos 1,6 % av patienterna i selexipaggruppen, medan det inte fanns något fall i placebogruppen (se avsnitt 4.4). En minskning (upp till -0,3 mU/l från ett medianvärde vid baslinjen på 2,5 mU/l) för tyreoidestimulerande hormon sågs vid de flesta besöken i selexipaggruppen. I placebogruppen observerades obetydliga förändringar av medianvärdena. Ingen förändring av medelvärdet för trijodtyronin eller tyroxin sågs i någon av grupperna.

#### *Ökad hjärtfrekvens*

I den placebokontrollerade fas 3-studien på patienter med PAH sågs en övergående ökning av genomsnittlig hjärtfrekvens med 3–4 slag per minut 2–4 timmar efter dosering. EKG-undersökning visade sinustakykardi hos 11,3 % av patienterna i selexipaggruppen jämfört med hos 8,8 % av patienterna i placebogruppen (se avsnitt 5.1).

#### *Hypotoni*

I den placebokontrollerade fas 3-studien på patienter med PAH rapporterades hypotoni hos 5,8 % av patienterna i selexipaggruppen jämfört med 3,8 % i placebogruppen. Absoluta förändringar av medelvärdet för systoliskt blodtryck vid regelbundna besök jämfört med baslinjen varierade från -2,0 till -1,5 mmHg i selexipaggruppen jämfört med -1,3 till 0,0 mmHg i placebogruppen, och för diastoliskt blodtryck varierade förändringarna från -1,6 till -0,1 mmHg i selexipaggruppen jämfört med -1,1 till 0,3 mmHg i placebogruppen. Sänkning av systoliskt blodtryck under 90 mmHg registrerades för 9,7 % av patienterna i selexipaggruppen jämfört med 6,7 % i placebogruppen.

#### *Dyspepsi*

I en placebokontrollerad fas 3-studie på patienter nyligen diagnostiserade med PAH rapporterades dyspepsi med frekvensen mycket vanlig (16,8 %) hos patienter som fick trippelbehandling (selexipag, macitentan, tadalafil) jämfört med frekvensen vanlig (8,3 %) hos patienter som fick dubbelbehandling (placebo, macitentan och tadalafil).

### *Långtidssäkerhet*

Av de 1 156 patienter som deltog i den pivotala studien fortsatte 709 patienter in i en öppen långtids-förlängningsstudie (330 patienter fortsatte med selexipag från GRIPHON-studien och 379 patienter fick placebo i GRIPHON-studien och gick över till selexipag). Långtidsuppföljning av patienter som behandlats med selexipag under en mediantid av 30,5 månader och upp till maximalt 103 månader visade en liknande säkerhetsprofil som i den pivotala kliniska studien som beskrivs ovan.

### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

## **4.9 Överdoser**

Enstaka fall av överdosering upp till 3 200 mikrogram har rapporterats. Den enda följdverkan som rapporterades var ett lätt och övergående illamående. Vid en överdosering måste understödande åtgärder sättas in efter behov. Dialys har sannolikt ingen effekt eftersom selexipag och dess aktiva metabolit är starkt proteinbundna.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Antikoagulantia, trombocyttaggregationshämmande medel, exkl heparin, ATC-kod: B01AC27

### Verkningsmekanism

Selexipag är en selektiv IP-receptoragonist som skiljer sig från prostacyclin och dess analoger. Selexipag hydrolyseras av karboxylesteraser till sin aktiva metabolit, som är omkring 37 gånger mer potent än selexipag. Selexipag och den aktiva metaboliten är IP-receptoragonister med hög affinitet och hög selektivitet till IP-receptorn, jämfört med andra prostanoideceptorer (EP<sub>1</sub>–EP<sub>4</sub>, DP, FP och TP). Låg selektivitet för EP<sub>1</sub>, EP<sub>3</sub>, FP och TP är viktigt eftersom dessa är väl beskrivna kontraktila receptorer i magtarmkanalen och blodkärlen. Låg selektivitet för EP<sub>2</sub>, EP<sub>4</sub> och DP<sub>1</sub> är viktigt eftersom dessa receptorer förmedlar immunosuppressiva effekter.

Selexipags och den aktiva metabolitens stimulering av IP-receptorn leder till kärldilaterande och även antiproliferativa och antifibrotiska effekter. Selexipag förhindrade kardiell och pulmonell remodellering i en PAH-modell på råttor och ledde till proportionella minskningar av pulmonellt och perifert tryck. Detta tyder på att perifer vasodilatation återspeglar den farmakodynamiska effekten i lungorna. Selexipag ledde inte till desensitisering av IP-receptorn *in vitro* eller till takyfyxi i en råttmodell.

### Farmakodynamisk effekt

#### *Kardiell elektrofysiologi*

I en grundlig QT-studie på friska försökspersoner gav upprepade doser selexipag 800 och 1 600 mikrogram två gånger dagligen inte några effekter på hjärtats repolarisering (QT<sub>c</sub>-intervallet) eller retledning (PR- och QRS-intervall) och hade en lätt accelererande effekt på hjärtfrekvensen (den placebokorrigerade och baslinjen-justerade ökningen av hjärtfrekvensen uppgick till 6–7 slag per minut 1,5 till 3 timmar efter dosering av 800 mikrogram selexipag och 9–10 slag per minut vid samma tidpunkt efter dosering av 1 600 mikrogram selexipag).

### *Koagulationsfaktorer*

I fas 1- och fas 2-studier sågs en lätt minskning av plasmanivåerna av von Willebrands faktor (vWF) vid användning av selexipag. Värdena låg fortfarande över den nedre gränsen för normalintervallet.

### *Pulmonell hemodynamik*

I en dubbelblind, placebokontrollerad klinisk fas 2-studie bedömdes hemodynamiska variabler efter 17 veckors behandling hos patienter med PAH med WHO-funktionsklass II–III som samtidigt fick ERA och/eller PDE-5-hämmare. Patienter vars selexipagbehandling upptitrerades till individuell tolererade doser (i steg om 200 mikrogram två gånger dagligen upp till 800 mikrogram två gånger dagligen, n=33) fick en statistiskt signifikant genomsnittlig minskning av pulmonellt kärlmotstånd (PVR) med 30,3 % (95 % konfidensintervall [CI]: -44,7 %, -12,2 %; p = 0,0045) och ökat hjärtindex (CI) (medelvärde för behandlingseffekt) på 0,48 l/min/m<sup>2</sup> (95 % CI: 0,13; 0,83) jämfört med placebo (n=10).

### Klinisk effekt och säkerhet

#### *Effekt hos patienter med PAH*

Effekten av selexipag på progression av PAH har visats i en långtids-, multicenterstudie (längsta exponeringstid cirka 4,2 år). Studien var en dubbelblind, placebokontrollerad, event-driven fas 3-studie (GRIPHON) med parallella grupper som omfattande 1 156 patienter med symtomatisk PAH (WHO-funktionsklass I–IV). Patienterna randomiserades till antingen placebo (n = 582) eller selexipag (n = 574) två gånger dagligen. Dosen ökades varje vecka i steg om 200 mikrogram två gånger dagligen för att bestämma individuell underhållsdos (200–1 600 mikrogram två gånger dagligen).

Primärt effektmått var tid till första morbiditets- eller mortalitetshändelse, fram till behandlingsavslut, definierat som ett sammansatt mått på alla dödsfall (oavsett orsak); eller sjukhusinläggning för PAH; eller progression av PAH som ledde till behov av lungtransplantation eller förmaksseptostomi med ballong; eller initiering av parenteral prostanoidbehandling eller kronisk syrgasbehandling; eller andra händelser som innebar sjukdomsprogression (patienter med WHO-funktionsklass II eller III vid baslinjen), bekräftat av försämring vid 6-minuters gångtest (6MWD) och försämrade WHO-funktionsklass eller (patienter med WHO-funktionsklass III eller IV vid baslinjen) bekräftat av kortare 6MWD från baslinjen ( $\geq 15$  %) och behov av ytterligare PAH-behandling.

Samtliga händelser bekräftades av en oberoende granskningskommitté, blindad för behandlingstilldelning.

Medelåldern var 48,1 år (intervall 18–80 år), majoriteten av försökspersonerna var kaukasier (65,0 %) och kvinnor (79,8 %). 17,9 % av patienterna var  $\geq 65$  år och 1,1 % var  $\geq 75$  år. Cirka 1 %, 46 %, 53 % respektive 1 % av patienterna hade WHO-funktionsklass I, II, III respektive IV vid baslinjen.

Idiopatisk eller hereditär PAH var den vanligaste etiologin i studiepopulationen (58 %) följt av PAH associerad med bindvävsjukdomar (29 %), PAH associerad med korrigerade enkla kongenitala hjärtfel (10 %) och PAH med annan etiologi (läkemedel och toxiner [2 %] och HIV [1 %]).

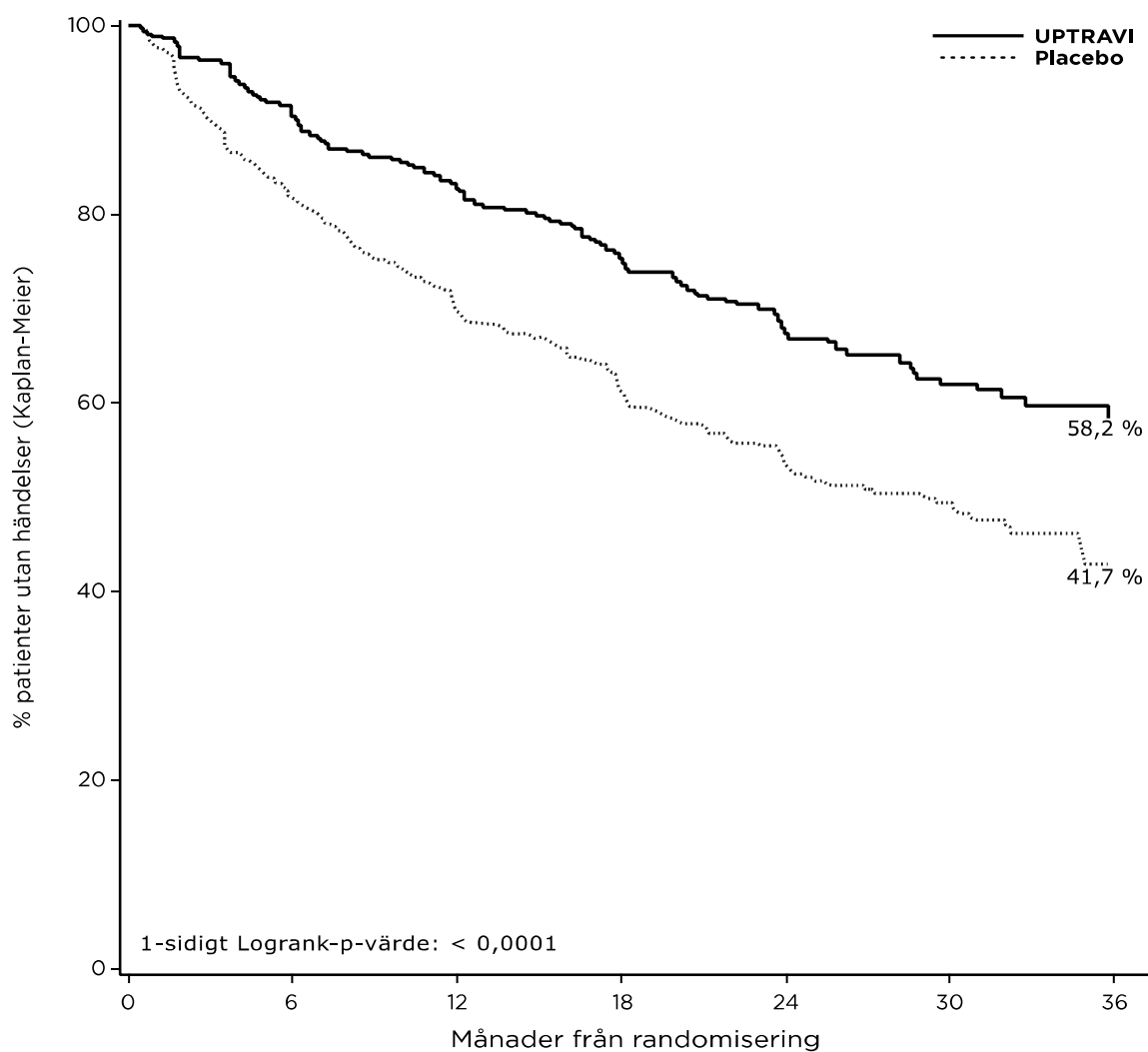
Vid baslinjen behandlades majoriteten av patienterna (80 %) med en stabil dos läkemedel specifik för PAH, antingen en ERA (15 %) eller en PDE-5-hämmare (32 %) eller både en ERA och en PDE-5-hämmare (33 %).

Total mediantid för den dubbelblinda behandlingen var 63,7 veckor för placebogruppen och 70,7 veckor för selexipaggruppen. 23 % av patienterna som fick selexipag nådde sin underhållsdos i intervallet 200–400 mikrogram, 31 % i intervallet 600–1 000 mikrogram och 43 % i intervallet 1 200–1 600 mikrogram.

Behandling med selexipag 200–1 600 mikrogram två gånger dagligen ledde till en 40-procentig minskning (riskkvot [HR] 0,60; 99 % CI: 0,46; 0,78; p-värde för ensidigt log-rank < 0,0001) av morbiditets- och mortalitetshändelser i upp till 7 dagar efter den senaste dosen jämfört med placebo

(figur 1). Den gynnsamma effekten av selexipag kunde främst tillskrivas färre sjukhusinläggningar på grund av PAH och färre andra händelser orsakade av sjukdomsprogression (tabell 1).

