

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Uptravi 100 micrograme comprimate filmate.
Uptravi 200 micrograme comprimate filmate.
Uptravi 400 micrograme comprimate filmate.
Uptravi 600 micrograme comprimate filmate.
Uptravi 800 micrograme comprimate filmate.
Uptravi 1000 micrograme comprimate filmate.
Uptravi 1200 micrograme comprimate filmate.
Uptravi 1400 micrograme comprimate filmate.
Uptravi 1600 micrograme comprimate filmate.

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Uptravi 100 micrograme comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține selexipag 100 micrograme.

Uptravi 200 micrograme comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține selexipag 200 micrograme.

Uptravi 400 micrograme comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține selexipag 400 micrograme.

Uptravi 600 micrograme comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține selexipag 600 micrograme.

Uptravi 800 micrograme comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține selexipag 800 micrograme.

Uptravi 1000 micrograme comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține selexipag 1000 micrograme.

Uptravi 1200 micrograme comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține selexipag 1200 micrograme.

Uptravi 1400 micrograme comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține selexipag 1400 micrograme.

Uptravi 1600 micrograme comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține selexipag 1600 micrograme.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Uptravi 100 micrograme comprimate filmate

Comprimate filmate rotunde, cu un diametru de 3,0 mm, de culoare galben deschis, având marcat textul „1” pe una dintre fețe.

Uptravi 200 micrograme comprimate filmate

Comprimate filmate rotunde, cu un diametru de 7,3 mm, de culoare galben deschis, având marcat textul „2” pe una dintre fețe.

Uptravi 400 micrograme comprimate filmate

Comprimate filmate rotunde, cu un diametru de 7,3 mm, de culoare roșie, având marcat textul „4” pe una dintre fețe.

Uptravi 600 micrograme comprimate filmate

Comprimate filmate rotunde, cu un diametru de 7,3 mm, de culoare violet deschis, având marcat textul „6” pe una dintre fețe.

Uptravi 800 micrograme comprimate filmate

Comprimate filmate rotunde, cu un diametru de 7,3 mm, de culoare verde, având marcat textul „8” pe una dintre fețe.

Uptravi 1000 micrograme comprimate filmate

Comprimate filmate rotunde, cu un diametru de 7,3 mm, de culoare portocalie, având marcat textul „10” pe una dintre fețe.

Uptravi 1200 micrograme comprimate filmate

Comprimate filmate rotunde, cu un diametru de 7,3 mm, de culoare violet închis, având marcat textul „12” pe una dintre fețe.

Uptravi 1400 micrograme comprimate filmate

Comprimate filmate rotunde, cu un diametru de 7,3 mm, de culoare galben închis, având marcat textul „14” pe una dintre fețe.

Uptravi 1600 micrograme comprimate filmate

Comprimate filmate rotunde, cu un diametru de 7,3 mm, de culoare maro, având marcat textul „16” pe una dintre fețe.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Uptravi este indicat pentru tratamentul de lungă durată al hipertensiunii arteriale pulmonare (HTAP) la pacienți adulți cu clasă funcțională (CF) OMS II–III fie ca tratament asociat la pacienții controlați insuficient cu un antagonist al receptorilor endotelinei (ARE) și/sau cu un inhibitor al fosfodiesterazei de tip 5 (PDE-5) fie în monoterapie la pacienții care nu sunt candidați pentru aceste tratamente.

Eficacitatea a fost demonstrată la un grup de pacienți cu HTAP, incluzând HTAP idiopatică și congenitală, HTAP asociată cu tulburări ale țesutului conjunctiv și HTAP asociată cu boală cardiacă congenitală simplă corectată (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie să fie inițiat și monitorizat numai de către un medic cu experiență în tratarea HTAP.

Doze

Modificarea individualizată a dozei

Doza fiecărui pacient trebuie modificată în sens crescător până la cea mai mare doză tolerată individual, care poate varia de la 200 de micrograme, cu administrare de două ori pe zi până la 1600 de micrograme cu administrare de două ori pe zi (doza de întreținere individualizată).