**Figur 1** Kaplan-Meier-skattning av första morbiditets-/mortalitetshändelsen



**UPTRAVI-patienter:**

utsatta för risk	574	455	361	246	171	101	40
------------------	-----	-----	-----	-----	-----	-----	----

**Placebo-patienter:**

utsatta för risk	582	433	347	220	149	88	28
------------------	-----	-----	-----	-----	-----	----	----

**Tabell 1 Sammanfattning av utfallshändelser**

Effektmått och statistik	Patienter med en händelse		Behandlingsjämförelse: selexipag jämfört med placebo			
	Placebo (n=582)	Selexipag (n=574)	Absolut risk-reduktion	Relativ risk-reduktion (99 % CI)	HR (99 % CI)	p-värde
Morbiditets-/mortalitets-händelse <sup>a</sup>	58,3 %	41,8 %	16,5 %	40 % (22 %; 54 %)	0,60 (0,46; 0,78)	< 0,0001
Sjukhusinläggning p.g.a. PAH <sup>b</sup> n (%)	109 (18,7 %)	78 (13,6 %)	5,1 %	33 % (2 %; 54 %)	0,67 (0,46; 0,98)	0,04
Sjukdomsprogression <sup>b</sup> n (%)	100 (17,2 %)	38 (6,6 %)	10,6 %	64 % (41 %; 78 %)	0,36 (0,22; 0,59)	< 0,0001
Initiering av prostanoid i.v./s.c. eller syrgasbehandling <sup>b,c</sup> n (%)	15 (2,6 %)	11 (1,9 %)	0,7 %	32 % (-90 %; 76 %)	0,68 (0,24; 1,90)	0,53
Dödsfall fram till EOT + 7 dagar <sup>d</sup> n (%)	37 (6,4 %)	46 (8,0 %)	-1,7 %	-17 % (-107 %; 34 %)	1,17 (0,66; 2,07)	0,77
Dödsfall fram till studiens slut <sup>d</sup> n (%)	105 (18,0 %)	100 (17,4 %)	0,6 %	3 % (-39 %; 32 %)	0,97 (0,68; 1,39)	0,42

CI = konfidensintervall; EOT = end of treatment (behandlingsavslut); HR =hazard ratio (riskkvot); i.v. = intravenöst; PAH = pulmonell arteriell hypertension; s.c. = subkutant.

<sup>a</sup> % av patienterna med en händelse månad 36 =  $100 \times (1 - \text{Kaplan-Meier-estimat})$ ; riskkvot beräknad med Cox modell för proportionell risk; p-värde för ostratifierat ensidigt log rank-test

<sup>b</sup> % av patienterna med en händelse som ingår i det primära effektmåttet fram till EOT + 7 dagar; riskkvot beräknad med Aalen Johansens metod; tvåsidigt p-värde med Grays test

<sup>c</sup> Innefattar ”Behov av lungtransplantation eller förmaksseptostomi” (en patient på selexipag och två patienter på placebo)

<sup>d</sup> % av patienterna med en händelse fram till EOT + 7 dagar eller fram till studiens avslut; riskkvot estimerad med Cox metod för proportionell risk; p-värde för ostratifierat ensidigt log rank-test

Den numerära ökningen av antalet dödsfall fram till behandlingens slut +7 dagar, men inte fram till studiens slut, undersöktes ytterligare i en matematisk modell. Resultatet visade att obalansen i antalet dödsfall är förenlig med ett antagande om en neutral effekt på mortaliteten i PAH och minskning av icke-fatala händelser.

Selexipags effekt jämfört med placebo på det primära effektmåttet var densamma för de olika individuella underhållsdoser som uppnåddes, vilket visas av riskkvoten för de tre fördefinierade kategorierna (0,60 för 200–400 mikrogram två gånger dagligen, 0,53 för 600–1 000 mikrogram två gånger dagligen och 0,64 för 1 200–1 600 mikrogram två gånger dagligen), som överensstämde med den totala behandlingseffekten (0,60).

Selexipags effekt på det primära effektmåttet var konsekvent i alla subgrupper för ålder, kön, etnicitet, etiologi, geografisk region och WHO-funktionsklass, samt som monoterapi eller i kombination med en ERA eller en PDE-5-hämmare eller i trippelkombination med både en ERA och en PDE-5-hämmare.

Sekundärt effektmått var tid till PAH-relaterat dödsfall eller sjukhusinläggning p.g.a. PAH. Risken för en händelse för detta effektmått minskade med 30 % hos patienterna som fick selexipag jämfört med placebo (HR=0,70, 99 % CI: 0,50; 0,98; p-värde för ensidigt log rank = 0,0031). Andelen patienter

som haft en händelse månad 36 var 28,9 % i selexipaggruppen och 41,3 % i placebogruppen, med en absolut riskreduktion på 12,4 %.

Antalet patienter som, som första händelse, avled på grund av PAH eller lades in på sjukhus på grund av PAH fram till behandlingsslut var 102 (17,8 %) i selexipaggruppen och 137 (23,5 %) i placebogruppen. Dödsfall på grund av PAH, som del av det primära effektmåttet, inträffade hos 16 (2,8 %) av patienterna som fick selexipag och 14 (2,4 %) av patienterna som fick placebo. 86 patienter (15,0 %) i selexipaggruppen lades in på sjukhus på grund av PAH jämfört med 123 patienter (21,1 %) i placebogruppen. Selexipag minskade risken för sjukhusinläggning på grund av PAH som första händelse jämfört med placebo (HR 0,67; 99 % CI: 0,46; 0,98; p-värde för ensidigt log rank = 0,04).

Totalt antal dödsfall, oavsett orsaker, fram till studiens slut var 100 (17,4 %) i selexipaggruppen och 105 (18,0 %) i placebogruppen (HR 0,97; 99 % CI: 0,68; 1,39). Antalet dödsfall på grund av PAH fram till studiens slut var 70 (12,2 %) i selexipaggruppen och 83 (14,3 %) i placebogruppen.

#### *Symtomatiska effektmått*

Arbetskapacitet utvärderades som ett sekundärt effektmått. Median för 6MWD vid baslinjen var 376 m (intervall: 90–482 m) i selexipaggruppen och 369 m (intervall 50–515 m) i placebogruppen. Behandling med selexipag resulterade i en placebokorrigerad medianeffekt på 6MWD, uppmätt vid lägsta värdet (dvs. Ungefär 12 timmar efter dosering), på 12 m vecka 26 (99 % CI: 1, 24 m; ensidigt p-värde = 0,0027). Hos patienter utan samtidig PAH-specifik behandling var den placebokorrigerade behandlingseffekten uppmätt vid lägsta värdet 34 m (99 % CI: 10, 63 m).

Livskvaliteten utvärderades i en subgrupp av patienter i GRIPHON-studien med hjälp av frågeformuläret Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review (CAMPHOR). Man såg ingen signifikant behandlingseffekt från baslinjen till vecka 26.

#### *Långtidsdata för PAH*

Patienter som deltagit i den pivotala studien (GRIPHON) uppfyllde kraven för att ingå i en öppen långtidsförlängningsstudie. Totalt 574 patienter behandlades med selexipag i GRIPHON-studien; av dessa fortsatte 330 patienter behandling med selexipag i den öppna förlängningsstudien. Median uppföljningstid var 4,5 år och mediantiden för selexipag-exponering var 3 år. Under uppföljningen lades minst ett annat läkemedel mot PAH till selexipag hos 28,4 % av patienterna. Den största delen av behandlingsexponeringen (86,3 %) hos alla de 574 patienterna skedde dock utan tillägg av något nytt läkemedel mot PAH. Kaplan-Meier-beräkningar för överlevnad hos dessa 574 patienter i GRIPHON- och långtids-förlängningsstudien vid 1, 2, 5 och 7 år var 92 %, 85 %, 71 % respektive 63 %. Överlevnad vid 1, 2, 5 och 7 år för 273 patienter med WHO-funktionsklass II vid baslinjen i den pivotala studien var 97 %, 91 %, 80 % respektive 70 %, och för 294 patienter med WHO-funktionsklass III vid baslinjen var överlevnaden 88 %, 80 %, 62 % respektive 56 %. Eftersom ytterligare behandling mot PAH hade påbörjats hos en liten andel av patienterna och det inte fanns någon kontrollgrupp i förlängningsstudien, så kan fördelarna för överlevnad med selexipag inte bekräftas med dessa data.

#### *Inledande trippelkombinationsbehandling med selexipag, macitentan och tadalafil hos patienter nyligen diagnostiserade med PAH*

I en dubbelblind, placebokontrollerad studie randomiserades totalt 247 patienter med nyligen diagnostiserad PAH för att utvärdera behandlingseffekten av inledande trippelbehandling (selexipag, macitentan och tadalafil) (N = 123) jämfört med inledande dubbelbehandling (placebo, macitentan och tadalafil) (N = 124).

Primärt effektmått, skillnad från baslinjen i pulmonell vaskulär resistens (PVR) vid vecka 26, visade ingen statistisk signifikant skillnad mellan grupperna, samtidigt som den visade en förbättring från baslinjen i båda behandlingsgrupperna (relativ minskning med 54 % i den inledande trippelbehandlingsgruppen och 52 % i den inledande dubbelbehandlingsgruppen).

Under en median uppföljningstid på 2 år dog 4 (3,4 %) av patienterna i trippelbehandlingsgruppen och 12 (9,4 %) av patienterna i dubbelbehandlingsgruppen.

## Pediatriisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Upravi för en eller flera grupper av den pediatriiska populationen för pulmonell hypertension (information om pediatriisk användning finns i avsnitt 4.2).

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

De farmakokinetiska egenskaperna hos selexipag och dess aktiva metabolit har främst studerats hos friska försökspersoner. Farmakokinetiken hos selexipag och dess aktiva metabolit, både efter singeldoser och flera doser, var dosproportionell upp till en singeldos på 800 mikrogram och flera doser på upp till 1 800 mikrogram två gånger dagligen. Efter administrering av flera doser uppnåddes steady-state för selexipag och den aktiva metaboliten inom 3 dygn. Varken moderssubstansen eller den aktiva metaboliten ackumulerades i plasma efter administrering av flera doser.

Hos friska försökspersoner var den interindividuella variabiliteten avseende exponering (area under kurvan under ett doseringsintervall) vid steady-state 43 % för selexipag och 39 % för den aktiva metaboliten. Den intraindividuell variabiliteten avseende exponering var 24 % för selexipag och 19 % för den aktiva metaboliten.

Exponeringen för selexipag och den aktiva metaboliten vid steady-state hos PAH-patienter och friska försökspersoner var jämförbar. Farmakokinetiken hos selexipag och den aktiva metaboliten hos PAH-patienter påverkades inte av sjukdomens allvarlighetsgrad och förändrades inte över tid.

## Absorption

Selexipag absorberas snabbt och hydrolyseras av karboxylesteraser till sin aktiva metabolit.

Högsta observerade plasmakoncentration efter peroral administrering uppnås inom 1–3 timmar för selexipag och inom 3–4 timmar för den aktiva metaboliten.

Absolut biotillgänglighet för selexipag är hos människa cirka 49 %. Detta beror sannolikt på en första-passage-effekt för selexipag eftersom plasmakoncentrationerna av den aktiva metaboliten är desamma efter administrering av samma perorala och intravenösa dos.

I närvaro av föda ökade exponeringen för selexipag efter en singeldos om 400 mikrogram med 10 % hos kaukasiska och minskade med 15 % hos japanska försökspersoner, medan exponeringen för den aktiva metaboliten minskade med 27 % hos kaukasiska och med 12 % hos japanska försökspersoner. Fler försökspersoner rapporterade biverkningar efter administrering i fastande tillstånd än tillsammans med föda.

## Distribution

Selexipag och dess aktiva metabolit binds i hög grad till plasmaproteiner (omkring 99 % totalt och i samma utsträckning till albumin och surt alfa-1-glykoprotein. Distributionsvolymen för selexipag vid steady-state är 11,7 l.

## Metabolism

Selexipag hydrolyseras till sin aktiva metabolit av karboxylesteraser i levern och tarmarna. Oxidation katalyseras främst av CYP2C8 och i mindre utsträckning av CYP3A4 och leder till bildandet av hydroxylerade och dealkylerade produkter. UGT1A3 och UGT2B7 medverkar i glukuronidering av den aktiva metaboliten. Förutom den aktiva metaboliten överstiger ingen av de cirkulerande metaboliterna i human plasma 3 % av det totala läkemedelsrelaterade materialet. Såväl hos friska försökspersoner som hos PAH-patienter är exponeringen för den aktiva metaboliten vid steady-state ungefär 3 till 4 gånger högre än för moderssubstansen efter peroral administrering.



## Eliminering

Elimineringen av selexipag sker främst via metabolism med en genomsnittlig terminal halveringstid på 0,8–2,5 timmar. Den aktiva metaboliten har en halveringstid på 6,2–13,5 timmar. Total clearance av selexipag är 17,9 l/h. Fullständig utsöndring hade hos friska försökspersoner skett 5 dagar efter administreringen, företrädesvis via feces (93 % av den administrerade dosen), medan 12 % utsöndrats via urinen.

## Särskilda populationer

Inga kliniskt relevanta effekter av kön, etnicitet, ålder eller kroppsvikt på farmakokinetiken hos selexipag och dess aktiva metabolit har observerats hos friska försökspersoner eller hos PAH-patienter.

### *Nedsatt njurfunktion*

En 1,4–1,7-faldig ökning av exponeringen (maximal plasmakoncentration och area under kurvan för plasmakoncentration-tid) för selexipag och dess aktiva metabolit observerades hos försökspersoner med allvarlig nedsatt njurfunktion (eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

### *Nedsatt leverfunktion*

Hos personer med lindrig (Child-Pugh klass A) eller måttlig (Child-Pugh klass B) leverfunktionsnedsättning var exponeringen för selexipag 2 respektive 4 gånger högre än hos friska personer. Exponeringen för den aktiva metaboliten förblev så gott som oförändrad hos försökspersoner med lätt leverfunktionsnedsättning och fördubblades hos deltagare med måttlig nedsättning. Endast två försökspersoner med allvarlig (Child-Pugh klass C) leverfunktionsnedsättning fick selexipag. Exponeringen för selexipag och dess aktiva metabolit hos dessa två personer var jämförbar med exponeringen hos personer med måttlig (Child-Pugh klass B) leverfunktionsnedsättning.

Baserat på modell- och simuleringsdata från en studie av personer med nedsatt leverfunktion, förväntas exponeringen för selexipag vid steady-state hos personer med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass B) efter behandling en gång dagligen vara ungefär dubbelt så hög som hos friska personer som tar läkemedlet två gånger dagligen. Exponeringen för den aktiva metaboliten vid steady-state hos dessa patienter, vid dosering en gång dagligen, förväntas vara jämförbar med den hos friska personer som tar läkemedlet två gånger dagligen. Studiedeltagare med allvarlig leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh klass C) uppvisade samma förväntade exponering vid steady-state som personer med måttlig leverfunktionsnedsättning vid dosering en gång dagligen.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

I toxicitetsstudier med upprepad dosering till råttor orsakade kraftig blodtryckssänkning till följd av förstärkt farmakologisk verkan övergående kliniska tecken, samt minskade födointaget och viktökningen. Hos vuxna och unga hundar konstaterades tarmar och skelett/benmärg vara de huvudsakliga målorganen efter behandling med selexipag. Fördröjd slutning av tillväxtzonerna i femur och/eller tibia observerades hos unga hundar. Ingen NOAEL-nivå (No-Observed-Adverse-Effect Level) fastställdes. Hos unga hundar observerades sporadiska fall av intussusception (tarminvagination) orsakad av prostacyclinrelaterade effekter på tarmmotiliteten. Säkerhetsmarginalerna, anpassade efter IP-receptorpotens för den aktiva metaboliten, var dubblade (baserat på total exponering) jämfört med den terapeutiska exponeringen hos människa. Detta resultat sågs inte i toxicitetsstudier på mus eller råttor. På grund av den artspecifika känsligheten för tarminvagination hos hundar anses detta fynd inte vara relevant för vuxna människor.

Ökad benbildning och relaterade förändringar i benmärgen observerade vid studier på hund anses bero på aktivering av EP<sub>4</sub>-receptorer hos hundar. Eftersom EP<sub>4</sub>-receptorerna hos människa inte aktiveras av selexipag eller dess aktiva metabolit är denna effekt artspecifik och därmed inte relevant för människa.

Selexipag och den aktiva metaboliten är inte gentoxiska baserat på den totala evidensen i utförda gentoxicitetsstudier.

I karcinogenicitetsstudier som pågick i 2 år orsakade selexipag en högre incidens sköldkörteladenom hos mus och Leydig cell-adenom hos råtta. Mekanismerna är specifika för gnagare. Efter 2 års behandling sågs slingriga arterioler i retina enbart hos råtta. Mekaniskt anses denna effekt bero på livslång kärlvidgning och efterföljande förändringar i ögats hemodynamik. Ytterligare histopatologiska förändringar orsakade av selexipag sågs endast vid exponeringar som låg väl över den maximala humana exponeringen, vilket indikerar liten relevans för människa.

I en fertilitetsstudie på råttor observerades förlängda östruscykler som ledde till fler dagar fram till parning vid exponeringar som låg 173 gånger över den terapeutiska exponeringen (baserat på total exponering). NOEL-nivån (No-Observed-Effect level) låg 30 gånger över den terapeutiska exponeringen. I övrigt var fertilitetsparametrar opåverkade.

Selexipag var inte teratogent hos råtta och kanin (exponeringsmarginalerna låg 13 gånger över den terapeutiska exponeringen för selexipag och 43 gånger över för den aktiva metaboliten, baserat på total exponering). Säkerhetsmarginalerna för potentiella IP-receptorrelaterade effekter på reproduktionen var 20 avseende fertilitet och 5 respektive 1 (baserat på fri exponering) för embryofetal utveckling hos råtta och kanin, efter justering för skillnader i receptorpotens. I den pre-/postnatala utvecklingsstudien på råtta orsakade selexipag inte några effekter på moderdjurets eller avkommans reproduktionsförmåga.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### Tablettkärna

Mannitol (E421)

Majsstärkelse

Lågsubstituerad hydroxipropylcellulosa

Hydroxipropylcellulosa

Magnesiumstearat

#### Filmdragering

##### Uptravi 100 mikrogram filmdragerad tablett

Hypromellos (E464)

Propylenglykol (E1520)

Titandioxid (E171)

Gul järnoxid (E172)

Svart järnoxid (E172)

Karnaubavax

Talk

##### Uptravi 200 mikrogram filmdragerad tablett

Hypromellos (E464)

Propylenglykol (E1520)

Titandioxid (E171)

Gul järnoxid (E172)

Karnaubavax

##### Uptravi 400 mikrogram filmdragerad tablett

Hypromellos (E464)

Propylenglykol (E1520)

Titandioxid (E171)

Röd järnoxid (E172)

Karnaubavax

Uptravi 600 mikrogram filmdragerad tablett

Hypromellos (E464)  
Propylenglykol (E1520)  
Titandioxid (E171)  
Röd järnoxid (E172)  
Svart järnoxid (E172)  
Karnaubavax

Uptravi 800 mikrogram filmdragerad tablett

Hypromellos (E464)  
Propylenglykol (E1520)  
Titandioxid (E171)  
Gul järnoxid (E172)  
Svart järnoxid (E172)  
Karnaubavax

Uptravi 1 000 mikrogram filmdragerad tablett

Hypromellos (E464)  
Propylenglykol (E1520)  
Titandioxid (E171)  
Röd järnoxid (E172)  
Gul järnoxid (E172)  
Karnaubavax

Uptravi 1 200 mikrogram filmdragerad tablett

Hypromellos (E464)  
Propylenglykol (E1520)  
Titandioxid (E171)  
Svart järnoxid (E172)  
Röd järnoxid (E172)  
Karnaubavax

Uptravi 1 400 mikrogram filmdragerad tablett

Hypromellos (E464)  
Propylenglykol (E1520)  
Titandioxid (E171)  
Gul järnoxid (E172)  
Karnaubavax

Uptravi 1 600 mikrogram filmdragerad tablett

Hypromellos (E464)  
Propylenglykol (E1520)  
Titandioxid (E171)  
Svart järnoxid (E172)  
Röd järnoxid (E172)  
Gul järnoxid (E172)  
Karnaubavax

## 6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

## 6.3 Hållbarhet

Blister: 4 år.

Burk: 18 månader.

#### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

#### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

##### Uptravi 100 mikrogram filmdragerade tabletter

Polyetylenburk av hög densitet (HDPE) med barnskyddande skruvlock som innehåller 1 g torkmedel i form av en kiseldioxidkapsel i locket, samt en värmeförslutning.

Kartong med 60 filmdragerade tabletter (burkar).

Kartong med 140 filmdragerade tabletter (titreringsförpackning, burkar).

##### Uptravi 200 mikrogram filmdragerade tabletter

Polyamid/aluminium/HDPE/PE med integrerat torkmedel/HDPE-blistert förseglad med aluminiumfolie.

Varje blisterkarta innehåller 10 filmdragerade tabletter.

Kartonger med 10 eller 60 filmdragerade tabletter (1 eller 6 blisterkartor)

Kartonger med 60 eller 140 filmdragerade tabletter (titreringsförpackningar, 6 eller 14 blisterkartor).

##### Uptravi 400 mikrogram, 600 mikrogram, 800 mikrogram, 1 000 mikrogram, 1 200 mikrogram, 1 400 mikrogram och 1 600 mikrogram filmdragerade tabletter

Polyamid/aluminium/HDPE/PE med integrerat torkmedel/HDPE-blistert förseglad med aluminiumfolie.

Varje blisterkarta innehåller 10 filmdragerade tabletter.

Kartong med 60 filmdragerade tabletter (6 blisterkartor).

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

#### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

### **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

### **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/15/1083/001  
EU/1/15/1083/002  
EU/1/15/1083/003  
EU/1/15/1083/004  
EU/1/15/1083/005  
EU/1/15/1083/006  
EU/1/15/1083/007  
EU/1/15/1083/008

EU/1/15/1083/009  
EU/1/15/1083/010  
EU/1/15/1083/011  
EU/1/15/1083/012  
EU/1/15/1083/013

#### **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 12 maj 2016  
Datum för den senaste förnyelsen: 14 december 2020

#### **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAGA II**

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

## **A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

### Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

Janssen Pharmaceutica NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgien

## **B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

## **C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

### **• Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbplatsen för europeiska läkemedel.

## **D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

### **• Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

### **• Ytterligare riskminimeringsåtgärder**

Innan Uptravi lanseras i respektive medlemsland måste innehavaren av godkännandet för försäljning komma överens med den nationella läkemedelsmyndigheten om innehåll och format av det kontrollerade åtkomstsystemet.

Det kontrollerade åtkomstsystemet syftar till att underlätta identifiering av förskrivare, att nå dessa med lämplig information om säker och effektiv användning av Uptravi, samt förse dem med hjälpmedel för riskminimering, särskilt gällande risken för behandlingsfel. Det kontrollerade åtkomstsystemet ska inkludera tre huvudprinciper, som kommer att ingå i alla medlemsländers system. Huvudprinciperna är:

- Identifiering av samtliga förskrivare av Uptravi samt inrättande av en förteckning över dessa.
- Utskick av förskrivarinformation till alla identifierade förskrivare, för att särskilt minimera risken för behandlingsfel.
- Uppföljning av att förskrivarna mottagit denna förskrivarinformation.

I varje medlemsland där Uptravi marknadsförs ska innehavaren av godkännandet för försäljning se till att all sjukvårdspersonal som förväntas skriva ut och/eller administrera Uptravi får förskrivarinformation med följande innehåll:

- Produktresumén för Uptravi;
- Följebrev till hälso- och sjukvårdspersonal;
- Titreringsguide(r) för hälso- och sjukvårdspersonal på ett laminerat A4-blad;
- Titreringsguide(r) för patienter;
- Bipacksedel.

I följebrevet till hälso- och sjukvårdspersonal ska det framgå att syftet med utbildningsmaterialet är att minska risken för behandlingsfel till följd av att det finns flera olika tabletter och styrkor. Det ska även innehålla en förteckning över innehållet i förskrivarinformationen.

De laminerade titreringsguiderna i A4-format för startdoser på 100 och 200 mikrogram selexipag, avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal, har som syfte att minska risken för behandlingsfel under titreringsfasen vid initieringen av Uptravi. Den ska innehålla följande huvudpunkter:

- Begreppen dosering och titrering;
- Övergången till underhållsdos (titreringsfas);
- Förväntade biverkningar under titreringsfasen och behandlingen av dessa;
- Uppmaning till hälso- och sjukvårdspersonal och riktlinjer för dessa att ge patienten tydlig information vid det första besöket samt att påta sig ansvaret att kontakta patienten under titreringsfasen, för att underlätta kommunikationen mellan hälso- och sjukvårdspersonal och patient (kontakt när så behövs och inplanering av telefonsamtal).

Titreringsguider för patienter för startdoser på 100 och 200 mikrogram selexipag finns tillgängliga. Titreringsguiden för patienter, som ska användas av hälso- och sjukvårdspersonalen vid samtalen med patienten, ska innehålla följande huvudpunkter:

- En lättförståelig version av A4-titreringsguiden för hälso- och sjukvårdspersonal;
- En dagbok som underlättar användningen av Uptravi och som fungerar som påminnelse för patienten (t.ex. att kontakta sin läkare), samt plats för att notera tablettintaget;
- Information om säker och effektiv användning av Uptravi på ett lättförståeligt språk.

Efter genomgången ska titreringsguiden för patienter som motsvarar patientens startdos på 100 eller 200 mikrogram selexipag samt bipacksedeln överlämnas till patienten. Patienterna kommer att få en titreringsguide och bipacksedel i sina titreringsförpackningar med Uptravi.



**BILAGA III**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

## **A. MÄRKNING**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**YTTERKARTONG – TITRERINGSFÖRPACKNING**

**1. LÄKEMEDELETS NAMN**

Uptravi 100 mikrogram filmdragerade tabletter  
selexipag

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje filmdragerad tablett innehåller 100 mikrogram selexipag

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Filmdragerad tablett

Titreringsförpackning  
140 filmdragerade tabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Får ej delas eller krossas.  
Läs bipacksedeln och titreringsguiden före användning.  
Ska sväljas

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/15/1083/013

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Uptravi 100 mikrogram

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

TVådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**YTTERKARTONG**

**1. LÄKEMEDELETS NAMN**

Uptravi 100 mikrogram filmdragerade tabletter  
selexipag

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje filmdragerad tablett innehåller 100 mikrogram selexipag

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Filmdragerad tablett

60 filmdragerade tabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Får ej delas eller krossas.  
Läs bipacksedeln före användning.  
Ska sväljas

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/15/1083/012

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Uptravi 100 mikrogram

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

TVådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN**

**BURKETIKETT**

**1. LÄKEMEDELETS NAMN**

Uptravi 100 mikrogram filmdragerade tabletter  
selexipag

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje filmdragerad tablett innehåller 100 mikrogram selexipag

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Filmdragerad tablett

60 filmdragerade tabletter  
140 filmdragerade tabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Får ej delas eller krossas.  
Läs bipacksedeln före användning.  
Ska sväljas

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**



**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**YTTERKARTONG – TITRERINGSFÖRPACKNING**

**1. LÄKEMEDELETS NAMN**

Uptravi 200 mikrogram filmdragerade tabletter  
selexipag

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje filmdragerad tablett innehåller 200 mikrogram selexipag

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Filmdragerad tablett

Titreringsförpackning  
60 filmdragerade tabletter  
140 filmdragerade tabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Får ej delas eller krossas.  
Läs bipacksedeln och titreringsguiden före användning.  
Ska sväljas

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Uptravi 200 mikrogram

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

## UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

### YTTERKARTONG

#### 1. LÄKEMEDELTS NAMN

Uptravi 200 mikrogram filmdragerade tabletter  
Uptravi 400 mikrogram filmdragerade tabletter  
Uptravi 600 mikrogram filmdragerade tabletter  
Uptravi 800 mikrogram filmdragerade tabletter  
Uptravi 1 000 mikrogram filmdragerade tabletter  
Uptravi 1 200 mikrogram filmdragerade tabletter  
Uptravi 1 400 mikrogram filmdragerade tabletter  
Uptravi 1 600 mikrogram filmdragerade tabletter  
selexipag

#### 2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 200 mikrogram selexipag  
Varje filmdragerad tablett innehåller 400 mikrogram selexipag  
Varje filmdragerad tablett innehåller 600 mikrogram selexipag  
Varje filmdragerad tablett innehåller 800 mikrogram selexipag  
Varje filmdragerad tablett innehåller 1 000 mikrogram selexipag  
Varje filmdragerad tablett innehåller 1 200 mikrogram selexipag  
Varje filmdragerad tablett innehåller 1 400 mikrogram selexipag  
Varje filmdragerad tablett innehåller 1 600 mikrogram selexipag

#### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

#### 4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerad tablett

10 filmdragerade tabletter

60 filmdragerade tabletter

#### 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Får ej delas eller krossas.  
Läs bipacksedeln före användning.  
Ska sväljas.