Doza inițială recomandată este de 200 de micrograme, administrată de două ori pe zi, la un interval de aproximativ 12 ore. Doza este crescută în pași de 200 de micrograme, cu administrare de două ori pe zi, de obicei la interval de o săptămână. La începutul tratamentului și la fiecare pas de modificare în sens crescător se recomandă ca prima doză să fie administrată seara. În timpul modificării dozei pot să apară unele reacții adverse care reflectă modul de acțiune a selexipag (de exemplu cefalee, diaree, greață și vărsături, dureri la nivelul maxilarului, mialgie, durere la nivelul extremităților, artralgie și bufeuri). Acestea au, de regulă, caracter tranzitoriu sau pot fi abordate terapeutic cu tratament simptomatic (vezi pct. 4.8) Cu toate acestea, în cazul în care un pacient ajunge la o doză care nu poate fi tolerată, doza trebuie scăzută la nivelul dozei anterioare.

La pacienții la care modificarea în sens crescător a fost limitată din alte motive decât reacțiile adverse care reflectă modul de acțiune a selexipag, poate fi avută în vedere o a doua tentativă de modificare în sens crescător spre cea mai mare doză tolerată individual, până la o doză maximă de 1600 micrograme de două ori pe zi.

Doza de întreținere individualizată

Doza maximă tolerată atinsă în timpul creșterii treptate a dozei trebuie menținută. În cazul în care toleranța la tratamentul cu o anumită doză scade cu timpul, trebuie avut(e) în vedere tratamentul simptomatic și/sau o scădere a dozei până la doza imediat inferioară.

Întreruperi temporare și permanente

În cazul în care este omisă o doză, ea trebuie luată cât mai curând posibil. Doza omisă nu trebuie luată dacă următoarea doză este programată în decurs de aproximativ 6 ore.

Dacă tratamentul este întrerupt pentru 3 zile sau mai mult, administrarea Upravi trebuie reluată la o doză mai mică, urmată de modificarea acesteia în sens crescător.

Experiența la întreruperea bruscă a administrării selexipag la pacienți cu HTAP este limitată. Nu a fost observată nicio dovadă de recădere acută.

Cu toate acestea, în cazul în care se ia decizia opririi administrării Upravi, aceasta trebuie să se facă treptat, în paralel cu introducerea unui tratament alternativ.

Ajustarea dozei și administrarea concomitentă de inhibitori moderați ai CYP2C8

Atunci când este administrat concomitent cu inhibitori moderați ai CYP2C8 (de exemplu clopidogrel, deferasirox și teriflunomidă), doza zilnică totală de Upravi trebuie redusă la jumătate prin administrarea a jumătate din fiecare doză de două ori pe zi. Ca alternativă, o frecvență de administrare de o dată pe zi pentru a obține jumătate din doza zilnică de Upravi poate fi menținută la pacienții care au deja un răspuns bun la o frecvență de administrare de o dată pe zi sau poate fi aplicată la pacienților pentru care nu este disponibilă o doză adecvată care să susțină administrarea de două ori pe zi cu jumătate din doză. Dacă tratamentul cu o anumită doză nu este tolerat, trebuie avute în vedere

tratamentul simptomatic și/sau reducerea dozei la următoarea doză mai mică. Atunci când administrarea concomitentă a inhibitorului moderat al CYP2C8 este oprită, doza zilnică totală de Uptravi trebuie crescută, după caz. Nu trebuie depășită doza maximă de 1600 micrograme de două ori pe zi (vezi pct. 4.5).

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici (≥ 65 de ani)

Nu este necesară ajustarea schemei de administrare a dozei la vârstnici (vezi pct. 5.2). Există o experiență clinică limitată privind pacienții cu vârsta peste 75 ani, prin urmare Uptravi trebuie să fie utilizat cu precauție la această grupă de pacienți (vezi pct. 4.4).