#### 6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Uptravi 200 mikrogram  
Uptravi 400 mikrogram  
Uptravi 600 mikrogram  
Uptravi 800 mikrogram  
Uptravi 1 000 mikrogram  
Uptravi 1 200 mikrogram  
Uptravi 1 400 mikrogram  
Uptravi 1 600 mikrogram

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**BLISTER**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Uptravi 200 mikrogram tabletter  
Uptravi 400 mikrogram tabletter  
Uptravi 600 mikrogram tabletter  
Uptravi 800 mikrogram tabletter  
Uptravi 1 000 mikrogram tabletter  
Uptravi 1 200 mikrogram tabletter  
Uptravi 1 400 mikrogram tabletter  
Uptravi 1 600 mikrogram tabletter  
selexipag

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Janssen-Cilag Int

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

## **B. BIPACKSEDEL**

## **Bipacksedel: Information till patienten**

**Uptravi 100 mikrogram filmdragerade tabletter**  
**Uptravi 200 mikrogram filmdragerade tabletter**  
**Uptravi 400 mikrogram filmdragerade tabletter**  
**Uptravi 600 mikrogram filmdragerade tabletter**  
**Uptravi 800 mikrogram filmdragerade tabletter**  
**Uptravi 1 000 mikrogram filmdragerade tabletter**  
**Uptravi 1 200 mikrogram filmdragerade tabletter**  
**Uptravi 1 400 mikrogram filmdragerade tabletter**  
**Uptravi 1 600 mikrogram filmdragerade tabletter**  
selexipag

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor, vänd dig till läkare eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad Uptravi är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Uptravi
3. Hur du tar Uptravi
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Uptravi ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

### **1. Vad Uptravi är och vad det används för**

Uptravi är ett läkemedel som innehåller den aktiva substansen selexipag. Det verkar på blodkärlen på liknande sätt som den naturliga substansen prostacyclin, som får kärlen att slappna av och vidgas.

Uptravi används för långtidsbehandling av pulmonell arteriell hypertension (PAH) hos vuxna patienter vars sjukdom inte kan kontrolleras av behandling med andra typer av läkemedel mot PAH, så kallade endotelinreceptor-antagonister och fosfodiesteras 5-hämmare. Uptravi kan användas ensamt om dessa läkemedel inte är lämpliga för patienten.

Vid PAH är trycket för högt i de blodkärl som leder blod från hjärtat till lungorna (lungartärerna). Hos personer som har PAH blir dessa artärer trängre och hjärtat måste därför arbeta hårdare för att pumpa fram blodet genom dem. Det kan göra att man känner sig trött, yr, andfådd eller får andra symtom.

Genom att efterlikna verkan av det naturliga ämnet prostacyclin vidgar detta läkemedel lungartärerna och gör att de inte blir så stela. Det blir då lättare för hjärtat att pumpa blod genom lungartärerna. Uptravi minskar trycket i lungartärerna, lindrar symtomen på PAH och saktar ned sjukdomsförloppet.



## 2. Vad du behöver veta innan du tar Uptravi

### Ta inte Uptravi

- om du är allergisk mot selexipag eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du har hjärtproblem, till exempel:
  - dåligt blodflöde till hjärtmuskeln (svår hjärtsjukdom eller instabil kärlkramp), med symtom som till exempel bröstsmärtor
  - haft hjärtinfarkt under de senaste 6 månaderna
  - svagt hjärta (dekompenenserad hjärtsvikt) som inte är under noggrann medicinsk kontroll
  - mycket oregelbunden hjärtrytm
  - fel på hjärtklaffarna (medfött eller förvärvat) som gör att hjärtat fungerar dåligt (utan samband med pulmonell hypertension)
- om du har haft en stroke under de senaste 3 månaderna eller någon annan händelse som minskat blodtillförseln till hjärnan (t.ex. transitorisk ischemisk attack, så kallad TIA).
- om du tar gemfibrozil (ett läkemedel för att minska mängden fettämnen (lipider) i blodet).

### Varningar och försiktighet

Tala med PAH-läkaren eller sjuksköterska innan du tar Uptravi om du

- tar medicin mot högt blodtryck
- har lågt blodtryck med symtom som till exempel yrsel
- nyligen har haft en större blodförlust eller vätskeförlust, t.ex. kraftig diarré eller kräkningar
- har problem med sköldkörteln
- har svåra problem med njurarna eller genomgår dialys
- har eller har haft svåra problem med att levern inte fungerar som den ska

Om du märker något av ovanstående tecken eller om ditt tillstånd förändras, **tala omedelbart om det för läkaren.**

### Barn och ungdomar

Ge inte detta läkemedel till barn under 18 år. Uptravi har inte testats på barn.

### Äldre patienter

Erfarenheten av att använda Uptravi hos patienter som är äldre än 75 år är begränsad. Uptravi ska användas med försiktighet till denna åldersgrupp.

### Andra läkemedel och Uptravi

Tala om för läkare om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Andra läkemedel kan påverka effekten av Uptravi.

Tala med PAH-läkaren eller sjuksköterska om du tar något av följande läkemedel:

- Gemfibrozil (används för att minska mängden fettämnen (lipider) i blodet)
- Klopido-rel (används för att förhindra att blodproppar bildas vid kranskärlssjukdom)
- Deferasirox (används för att minska mängden järn i blodet)
- Teriflunomid (för behandling av skovvis förlöpande multipel skleros)
- Karbamazepin (för behandling av vissa former av epilepsi, nervsmärtor, eller för att hantera allvarliga humörsvängningar när vissa andra läkemedel inte har fungerat)
- Fenytoin (läkemedel mot epilepsi)
- Valproinsyra (läkemedel mot epilepsi)
- Probenecid (läkemedel mot gikt)
- Flukonazol, rifampicin eller rifapentin (antibiotika mot infektioner)

## Graviditet och amning

Uptravi rekommenderas inte under graviditet och amning. Om du är kvinna och kan bli gravid ska du använda ett effektivt preventivmedel under tiden som du tar Uptravi. Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel.

## Körförmåga och användning av maskiner

Uptravi kan orsaka biverkningar såsom huvudvärk och lågt blodtryck (se avsnitt 4), som kan påverka din körförmåga. Symtomen från din sjukdom kan också göra dig olämplig som förare.

## 3. Hur du tar Uptravi

Uptravi ska endast ordinerars av en läkare som har erfarenhet av att behandla PAH. Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare om du är osäker eller har några frågor.

Om du får biverkningar, tala med läkaren, då han/hon kan rekommendera att du ändrar din Uptravi-dos.

Om du har problem med att din lever inte fungerar som den ska eller tar andra läkemedel, informera läkaren. Läkaren kan då rekommendera att du tar en lägre dos Uptravi två gånger dagligen eller att du endast tar det en gång dagligen.

Om du har nedsatt syn eller synbortfall, se till att få hjälp av någon när du tar Uptravi under perioden då din dos ställs in (processen med att gradvis öka din dos).

### Hitta rätt dos för dig

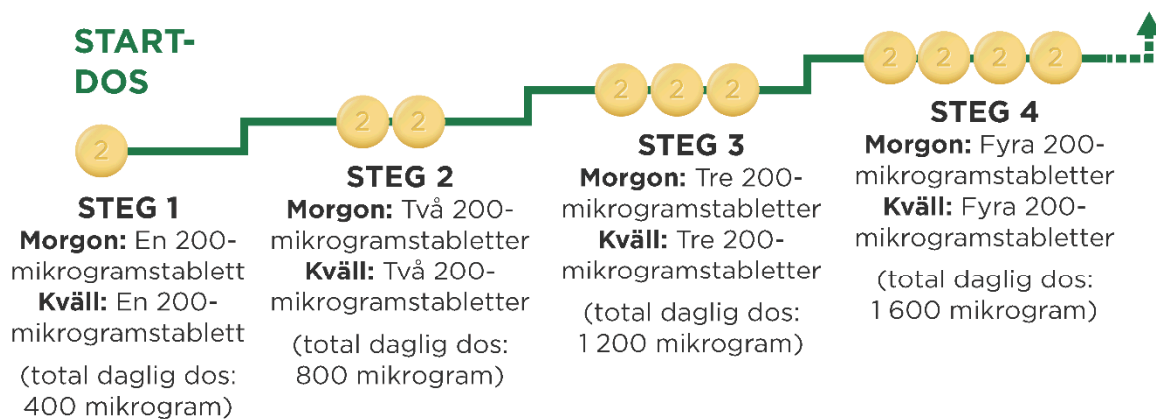
#### Om läkaren ordinerar 200-mikrogramstabletter

Vid behandlingsstart kommer de flesta patienter ta **en 200-mikrogramstablett på morgonen och en 200-mikrogramstablett på kvällen, med cirka 12 timmars mellanrum**. Det är rekommenderat att påbörja behandlingen på kvällen. Läkaren kommer ge dig instruktioner om att öka dosen stegvis. Det här kallas titrering. Titreringen gör att kroppen kan vänja sig vid det nya läkemedlet. Målet är att hitta den dos som är mest lämplig. Det kommer vara den högsta dos du kan tolerera, vilket kan vara upp till maxdosen på 1 600 mikrogram morgon och kväll.

Den första tablettförpackningen du får innehåller de ljusgula 200-mikrogramstabletterna. Läkaren kommer säga åt dig att öka dosen stegvis, oftast en gång i veckan, men det kan också gå längre tid mellan ökningarna.

Vid varje steg lägger du till en 200-mikrogramstablett på morgonen och en 200-mikrogramstablett på kvällen. **Första gången du tar den högre dosen är det rekommenderat att det sker på kvällen**. Diagrammet nedan visar antalet tabletter du ska ta **varje morgon** och **varje kväll** under de första fyra stegen.

## Varje doseringssteg varar ca 1 vecka



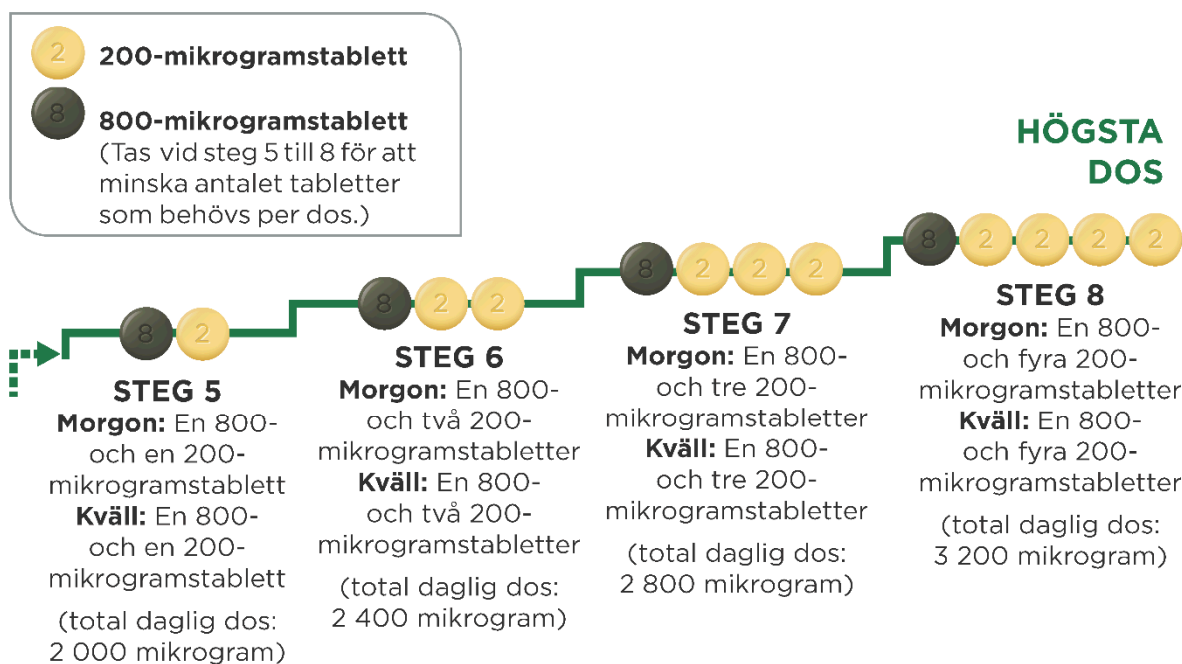
 200-mikrogramstablett

Om läkaren säger att du ska öka dosen ytterligare lägger du till en 200-mikrogramstablett på morgonen och en 200-mikrogramstablett på kvällen vid varje nytt steg. Första gången du tar den högre dosen är det rekommenderat att det sker på kvällen.

Om läkaren säger att du ska öka dosen ytterligare och gå vidare till steg 5, kan du göra det genom att ta en grön 800-mikrogramstablett och en ljusgul 200-mikrogramstablett på morgonen och en 800-mikrogramstablett och en 200-mikrogramstablett på kvällen.

Maxdosen av Uptravi är 1 600 mikrogram på morgonen och 1 600 mikrogram på kvällen. Alla patienter når dock inte upp till den här dosen eftersom olika patienter behöver olika doser.

Diagrammet nedan visar hur många tabletter som ska tas varje morgon och varje kväll i respektive steg, med början vid steg 5.



## Om läkaren ordinerar 100-mikrogramstabletter

Om din lever inte fungerar som den ska eller du tar vissa andra läkemedel kan läkaren ordinera 100-mikrogramstabletter som startdos.

Vid behandlingsstart kommer du ta **en 100-mikrogramstablett på morgonen och en 100-mikrogramstablett på kvällen, med cirka 12 timmars mellanrum**. Det är rekommenderat att påbörja behandlingen på kvällen. Läkaren kommer ge dig instruktioner om att öka dosen stegvis. Det här kallas titrering. Titreringen gör att kroppen kan vänja sig vid det nya läkemedlet. Målet är att hitta den dos som är mest lämplig. Det kommer vara den högsta dos du kan tolerera, vilket kan vara upp till maxdosen på 800 mikrogram morgon och kväll.

Läkaren kommer säga åt dig att öka dosen stegvis, oftast en gång i veckan, men det kan också gå längre tid mellan ökningarna.

Vid varje steg lägger du till en 100-mikrogramstablett på morgonen och en 100-mikrogramstablett på kvällen. **Första gången du tar den högre dosen är det rekommenderat att det sker på kvällen**. Se titreringsguiden för patienter, som medföljer titreringsförpackningen, för instruktioner om hur du ökar din dos.

**Berätta för läkaren om du slutar ta eller eventuellt kommer sluta** ta några läkemedel eftersom din dos av selexipag kan behöva justeras.

Om läkaren säger att du ska öka dosen ytterligare lägger du till en 100-mikrogramstablett på morgonen och en 100-mikrogramstablett på kvällen vid varje nytt steg. Första gången du tar den högre dosen är det rekommenderat att det sker på kvällen.

Om läkaren säger åt dig att ytterligare öka dosen över 400 mikrogram kan detta göras genom att ta en röd 400-mikrogramstablett och en ljusgul 100-mikrogramstablett på morgonen samt en 400-mikrogramstablett och en 100-mikrogramstablett på kvällen. Se titreringsguiden för patienter, som medföljer titreringsförpackningen, för instruktioner om hur du ökar dosen.

När upptitrering sker med 100-mikrogramstabletter är maxdosen av Uptravi 800 mikrogram på morgonen och 800 mikrogram på kvällen. Alla patienter når dock inte upp till den här dosen eftersom olika patienter behöver olika doser.

### Använda titreringsguiden vid titrering

Du kommer att få titreringsförpackningen som innehåller en titreringsguide och bipacksedeln. I titreringsguiden finns information om titreringen. Där kan du skriva upp antalet tabletter du tar varje dag.

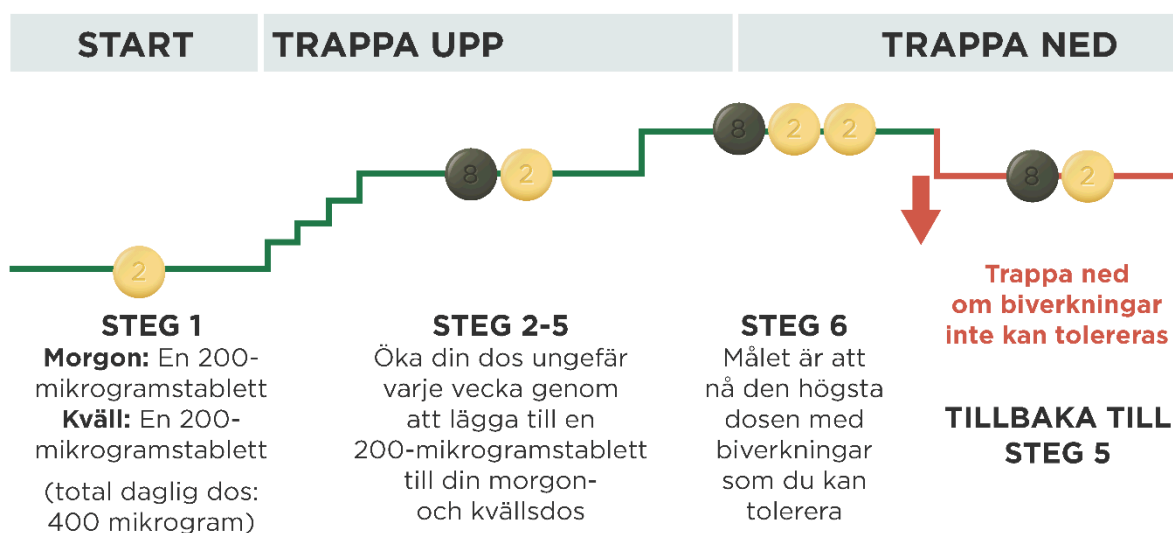
Kom ihåg att skriva upp antalet tabletter du tar varje dag i titreringsdagboken. Varje steg varar ungefär en vecka. Om läkaren säger att du ska fortsätta med ett steg längre än en vecka finns det extra sidor i dagboken där du kan fortsätta att skriva. **Kom ihåg att tala med PAH-läkaren eller sjuksköterska med jämna mellanrum under titreringen.**

### Trappa ner till en lägre dos på grund av biverkningar

Under titreringen kan du få biverkningar såsom huvudvärk, diarré, illamående, kräkningar, käksmärta, muskelvärk, värk i benen, ledvärk eller ansiktsrodnad (se avsnitt 4). Om du har svårt att stå ut med biverkningarna ska du tala med din läkare om hur de kan hanteras eller behandlas. Det finns behandlingar som kan lindra biverkningarna. Smärta och huvudvärk kan till exempel behandlas med smärtstillande preparat som paracetamol.

Om biverkningarna inte kan behandlas eller inte gradvis blir bättre på den dos du tar kan läkaren ändra dosen genom att minska antalet ljusgula tabletter som du tar med en på morgonen och en på kvällen. Diagrammet nedan visar hur du trappar ner till en lägre dos. Gör detta endast om läkaren har sagt åt dig att göra det.

### Titration med 200-mikrogramstabletter



Om du titrerar med 100-mikrogramstabletter, se instruktionerna i titreringsguiden för patienter som medföljer titreringsförpackningen om hur du trappar ned.

Om biverkningarna kan tolereras när du har minskat dosen kan läkaren bestämma att du ska stanna kvar på den dosen. I avsnittet om underhållsdos nedan finns mer information.

## Underhållsdos

Den högsta dosen du kan tolerera under titreringsfasen blir din underhållsdos. Underhållsdosen är den dos som du ska fortsätta att ta regelbundet.

Läkaren skriver ut lämplig(a) tablettstyrka(or) för underhållsdosen. **Det kan göra att du bara behöver ta en tablett på morgonen och en på kvällen i fortsättningen, i stället för flera stycken.**

En fullständig beskrivning av Uptravi-tabletterna, med färg och märkning, finns i avsnitt 6 i denna bipacksedel.

Läkaren kan justera din underhållsdos längre fram om det behövs.

Om du får biverkningar som du inte kan tolerera eller biverkningar som påverkar ditt dagliga liv, när du tagit samma dos under lång tid, ska du kontakta din läkare eftersom dosen kan behöva sänkas. Läkaren kan då skriva ut en lägre dos. Kom ihåg att hantera oanvända tabletter på rätt sätt (se avsnitt 5).

**Ta Uptravi en gång på morgonen och en gång på kvällen med ungefär 12 timmars mellanrum.** Ta tabletterna vid måltid eftersom du kan tolerera medicinen bättre då. Tablettdrageringen ger ett skydd. Svälj dem hela med ett glas vatten. Tabletterna får inte delas eller krossas.

### Om du har tagit för stor mängd av Uptravi

Om du har tagit fler tabletter än du ska måste du rådfråga läkaren.

### Om du har glömt att ta Uptravi

Om du har glömt att ta Uptravi ska du ta en dos så snart du kommer ihåg det. Fortsätt sedan ta tabletterna vid den vanliga tiden. Om det snart är dags för nästa dos (mindre än 6 timmar kvar innan du ska ta den), ska du hoppa över den glömda dosen och sedan fortsätta ta tabletterna på vanlig tid. **Ta inte dubbel dos för att kompensera för en glömd tablett.**

### Om du slutar att ta Uptravi

Om du plötsligt slutar ta Uptravi kan det leda till att dina symtom blir värre. Sluta inte att ta Uptravi om inte läkaren säger åt dig att göra det. Du kan behöva sänka dosen stegvis innan du slutar helt.

Om du av någon anledning missat att ta Uptravi mer än tre dagar i följd (om du missat tre morgon- och tre kvällsdoser, eller sex doser i rad eller fler), **kontakta omedelbart läkare eftersom dosen kan behöva ändras för att du ska slippa biverkningar.** Läkaren kan bestämma att du ska börja om behandlingen med en lägre dos och stegvis öka tills du nått den tidigare underhållsdosen.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller sjuksköterska.

## 4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. Biverkningar kan uppkomma inte bara under titreringsperioden när dosen ökas, utan även senare när du tagit samma dos under lång tid.

**Om du får några av följande biverkningar och inte kan tolerera dem eller som inte går att behandla, ska du kontakta läkare eftersom dosen kan vara för hög för dig och behöva minskas: huvudvärk, diarré, illamående, kräkningar, käksmärta, muskelvärk, värk i benen, ledvärk eller ansiktsrodnad.**

### **Mycket vanliga biverkningar** (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer)

- Huvudvärk
- Ansiktsrodnad
- Illamående och kräkningar
- Diarré
- Käksmärta, muskelvärk, ledvärk, värk i benen
- Nasofaryngit (nästäppa)

### **Vanliga biverkningar** (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)

- Anemi (lågt antal röda blodkroppar)
- Hypertyreos (överaktiv sköldkörtel)
- Minskad aptit
- Viktminskning
- Hypotoni (lågt blodtryck)
- Ont i magen, inklusive matsmältningsbesvär
- Smärta
- Förändring av vissa blodprover som till exempel visar antalet blodkroppar eller sköldkörtelfunktionen
- Hudutslag, däribland nässelutslag som kan orsaka en brännande eller svidande känsla och hudrodnad

### **Mindre vanliga biverkningar** (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer)

- Snabbare hjärtslag

### **Rapportering av biverkningar**

Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via **det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V**. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## **5. Hur Uptravi ska förvaras**

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och blisterförpackningen eller burketiketten efter ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## **6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar**

### **Innehållsdeklaration**

Den aktiva substansen är selexipag.

Uptravi 100 mikrogram filmdragerade tabletter innehåller 100 mikrogram selexipag

Uptravi 200 mikrogram filmdragerade tabletter innehåller 200 mikrogram selexipag

Uptravi 400 mikrogram filmdragerade tabletter innehåller 400 mikrogram selexipag

Uptravi 600 mikrogram filmdragerade tabletter innehåller 600 mikrogram selexipag

Uptravi 800 mikrogram filmdragerade tabletter innehåller 800 mikrogram selexipag

Uptravi 1 000 mikrogram filmdragerade tabletter innehåller 1 000 mikrogram selexipag

Uptravi 1 200 mikrogram filmdragerade tabletter innehåller 1 200 mikrogram selexipag

Uptravi 1 400 mikrogram filmdragerade tabletter innehåller 1 400 mikrogram selexipag

Uptravi 1 600 mikrogram filmdragerade tabletter innehåller 1 600 mikrogram selexipag

Övriga innehållsämnen är:

#### Tablettkärna

Mannitol (E421)

Majsstärkelse

Lågsubstituerad hydroxipropylcellulosa

Hydroxipropylcellulosa

Magnesiumstearat

#### Filmdragering

Hypromellos (E464)

Propylenglykol (E1520)

Titandioxid (E171)

Järnoxider (E172)

Karnaubavax

Uptravi 100 mikrogram filmdragerade tabletter innehåller gul och svart järnoxid (E172) samt talk.

Uptravi 200 mikrogram filmdragerade tabletter innehåller gul järnoxid (E172).

Uptravi 400 mikrogram filmdragerade tabletter innehåller röd järnoxid (E172).

Uptravi 600 mikrogram filmdragerade tabletter innehåller röd och svart järnoxid (E172).

Uptravi 800 mikrogram filmdragerade tabletter innehåller gul och svart järnoxid (E172).

Uptravi 1 000 mikrogram filmdragerade tabletter innehåller röd och gul järnoxid (E172).

Uptravi 1 200 mikrogram filmdragerade tabletter innehåller svart och röd järnoxid (E172).

Uptravi 1 400 mikrogram filmdragerade tabletter innehåller gul järnoxid (E172).

Uptravi 1 600 mikrogram filmdragerade tabletter innehåller svart, röd och gul järnoxid (E172).

#### **Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar**

Uptravi 100 mikrogram filmdragerade tabletter: Runda, ljusgula filmdragerade tabletter med en diameter på 3,0 mm, präglade med "1" på ena sidan.

Uptravi 200 mikrogram filmdragerade tabletter: Runda, ljusgula filmdragerade tabletter med en diameter på 7,3 mm, präglade med "2" på ena sidan.

Uptravi 400 mikrogram filmdragerade tabletter: Runda, röda filmdragerade tabletter med en diameter på 7,3 mm, präglade med "4" på ena sidan.

Uptravi 600 mikrogram filmdragerade tabletter: Runda, ljuslila filmdragerade tabletter med en diameter på 7,3 mm, präglade med "6" på ena sidan.

Uptravi 800 mikrogram filmdragerade tabletter: Runda, gröna filmdragerade tabletter med en diameter på 7,3 mm, präglade med "8" på ena sidan.

Uptravi 1 000 mikrogram filmdragerade tabletter: Runda, orange filmdragerade tabletter med en diameter på 7,3 mm, präglade med "10" på ena sidan.