Insuficiența hepatică

Selexipag nu trebuie administrat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasa C Child-Pugh; vezi pct. 4.4). La pacienții cu insuficiență hepatică moderată (clasa B Child-Pugh), doza inițială a tratamentului va fi de 100 de micrograme, de două ori pe zi, doza fiind crescută cu câte 100 micrograme, de două ori pe zi, la interval de o săptămână, până la apariția reacțiilor adverse care reflectă modul de acțiune a selexipag, care nu pot fi tolerate sau abordate terapeutic. La acești pacienți doza maximă este de 800 micrograme administrate de două ori pe zi. Ca alternativă, o frecvență de administrare de o dată pe zi pentru a obține jumătate din doza zilnică de Uptravi poate fi menținută la pacienții care au deja un răspuns bun la o frecvență de administrare de o dată pe zi sau poate fi aplicată pacienților pentru care nu este disponibilă o doză adecvată care să susțină administrarea de două ori pe zi cu jumătate din doză. Nu este necesară ajustarea schemei de administrare a dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (clasa A Child-Pugh).

Insuficiența renală

Nu este necesară ajustarea schemei de administrare a dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Nu este necesară modificarea dozei inițiale la pacienții cu insuficiență renală severă (rata de filtrare glomerulară estimată [RFG_e] < 30 ml/min și 1,73 m²); se recomandă prudență la modificarea dozei la acești pacienți (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea selexipag la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 0 și sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date. Administrarea de selexipag la copii și adolescenți nu este recomandată. Studiile la animale au indicat un risc crescut de invaginație, însă relevanța clinică a acestor constatări nu este cunoscută (vezi pct. 5.3).

Mod de administrare

Administrare orală.

Comprimatele filmate trebuie administrate pe cale orală, dimineața și seara. Pentru îmbunătățirea toleranței, se recomandă administrarea Uptravi cu alimente, iar la începutul fiecărei faze de modificare în sens crescător, prima doză crescută să fie luată seara.

Comprimatele filmate trebuie înghițite cu apă.

Comprimatele nu trebuie sparte sau zdrobite deoarece învelișul filmat protejează substanța activă de lumină.

Pacienții cu deficit vizual sau care prezintă cecitate trebuie să fie îndrumați să solicite sprijinul unei alte persoane atunci când utilizează Uptravi în timpul perioadei de creștere a dozelor.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Boală coronariană severă sau angină pectorală instabilă.
- Infarct miocardic în ultimele 6 luni.

- Insuficiență cardiacă decompensată, dacă nu se află sub supraveghere medicală strictă.
- Aritmii severe.
- Evenimente cerebrovasculare (de exemplu atac ischemic tranzitor, accident vascular cerebral) în ultimele 3 luni.
- Defecte valvulare congenitale sau dobândite, cu tulburări relevante clinic ale funcției miocardice, care nu sunt asociate cu hipertensiunea arterială pulmonară.
- Utilizare concomitentă de inhibitori puternici ai CYP2C8 (de exemplu gemfibrozil; vezi pct. 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Hipotensiune arterială

Selexipag are proprietăți vasodilatatoare care pot duce la scăderea tensiunii arteriale. Înainte de a prescrie Upravi, medicii trebuie să analizeze cu atenție dacă pacienții cu anumite afecțiuni de bază ar putea fi afectați în mod negativ de efectele vasodilatatoare (de exemplu pacienți care utilizează tratament antihipertensiv sau cu hipotensiune arterială de repaus, hipovolemie, obstrucție severă a tractului de ejeecție al ventriculului stâng sau disfuncție autonomă) (vezi pct. 4.8).

Hipertiroidism

Hipertiroidismul a fost observat la administrarea de Upravi. La apariția semnelor sau simptomelor de hipertiroidism se recomandă efectuarea unor teste ale funcției tiroidiene, după cum este indicat clinic (vezi pct. 4.8).

Boala veno-ocluzivă pulmonară

Au fost raportate cazuri de edem pulmonar în cazul utilizării vasodilatatoarelor (în principal prostaciline) la pacienții cu boală veno-ocluzivă pulmonară. În consecință, dacă apar semne de edem pulmonar la pacienții cu HTAP aflați în tratament cu Upravi, trebuie să fie luată în considerare posibilitatea prezenței bolii veno-ocluzive pulmonare. Dacă se confirmă, tratamentul trebuie oprit.

Vârstnici (≥ 65 de ani)

Există o experiență clinică limitată cu selexipag la pacienții cu vârsta peste 75 ani, prin urmare Upravi trebuie utilizat cu precauție la această grupă de pacienți (vezi pct. 4.2).

Insuficiență hepatică

Nu există experiența clinică referitor la utilizarea selexipag la pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasa C Child-Plugh), prin urmare tratamentul nu trebuie administrat la acești pacienți. Expunerea la selexipag și metabolitul activ al acestuia este crescută la subiecții cu insuficiență hepatică moderată (clasa B Child-Plugh, vezi pct. 5.2). La pacienții cu insuficiență hepatică moderată, doza zilnică totală de Upravi trebuie redusă (vezi pct. 4.2).

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală severă (RFG_e < 30 ml/min/1,73 m²) se recomandă prudență în timpul creșterii treptate a dozelor. Experiența clinică cu Upravi la pacienții dializați (vezi pct. 5.2) este inexistentă, prin urmare Upravi nu trebuie utilizat la acești pacienți.

Femei aflate la vârstă fertilă

Femeile aflate la vârstă fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive eficace în timpul tratamentului cu selexipag (vezi pct. 4.6).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efectul altor medicamente asupra selexipag

Selexipag este hidrolizat în metabolitul său activ de carboxilesteraze (vezi pct. 5.2). Atât selexipagul, cât și metabolitul său activ sunt metabolizați oxidativ în principal de CYP2C8 și, într-o mai mică măsură, de CYP3A4. Glucuronoconjugarea metabolitului activ este catalizată de UGT1A3 și UGT2B7. Selexipagul și metabolitul său activ sunt substraturi ale OATP1B1 și OATP1B3.

Selexipagul este un substrat slab al pompei de eflux P-gp. Metabolitul activ este un substrat slab al proteinei rezistenței în neoplasmul mamar (breast cancer resistance protein, BCRP).

Farmacocinetica selexipagului și a metabolitului său activ nu este afectată de warfarină.

Inhibitorii CYP2C8

În cazul administrării concomitente cu doza de 600 mg gemfibrozil, un inhibitor puternic al CYP2C8, de două ori pe zi, expunerea la selexipag a crescut de aproximativ 2 ori, în timp ce expunerea la metabolitul activ, principalul factor contribuitor la eficacitate, a crescut de aproximativ 11 ori. Administrarea concomitentă de Upravi cu inhibitori puternici ai CYP2C8 (de exemplu gemfibrozil) este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Administrarea concomitentă de Upravi cu clopidogrel (doză de încărcare de 300 mg sau doză de întreținere de 75 mg o dată pe zi), un inhibitor moderat al CYP2C8, nu a avut niciun efect relevant asupra expunerii la selexipag, dar a crescut expunerea la metabolitul activ de aproximativ 2,2 ori după administrarea dozei de încărcare și, respectiv, de 2,7 ori după administrarea dozei de întreținere. Doza zilnică totală de Upravi trebuie scăzută prin reducerea fiecărei doze la jumătate, atunci când este administrat concomitent cu inhibitori moderați ai CYP2C8 (de exemplu, clopidogrel, deferasirox, teriflunomidă). Ca alternativă, o frecvență de administrare de o dată pe zi pentru a obține jumătate din doza zilnică de Upravi poate fi menținută la pacienții care au deja un răspuns bun la o frecvență de administrare de o dată pe zi sau poate fi aplicată pacienților pentru care nu este disponibilă o doză adecvată care să susțină administrarea de două ori pe zi cu jumătate din doză. Atunci când se oprește administrarea concomitentă a unui inhibitor moderat al CYP2C8, se crește doza zilnică totală de Upravi, după caz. Nu trebuie depășită doza maximă de 1600 micrograme, de două ori pe zi (vezi pct. 4.2).