Uptravi 1 200 mikrogram filmdragerade tabletter: Runda, mörklila filmdragerade tabletter med en diameter på 7,3 mm, präglade med "12" på ena sidan.

Uptravi 1 400 mikrogram filmdragerade tabletter: Runda, mörkgula filmdragerade tabletter med en diameter på 7,3 mm, präglade med "14" på ena sidan.

Uptravi 1 600 mikrogram filmdragerade tabletter: Runda, bruna filmdragerade tabletter med en diameter på 7,3 mm, präglade med "16" på ena sidan.



Uptravi 100 mikrogram filmdragerade tabletter är förpackade i burkar med 60 eller 140 tabletter (titreringsförpackning).

Uptravi 200 mikrogram filmdragerade tabletter är förpackade i blisterkartor med 10 eller 60 tabletter och 60 eller 140 tabletter (titreringsförpackningar).

Uptravi 400 mikrogram, 600 mikrogram, 800 mikrogram, 1 000 mikrogram, 1 200 mikrogram, 1 400 mikrogram och 1 600 mikrogram filmdragerade tabletter är förpackade i blisterkartor med 60 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **Innehavare av godkännande för försäljning**

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

### **Tillverkare**

Janssen Pharmaceutica NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgien

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

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

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

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

#### **Danmark**

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

#### **Malta**

AM MANGION LTD  
Tel: +356 2397 6000

#### **Deutschland**

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

#### **Nederland**

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

#### **Eesti**

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

#### **Norge**

Janssen-Cilag AS  
Tlf: +47 24 12 65 00  
jacno@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

**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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

Johnson & Johnson d.o.o.  
Tel: +386 1 401 18 00  
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

**Denna bipacksedel ändrades senast**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<http://www.ema.europa.eu>.

**Sida 1**

Uptravi 200 mikrogram filmdragerade tabletter  
selexipag

Titreringsguide

Att påbörja behandling med Uptravi

Läs den bifogade bipacksedeln innan du börjar med behandlingen. Om du får biverkningar, tala med läkare. Läkaren kan då rekommendera att du ändrar din dos av Uptravi. Tala om för läkare om du tar andra läkemedel då läkaren kan rekommendera att du tar Uptravi endast en gång dagligen.

**Sida 2**

**Innehåll**

Hur ska du ta Uptravi?.....	4
Hur ska du trappa upp din dos?.....	6
Vilka är upptrappningsstegen?.....	8
När ska du trappa ner?.....	10
Nedtrappning.....	12

**Sida 3**

När du går över till din underhållsdos.....	14
Om du har glömt att ta Uptravi.....	16
Om du slutar att ta Uptravi.....	17
Titreringsdagbok.....	18

**Sida 4**

**Hur ska du ta Uptravi?**

Uptravi är ett läkemedel som tas varje morgon och kväll för behandling av pulmonell arteriell hypertension, även kallat PAH.

Startdosen är 200 mikrogram Uptravi **en gång på morgonen och en gång på kvällen.**

Den första Uptravi-tabletten ska tas på kvällen. Du ska ta varje dos med ett glas vatten, helst vid måltid.

**Sida 5**

**Behandling med Uptravi sker i 2 faser:**

**Titring**

Under de första veckorna samarbetar du med läkaren för att hitta rätt dos av Uptravi för dig. Läkaren kan be dig trappa upp från startdosen till en högre dos av Uptravi. Läkaren kan be dig trappa ner till en lägre dos. Denna process kallas titring. Den gör att din kropp gradvis vänjer sig vid läkemedlet.

**Underhåll**

När läkaren har hittat rätt dos för dig kommer detta vara den dos du tar regelbundet. Detta kallas underhållsdos.

**Hur ska du trappa upp din dos?**

Du börjar med en dos på 200 mikrogram morgon och kväll och efter samtal med läkare eller sjuksköterska trappar du upp till nästa dos. Första intaget av den högre dosen ska ske på kvällen. Varje steg varar vanligtvis 1 vecka. Det kan ta flera veckor att hitta rätt dos för dig.

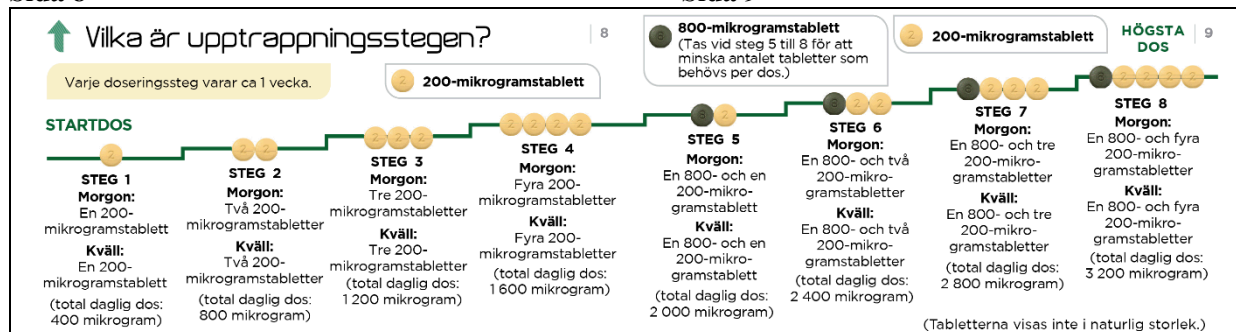
**Målet är att hitta den dos som passar bäst för din behandling.**

Den dosen kommer vara din underhållsdos.

Alla patienter med PAH är olika. **Det betyder att alla inte får samma underhållsdos.**

Vissa patienter kommer kanske ta 200 mikrogram morgon och kväll som sin underhållsdos, medan andra når upp till den högsta dosen på 1 600 mikrogram morgon och kväll.

Andra kan landa på en underhållsdos någonstans däremellan. Det viktiga är att du når upp till den dos som är bäst för dig.

**↓ När ska du trappa ner?**

Liksom med alla läkemedel kan du få biverkningar av Uptravi när du ökar dosen. **Tala med läkare eller sjuksköterska om du får biverkningar. Det finns behandlingar som kan lindra dem.**

De vanligaste biverkningarna (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare) du kan få vid behandling med Uptravi är:

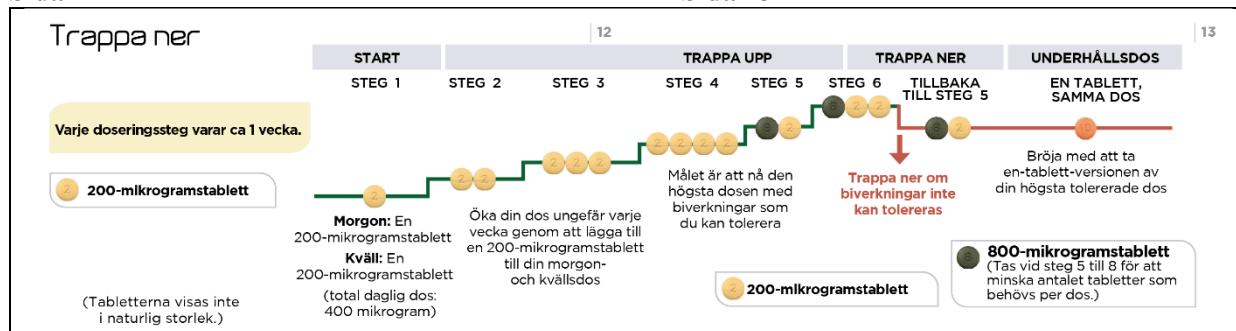
- Huvudvärk • Diarré • Illamående • Kräkningar
- Käksmärta • Muskelvärk • Värk i benen • Ledvärk • Ansiktsrodnad

För en fullständig förteckning över biverkningar, se bipacksedeln.

Om du inte kan tolerera biverkningarna trots att läkare eller sjuksköterska har försökt behandla dem kan han eller hon rekommendera att du trappar ner till en lägre dos.

**Om läkare eller sjuksköterska säger åt dig att trappa ner till en lägre dos ska du ta en 200-mikrogramstablett mindre på morgonen och en mindre på kvällen.**

Du ska inte trappa ner förrän du har talat med PAH-läkaren eller sjuksköterska. Nedtrappningsprocessen hjälper er att hitta den dos som är rätt för dig, det vill säga din underhållsdos.

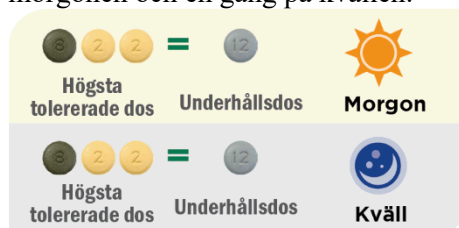


### När du går över till din underhållsdos

Den högsta dosen du kan tolerera under titreringen blir din **underhållsdos**. Din underhållsdos är den dos du ska fortsätta ta regelbundet. Läkare eller sjuksköterska kan skriva ut **en tablettstyrka** som motsvarar din underhållsdos.

**Då behöver du bara ta en tablett på morgonen och en på kvällen, i stället för flera stycken.**

Om till exempel din högsta tolererade dos under titreringen var 1 200 mikrogram en gång på morgonen och en gång på kvällen:



**Läkare eller sjuksköterska kan justera din underhållsdos vid ett senare tillfälle om det behövs.**

### Om du har glömt att ta Uptravi

Om du har glömt att ta en dos ska du ta den så snart du kommer ihåg det och sedan fortsätta ta dina tabletter vid vanlig tid. Om det är mindre än 6 timmar kvar till nästa dos ska du hoppa över den glömda dosen och fortsätta ta ditt läkemedel vid vanlig tid.

**Ta inte dubbel dos för att kompensera för en glömd tablett.**

### Om du slutar att ta Uptravi

Sluta inte ta Uptravi om inte läkare eller sjuksköterska säger åt dig att göra det. Om du av någon anledning missat att ta Uptravi i mer än 3 dagar i rad (om du har missat 6 doser i rad), **kontakta omedelbart PAH-läkaren eller sjuksköterska eftersom dosen kan behöva ändras för att du ska undvika biverkningar.**

Läkaren eller sjuksköterskan kan bestämma att du ska återuppta behandlingen med en lägre dos och stegvis öka till din tidigare underhållsdos.

### Titreringsdagbok

**Läs noga igenom anvisningarna i bipacksedeln.**

Följande dagboksblad hjälper dig att hålla reda på antalet tabletter som du behöver ta morgon och kväll under titreringen.

**Kom ihåg att tala med PAH-läkaren eller sjuksköterska med jämna mellanrum.**

Skriv ner läkarens eller sjuksköterskans anvisningar:

Använd dem till att skriva ner antalet tabletter som du tar morgon och kväll.

Varje steg varar vanligtvis i cirka 1 vecka om inte läkare eller sjuksköterska ger dig andra anvisningar. Om dina titreringssteg varar längre än 1 vecka finns det ytterligare dagboksblad som du kan använda för att hålla reda på det.



Använd sidorna 20 till 27 för att hålla koll på de första veckornas behandling när du bara tar 200-mikrogramstabletter (steg 1–4).



Om du har ordinerats både 200- och 800-mikrogramstabletter använder du sidorna 30 till 37 (steg 5–8).

Telefonnummer och e-postadress till läkarmottagningen:

Telefonnummer till apotek:

Anteckningar:

### Sida 20

**VECKA NR 1** | 20

Skriv varje dag, i rutorna nedan, hur många tabletter du tar på morgonen och på kvällen. Jag talade med min läkare eller sjuksköterska AAAA-MM-DD.

Datum: \_\_\_\_\_

Morgon	200 mikrogram	0	#	#	#	#	#	#	#
	Kväll	200 mikrogram	#	#	#	#	#	#	#

Det första intaget av Upravi bör ske på kvällen

### Sida 21

**VECKA NR #** | 21

Skriv ner numret på behandlingsveckan i övre vänstra hörnet. Skriv varje dag, i rutorna nedan, hur många tabletter du tar på morgonen och på kvällen. Jag talade med min läkare eller sjuksköterska AAAA-MM-DD.

Datum: \_\_\_\_\_

Morgon	200 mikrogram	#	#	#	#	#	#	#	#
	Kväll	200 mikrogram	#	#	#	#	#	#	#

Det första intaget av en ökad dos Upravi bör ske på kvällen

### Sida 22

**VECKA NR #** | 22

Skriv ner numret på behandlingsveckan i övre vänstra hörnet. Skriv varje dag, i rutorna nedan, hur många tabletter du tar på morgonen och på kvällen. Jag talade med min läkare eller sjuksköterska AAAA-MM-DD.

Datum: \_\_\_\_\_

Morgon	200 mikrogram	#	#	#	#	#	#	#	#
	Kväll	200 mikrogram	#	#	#	#	#	#	#

### Sida 23

**VECKA NR #** | 23

Skriv ner numret på behandlingsveckan i övre vänstra hörnet. Skriv varje dag, i rutorna nedan, hur många tabletter du tar på morgonen och på kvällen. Jag talade med min läkare eller sjuksköterska AAAA-MM-DD.

Datum: \_\_\_\_\_

Morgon	200 mikrogram	#	#	#	#	#	#	#	#
	Kväll	200 mikrogram	#	#	#	#	#	#	#

Hoppa till sida 28 om din läkare har ordinerat 800-mikrogramstabletter

### Sida 24

**VECKA NR #** | 24

Skriv ner numret på behandlingsveckan i övre vänstra hörnet. Skriv varje dag, i rutorna nedan, hur många tabletter du tar på morgonen och på kvällen. Jag talade med min läkare eller sjuksköterska AAAA-MM-DD.

Datum: \_\_\_\_\_

Morgon	200 mikrogram	#	#	#	#	#	#	#	#
	Kväll	200 mikrogram	#	#	#	#	#	#	#

Hoppa till sida 28 om din läkare har ordinerat 800-mikrogramstabletter

### Sida 25

**VECKA NR #** | 25

Skriv ner numret på behandlingsveckan i övre vänstra hörnet. Skriv varje dag, i rutorna nedan, hur många tabletter du tar på morgonen och på kvällen. Jag talade med min läkare eller sjuksköterska AAAA-MM-DD.

Datum: \_\_\_\_\_

Morgon	200 mikrogram	#	#	#	#	#	#	#	#
	Kväll	200 mikrogram	#	#	#	#	#	#	#

Hoppa till sida 28 om din läkare har ordinerat 800-mikrogramstabletter

### Sida 26

VECKA NR #

Skriv ner numret på behandlingsveckan i övre vänstra hörnet. Skriv varje dag, i rutorna nedan, hur många tabletter du tar på morgonen och på kvällen. Jag talade med min läkare eller sjuksköterska AAAA-MM-DD .

Datum: \_\_\_\_\_

Morgon	200 mikrogram	#	#	#	#	#	#	#
Kväll	200 mikrogram	#	#	#	#	#	#	#

Hoppa till sida 28 om din läkare har ordinerat 800-mikrogramstabletter

### Sida 27

VECKA NR #

Skriv ner numret på behandlingsveckan i övre vänstra hörnet. Skriv varje dag, i rutorna nedan, hur många tabletter du tar på morgonen och på kvällen. Jag talade med min läkare eller sjuksköterska AAAA-MM-DD .

Datum: \_\_\_\_\_

Morgon	200 mikrogram	#	#	#	#	#	#	#
Kväll	200 mikrogram	#	#	#	#	#	#	#

Hoppa till sida 28 om din läkare har ordinerat 800-mikrogramstabletter

### Sida 28

Använd följande dagboksblad om läkare eller sjuksköterska ordinerar 800-mikrogramstabletter utöver dina 200-mikrogramstabletter.

Markera på dagboksbladen att du har tagit en 800-mikrogramstablett varje dag på morgonen och på kvällen tillsammans med ditt ordinerade antal 200-mikrogramstabletter.

-  **200-mikrogramstablett**
-  **800-mikrogramstablett**  
(Tas vid steg 5 till 8 för att minska antalet tabletter som behövs per dos.)

### Sida 29

**Kom ihåg att tala med PAH-läkaren eller sjuksköterska med jämna mellanrum.**

Skriv ner läkarens eller sjuksköterskans anvisningar:

Telefonnummer och e-postadress till läkarmottagningen:

Telefonnummer till apotek:

Anteckningar:

### Sida 30

VECKA NR #

Skriv ner numret på behandlingsveckan i övre vänstra hörnet. Skriv varje dag, i rutorna nedan, hur många tabletter du tar på morgonen och på kvällen. Jag talade med min läkare eller sjuksköterska AAAA-MM-DD .

Datum: \_\_\_\_\_

Morgon	200 mikrogram	#	#	#	#	#	#	#
	800 mikrogram	1	1	1	1	1	1	1
Kväll	200 mikrogram	#	#	#	#	#	#	#
	800 mikrogram	1	1	1	1	1	1	1

### Sida 31

VECKA NR #

Skriv ner numret på behandlingsveckan i övre vänstra hörnet. Skriv varje dag, i rutorna nedan, hur många tabletter du tar på morgonen och på kvällen. Jag talade med min läkare eller sjuksköterska AAAA-MM-DD .

Datum: \_\_\_\_\_

Morgon	200 mikrogram	#	#	#	#	#	#	#
	800 mikrogram	1	1	1	1	1	1	1
Kväll	200 mikrogram	#	#	#	#	#	#	#
	800 mikrogram	1	1	1	1	1	1	1

### Sida 32

VECKA NR #

Skriv ner numret på behandlingsveckan i övre vänstra hörnet. Skriv varje dag, i rutorna nedan, hur många tabletter du tar på morgonen och på kvällen. Jag talade med min läkare eller sjuksköterska AAAA-MM-DD .

Datum: \_\_\_\_\_

Morgon	200 mikrogram	#	#	#	#	#	#	#
	800 mikrogram	1	1	1	1	1	1	1
Kväll	200 mikrogram	#	#	#	#	#	#	#
	800 mikrogram	1	1	1	1	1	1	1

### Sida 33

VECKA NR #

Skriv ner numret på behandlingsveckan i övre vänstra hörnet. Skriv varje dag, i rutorna nedan, hur många tabletter du tar på morgonen och på kvällen. Jag talade med min läkare eller sjuksköterska AAAA-MM-DD .

Datum: \_\_\_\_\_

Morgon	200 mikrogram	#	#	#	#	#	#	#
	800 mikrogram	1	1	1	1	1	1	1
Kväll	200 mikrogram	#	#	#	#	#	#	#
	800 mikrogram	1	1	1	1	1	1	1

Sida 34

Sida 35

VECKA NR ##	Skriv ner numret på behandlingsveckan i övre vänstra hörnet.   34 Skriv varje dag, i rutorna nedan, hur många tabletter du tar på morgonen och på kvällen. Jag talade med min läkare eller sjuksköterska <u>AAAA-MM-DD</u> . Datum: _____	VECKA NR ##	Skriv ner numret på behandlingsveckan i övre vänstra hörnet.   35 Skriv varje dag, i rutorna nedan, hur många tabletter du tar på morgonen och på kvällen. Jag talade med min läkare eller sjuksköterska <u>AAAA-MM-DD</u> . Datum: _____
Morgon	200 mikrogram 800 mikrogram # # # # # # # # 1 1 1 1 1 1 1 1	Morgon	200 mikrogram 800 mikrogram # # # # # # # # 1 1 1 1 1 1 1 1
Kväll	200 mikrogram 800 mikrogram # # # # # # # # 1 1 1 1 1 1 1 1	Kväll	200 mikrogram 800 mikrogram # # # # # # # # 1 1 1 1 1 1 1 1

Sida 36

Sida 37

VECKA NR ##	Skriv ner numret på behandlingsveckan i övre vänstra hörnet.   36 Skriv varje dag, i rutorna nedan, hur många tabletter du tar på morgonen och på kvällen. Jag talade med min läkare eller sjuksköterska <u>AAAA-MM-DD</u> . Datum: _____	VECKA NR ##	Skriv ner numret på behandlingsveckan i övre vänstra hörnet.   37 Skriv varje dag, i rutorna nedan, hur många tabletter du tar på morgonen och på kvällen. Jag talade med min läkare eller sjuksköterska <u>AAAA-MM-DD</u> . Datum: _____
Morgon	200 mikrogram 800 mikrogram # # # # # # # # 1 1 1 1 1 1 1 1	Morgon	200 mikrogram 800 mikrogram # # # # # # # # 1 1 1 1 1 1 1 1
Kväll	200 mikrogram 800 mikrogram # # # # # # # # 1 1 1 1 1 1 1 1	Kväll	200 mikrogram 800 mikrogram # # # # # # # # 1 1 1 1 1 1 1 1

Sida 38

Sida 39

Anteckningar	
--------------	--

Sida 40

--	--



## TITRERINGSGUIDE – TITRERINGSFÖRPACKNING

### Sida 1

Uptravi 100 mikrogram filmdragerade tabletter  
selexipag

Titreringsguide

Att påbörja behandling med Uptravi

Läs den bifogade bipacksedeln innan du börjar med behandlingen. Om du får biverkningar, tala med läkare. Läkaren kan då rekommendera att du ändrar din dos av Uptravi.

### Sida 2

#### Innehåll

Hur ska du ta Uptravi? .....	4
Hur ska du trappa upp din dos? .....	6
Vilka är upptrappningsstegen? .....	8
När ska du trappa ner? .....	10
Nedtrappning .....	12

### Sida 3

När du går över till din underhållsdos.....	14
Om du har glömt att ta Uptravi.....	16
Om du slutar att ta Uptravi.....	17
Titreringsdagbok.....	18

### Sida 4

#### Hur ska du ta Uptravi?

Uptravi är ett läkemedel som tas varje morgon och kväll för behandling av pulmonell arteriell hypertension, även kallat PAH.

Startdosen är 100 mikrogram Uptravi **en gång på morgonen och en gång på kvällen.**

Den första Uptravi-tabletten ska tas på kvällen. Du ska ta varje dos med ett glas vatten, helst vid måltid.

### Sida 5

#### Behandling med Uptravi sker i 2 faser:

##### Titring

Under de första veckorna samarbetar du med läkaren för att hitta rätt dos av Uptravi för dig. Läkaren kan be dig trappa upp från startdosen till en högre dos av Uptravi. Läkaren kan be dig trappa ner till en lägre dos. Denna process kallas titring. Den gör att din kropp gradvis vänjer sig vid läkemedlet.

##### Underhåll

När läkaren har hittat rätt dos för dig kommer detta vara den dos du tar regelbundet. Detta kallas underhållsdos.

**Hur ska du trappa upp din dos?**

Du börjar med en dos på 100 mikrogram morgon och kväll och efter samtal med läkare eller sjuksköterska trappar du upp till nästa dos. Första intaget av den högre dosen ska ske på kvällen. Varje steg varar vanligtvis 1 vecka. Det kan ta flera veckor att hitta rätt dos för dig.

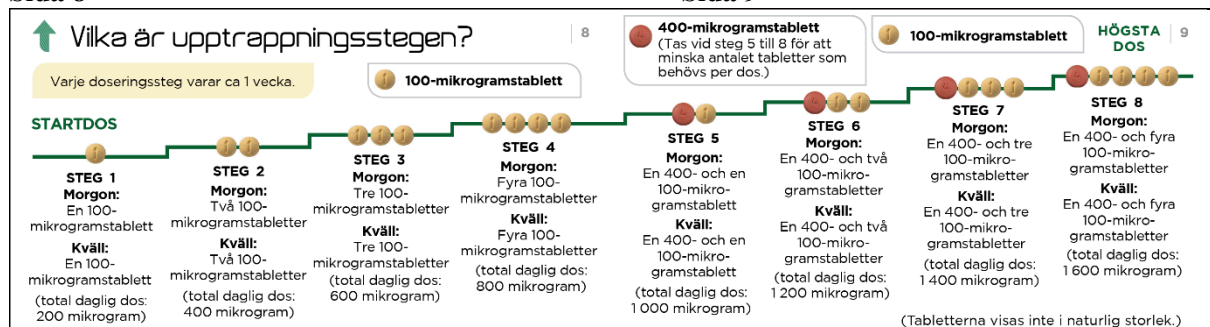
**Målet är att hitta den dos som passar bäst för din behandling.**

Den dosen kommer vara din underhållsdos.

Alla patienter med PAH är olika. **Det betyder att alla inte får samma underhållsdos.**

Vissa patienter kommer kanske ta 100 mikrogram morgon och kväll som sin underhållsdos, medan andra når upp till den högsta dosen på 800 mikrogram morgon och kväll.

Andra kan landa på en underhållsdos någonstans däremellan. Det viktiga är att du når upp till den dos som är bäst för dig.

**↓ När ska du trappa ner?**

Liksom med alla läkemedel kan du få biverkningar av Uptravi när du ökar dosen. **Tala med läkare eller sjuksköterska om du får biverkningar. Det finns behandlingar som kan lindra dem.**

De vanligaste biverkningarna (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare) du kan få vid behandling med Uptravi är:

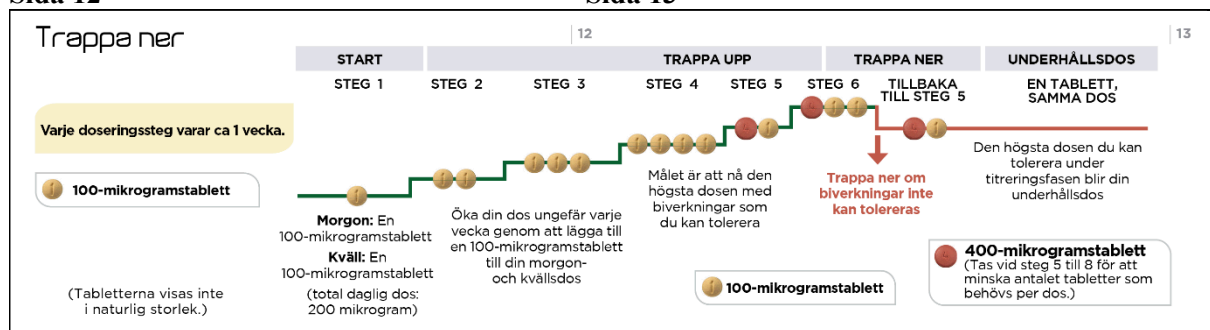
- Huvudvärk • Diarré • Illamående • Kräkningar
- Käksmärta • Muskelvärk • Värk i benen • Ledvärk • Ansiktsrodnad

För en fullständig förteckning över biverkningar, se bipacksedeln.

Om du inte kan tolerera biverkningarna trots att läkare eller sjuksköterska har försökt behandla dem kan han eller hon rekommendera att du trappar ner till en lägre dos.

**Om läkare eller sjuksköterska säger åt dig att trappa ner till en lägre dos ska du ta en 100-mikrogramstablett mindre på morgonen och en mindre på kvällen.**

Du ska inte trappa ner förrän du har talat med PAH-läkaren eller sjuksköterska. Nedtrappningsprocessen hjälper er att hitta den dos som är rätt för dig, det vill säga din underhållsdos.



### När du går över till din underhållsdos

Den högsta dosen du kan tolerera under titreringen blir din **underhållsdos**. Din underhållsdos är den dos du ska fortsätta ta regelbundet. Läkare eller sjuksköterska kan skriva ut motsvarande **styrkor på en eller flera tabletter** för din underhållsdos. **Då behöver du bara ta en tablett på morgonen och en på kvällen.**

Om till exempel din högsta tolererade dos under titreringen var 600 mikrogram en gång på morgonen och en gång på kvällen:



**Läkare eller sjuksköterska kan justera din underhållsdos vid ett senare tillfälle om det behövs.**

### Om du har glömt att ta Upravi

Om du har glömt att ta en dos ska du ta den så snart du kommer ihåg det och sedan fortsätta ta dina tabletter vid vanlig tid. Om det är mindre än 6 timmar kvar till nästa dos ska du hoppa över den glömda dosen och fortsätta ta ditt läkemedel vid vanlig tid.

**Ta inte dubbel dos för att kompensera för en glömd tablett.**

### Om du slutar att ta Upravi

Sluta inte ta Upravi om inte läkare eller sjuksköterska säger åt dig att göra det. Om du av någon anledning missat att ta Upravi i mer än 3 dagar i rad (om du har missat 6 doser i rad), **kontakta omedelbart PAH-läkaren eller sjuksköterska eftersom dosen kan behöva ändras för att du ska undvika biverkningar.**

Läkaren eller sjuksköterskan kan bestämma att du ska återuppta behandlingen med en lägre dos och stegvis öka till din tidigare underhållsdos.

**Titreringsdagbok****Läs noga igenom anvisningarna i bipacksedeln.**

Följande dagboksblad hjälper dig att hålla reda på antalet tabletter som du behöver ta morgon och kväll under titreringen.

Använd dem till att skriva ner antalet tabletter som du tar morgon och kväll.

Varje steg varar vanligtvis i cirka 1 vecka om inte läkare eller sjuksköterska ger dig andra anvisningar. Om dina titreringssteg varar längre än 1 vecka finns det ytterligare dagboksblad som du kan använda för att hålla reda på det.



Använd sidorna 20 till 27 för att hålla koll på de första veckornas behandling när du bara tar

100-mikrogramstabletter (steg 1–4).



Om du har ordinerats både 100- och 400-mikrogramstabletter använder du sidorna 30 till 37 (steg 5–8).

**Kom ihåg att tala med PAH-läkaren eller sjuksköterska med jämna mellanrum.**

Skriv ner läkarens eller sjuksköterskans anvisningar:

Telefonnummer och e-postadress till läkarmottagningen:

Telefonnummer till apotek:

Anteckningar:

VECKA NR 1	Skriv varje dag, i rutorna nedan, hur många tabletter du tar på morgonen och på kvällen. Jag talade med min läkare eller sjuksköterska <u>AAAA-MM-DD</u> . Datum: _____	20
Morgon	100 mikrogram 0 # # # # # # # #	Kväll
Kväll	100 mikrogram # # # # # # # #	
Det första intaget av Upravi bör ske på kvällen		

VECKA NR #	Skriv ner numret på behandlingsveckan i övre vänstra hörnet. Skriv varje dag, i rutorna nedan, hur många tabletter du tar på morgonen och på kvällen. Jag talade med min läkare eller sjuksköterska <u>AAAA-MM-DD</u> . Datum: _____	21
Morgon	100 mikrogram # # # # # # # #	Kväll
Kväll	100 mikrogram # # # # # # # #	
Det första intaget av en ökad dos Upravi bör ske på kvällen		

VECKA NR #	Skriv ner numret på behandlingsveckan i övre vänstra hörnet. Skriv varje dag, i rutorna nedan, hur många tabletter du tar på morgonen och på kvällen. Jag talade med min läkare eller sjuksköterska <u>AAAA-MM-DD</u> . Datum: _____	22
Morgon	100 mikrogram # # # # # # # #	Kväll
Kväll	100 mikrogram # # # # # # # #	

VECKA NR #	Skriv ner numret på behandlingsveckan i övre vänstra hörnet. Skriv varje dag, i rutorna nedan, hur många tabletter du tar på morgonen och på kvällen. Jag talade med min läkare eller sjuksköterska <u>AAAA-MM-DD</u> . Datum: _____	23
Morgon	100 mikrogram # # # # # # # #	Kväll
Kväll	100 mikrogram # # # # # # # #	
Hoppa till sida 28 om din läkare har ordinerat 400-mikrogramstabletter		

### Sida 24

VECKA NR #	Skriv ner numret på behandlingsveckan i övre vänstra hörnet. Skriv varje dag, i rutorna nedan, hur många tabletter du tar på morgonen och på kvällen. Jag talade med min läkare eller sjuksköterska AAAA-MM-DD . Datum: _____	24	VECKA NR #	Skriv ner numret på behandlingsveckan i övre vänstra hörnet. Skriv varje dag, i rutorna nedan, hur många tabletter du tar på morgonen och på kvällen. Jag talade med min läkare eller sjuksköterska AAAA-MM-DD . Datum: _____	25
Morgon	100 mikrogram	#	Morgon	100 mikrogram	#
Kväll	100 mikrogram	#	Kväll	100 mikrogram	#
Hoppa till sida 28 om din läkare har ordinerat 400-mikrogramstabletter			Hoppa till sida 28 om din läkare har ordinerat 400-mikrogramstabletter		

### Sida 25

### Sida 26

VECKA NR #	Skriv ner numret på behandlingsveckan i övre vänstra hörnet. Skriv varje dag, i rutorna nedan, hur många tabletter du tar på morgonen och på kvällen. Jag talade med min läkare eller sjuksköterska AAAA-MM-DD . Datum: _____	26	VECKA NR #	Skriv ner numret på behandlingsveckan i övre vänstra hörnet. Skriv varje dag, i rutorna nedan, hur många tabletter du tar på morgonen och på kvällen. Jag talade med min läkare eller sjuksköterska AAAA-MM-DD . Datum: _____	27
Morgon	100 mikrogram	#	Morgon	100 mikrogram	#
Kväll	100 mikrogram	#	Kväll	100 mikrogram	#
Hoppa till sida 28 om din läkare har ordinerat 400-mikrogramstabletter			Hoppa till sida 28 om din läkare har ordinerat 400-mikrogramstabletter		

### Sida 27

### Sida 28

Använd följande dagboksblad om läkare eller sjuksköterska ordinerar 400-mikrogramstabletter utöver dina 100-mikrogramstabletter.

Markera på dagsboksbladen att du har tagit **en** 400-mikrogramstablett varje dag på morgonen och på kvällen tillsammans med ditt ordinerade antal 100-mikrogramstabletter.

-  **100-mikrogramstablett**
-  **400-mikrogramstablett**  
(Tas vid steg 5 till 8 för att minska antalet tabletter som behövs per dos.)

### Sida 29

**Kom ihåg att tala med PAH-läkaren eller sjuksköterska med jämna mellanrum.**

Skriv ner läkarens eller sjuksköterskans anvisningar:

Telefonnummer och e-postadress till läkarmottagningen:

Telefonnummer till apotek:

Anteckningar:

### Sida 30

VECKA NR #	Skriv ner numret på behandlingsveckan i övre vänstra hörnet. Skriv varje dag, i rutorna nedan, hur många tabletter du tar på morgonen och på kvällen. Jag talade med min läkare eller sjuksköterska AAAA-MM-DD . Datum: _____	30	VECKA NR #	Skriv ner numret på behandlingsveckan i övre vänstra hörnet. Skriv varje dag, i rutorna nedan, hur många tabletter du tar på morgonen och på kvällen. Jag talade med min läkare eller sjuksköterska AAAA-MM-DD . Datum: _____	31
Morgon	100 mikrogram 400 mikrogram	1	Morgon	100 mikrogram 400 mikrogram	1
Kväll	100 mikrogram 400 mikrogram	1	Kväll	100 mikrogram 400 mikrogram	1

### Sida 31

Sida 32

VECKA NR ##	Skriv ner numret på behandlingsveckan i övre vänstra hörnet. Skriv varje dag, i rutorna nedan, hur många tabletter du tar på morgonen och på kvällen. Jag talade med min läkare eller sjuksköterska <u>AAAA-MM-DD</u> . Datum: _____	32																
Morgon 100 mikrogram 400 mikrogram	<table border="1"> <tr><td>#</td><td>#</td><td>#</td><td>#</td><td>#</td><td>#</td><td>#</td><td>#</td></tr> <tr><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td></tr> </table>	#	#	#	#	#	#	#	#	1	1	1	1	1	1	1	1	
#	#	#	#	#	#	#	#											
1	1	1	1	1	1	1	1											
Kväll 100 mikrogram 400 mikrogram	<table border="1"> <tr><td>#</td><td>#</td><td>#</td><td>#</td><td>#</td><td>#</td><td>#</td><td>#</td></tr> <tr><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td></tr> </table>	#	#	#	#	#	#	#	#	1	1	1	1	1	1	1	1	
#	#	#	#	#	#	#	#											
1	1	1	1	1	1	1	1											

Sida 33

VECKA NR ##	Skriv ner numret på behandlingsveckan i övre vänstra hörnet. Skriv varje dag, i rutorna nedan, hur många tabletter du tar på morgonen och på kvällen. Jag talade med min läkare eller sjuksköterska <u>AAAA-MM-DD</u> . Datum: _____	33																
Morgon 100 mikrogram 400 mikrogram	<table border="1"> <tr><td>#</td><td>#</td><td>#</td><td>#</td><td>#</td><td>#</td><td>#</td><td>#</td></tr> <tr><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td></tr> </table>	#	#	#	#	#	#	#	#	1	1	1	1	1	1	1	1	
#	#	#	#	#	#	#	#											
1	1	1	1	1	1	1	1											
Kväll 100 mikrogram 400 mikrogram	<table border="1"> <tr><td>#</td><td>#</td><td>#</td><td>#</td><td>#</td><td>#</td><td>#</td><td>#</td></tr> <tr><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td></tr> </table>	#	#	#	#	#	#	#	#	1	1	1	1	1	1	1	1	
#	#	#	#	#	#	#	#											
1	1	1	1	1	1	1	1											

Sida 34

VECKA NR ##	Skriv ner numret på behandlingsveckan i övre vänstra hörnet. Skriv varje dag, i rutorna nedan, hur många tabletter du tar på morgonen och på kvällen. Jag talade med min läkare eller sjuksköterska <u>AAAA-MM-DD</u> . Datum: _____	34																
Morgon 100 mikrogram 400 mikrogram	<table border="1"> <tr><td>#</td><td>#</td><td>#</td><td>#</td><td>#</td><td>#</td><td>#</td><td>#</td></tr> <tr><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td></tr> </table>	#	#	#	#	#	#	#	#	1	1	1	1	1	1	1	1	
#	#	#	#	#	#	#	#											
1	1	1	1	1	1	1	1											
Kväll 100 mikrogram 400 mikrogram	<table border="1"> <tr><td>#</td><td>#</td><td>#</td><td>#</td><td>#</td><td>#</td><td>#</td><td>#</td></tr> <tr><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td></tr> </table>	#	#	#	#	#	#	#	#	1	1	1	1	1	1	1	1	
#	#	#	#	#	#	#	#											
1	1	1	1	1	1	1	1											

Sida 35

VECKA NR ##	Skriv ner numret på behandlingsveckan i övre vänstra hörnet. Skriv varje dag, i rutorna nedan, hur många tabletter du tar på morgonen och på kvällen. Jag talade med min läkare eller sjuksköterska <u>AAAA-MM-DD</u> . Datum: _____	35																
Morgon 100 mikrogram 400 mikrogram	<table border="1"> <tr><td>#</td><td>#</td><td>#</td><td>#</td><td>#</td><td>#</td><td>#</td><td>#</td></tr> <tr><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td></tr> </table>	#	#	#	#	#	#	#	#	1	1	1	1	1	1	1	1	
#	#	#	#	#	#	#	#											
1	1	1	1	1	1	1	1											
Kväll 100 mikrogram 400 mikrogram	<table border="1"> <tr><td>#</td><td>#</td><td>#</td><td>#</td><td>#</td><td>#</td><td>#</td><td>#</td></tr> <tr><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td></tr> </table>	#	#	#	#	#	#	#	#	1	1	1	1	1	1	1	1	
#	#	#	#	#	#	#	#											
1	1	1	1	1	1	1	1											

Sida 36

VECKA NR ##	Skriv ner numret på behandlingsveckan i övre vänstra hörnet. Skriv varje dag, i rutorna nedan, hur många tabletter du tar på morgonen och på kvällen. Jag talade med min läkare eller sjuksköterska <u>AAAA-MM-DD</u> . Datum: _____	36																
Morgon 100 mikrogram 400 mikrogram	<table border="1"> <tr><td>#</td><td>#</td><td>#</td><td>#</td><td>#</td><td>#</td><td>#</td><td>#</td></tr> <tr><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td></tr> </table>	#	#	#	#	#	#	#	#	1	1	1	1	1	1	1	1	
#	#	#	#	#	#	#	#											
1	1	1	1	1	1	1	1											
Kväll 100 mikrogram 400 mikrogram	<table border="1"> <tr><td>#</td><td>#</td><td>#</td><td>#</td><td>#</td><td>#</td><td>#</td><td>#</td></tr> <tr><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td></tr> </table>	#	#	#	#	#	#	#	#	1	1	1	1	1	1	1	1	
#	#	#	#	#	#	#	#											
1	1	1	1	1	1	1	1											

Sida 37

VECKA NR ##	Skriv ner numret på behandlingsveckan i övre vänstra hörnet. Skriv varje dag, i rutorna nedan, hur många tabletter du tar på morgonen och på kvällen. Jag talade med min läkare eller sjuksköterska <u>AAAA-MM-DD</u> . Datum: _____	37																
Morgon 100 mikrogram 400 mikrogram	<table border="1"> <tr><td>#</td><td>#</td><td>#</td><td>#</td><td>#</td><td>#</td><td>#</td><td>#</td></tr> <tr><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td></tr> </table>	#	#	#	#	#	#	#	#	1	1	1	1	1	1	1	1	
#	#	#	#	#	#	#	#											
1	1	1	1	1	1	1	1											
Kväll 100 mikrogram 400 mikrogram	<table border="1"> <tr><td>#</td><td>#</td><td>#</td><td>#</td><td>#</td><td>#</td><td>#</td><td>#</td></tr> <tr><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td></tr> </table>	#	#	#	#	#	#	#	#	1	1	1	1	1	1	1	1	
#	#	#	#	#	#	#	#											
1	1	1	1	1	1	1	1											

Sida 38

Anteckningar
--------------

Sida 39

--

Sida 40

--	--