Inductorii CYP2C8

În cazul administrării concomitente a dozei de 600 mg rifampicină, un inductor al CYP2C8 (și al enzimelor UGT), o dată pe zi, expunerea la selexipag a rămas neschimbată, în timp ce expunerea la metabolitul activ a scăzut la jumătate. Poate fi necesară ajustarea dozei de selexipag în cazul administrării concomitente de inductori ai CYP2C8 (de exemplu rifampicină, carbamazepină, fenitoină).

Inhibitori ai UGT1A3 și UGT2B7

Efectul inhibitorilor puternici ai UGT1A3 și UGT2B7 (acid valproic, probenecid și fluconazol) asupra expunerii la selexipag și metabolitul său activ nu a fost studiat. Trebuie procedat cu prudență la administrarea acestor medicamente concomitent cu Upravi. Nu poate fi exclusă o posibilă interacțiune farmacocinetică cu inhibitorii puternici ai UGT1A3 și UGT2B7.

Inhibitorii și inductorii CYP3A4

În cazul administrării concomitente cu doza de 400 mg/100 mg lopinavir/ritonavir, un inhibitor puternic al CYP3A4, de două ori pe zi, expunerea la selexipag a crescut de aproximativ 2 ori, în timp ce expunerea la metabolitul activ al selexipagului a rămas neschimbată. Având în vedere potența de 37 de ori mai mare a metabolitului activ, acest efect nu este relevant clinic. Dat fiind că un inhibitor puternic al CYP3A4 nu a afectat farmacocinetica metabolitului activ, indicând că această cale CYP3A4 nu este importantă în eliminarea metabolitului activ, nu este anticipat niciun efect al inductorilor CYP3A4 asupra farmacocineticii metabolitului activ.

Terapii specifice pentru HTAP

În studiul de faza 3 placebo controlat la pacienți cu HTAP, utilizarea selexipagului în asociere cu un ARE și un inhibitor PDE-5 a rezultat într-o expunere scăzută cu 30% la metabolitul activ.

Inhibitori ai transportorilor (lopinavir/ritonavir)

În cazul administrării concomitente cu doza de 400 mg/100 mg lopinavir/ritonavir un inhibitor puternic al OATP (OATP1B1 și OATP1B3) și al P-gp, de două ori pe zi, expunerea la selexipag a crescut de aproximativ 2 ori, în timp ce expunerea la metabolitul activ al selexipagului a rămas neschimbată. Având în vedere că efectul farmacologic este determinat în cea mai mare parte de metabolitul activ, acest efect nu este relevant clinic.

Efectul selexipagului asupra altor medicamente

Selexipag și metabolitul său activ nu inhibă sau nu induc enzimele citocromului P450 și proteinele transportoare la concentrații plasmatice relevante clinic.

Anticoagulante sau inhibitori ai agregării plachetare

Selexipagul este un inhibitor al agregării plachetare *in vitro*. În studiul de faza 3 placebo controlat la pacienți cu HTAP nu a fost detectat niciun risc crescut de sângerare la administrarea de selexipag, în comparație cu placebo, inclusiv atunci când selexipagul a fost administrat concomitent cu anticoagulante (cum sunt heparina, anticoagulantele cumarinice) sau inhibitori ai agregării plachetare. Într-un studiu la subiecți sănătoși, selexipagul (400 micrograme de două ori pe zi) nu a modificat expunerea la S-warfarină (substrat al CYP2C9) sau R-warfarină (substrat al CYP3A4) după administrarea dozei de 20 mg warfarină în doză unică. Selexipagul nu a influențat efectul farmacodinamic al warfarinei asupra raportului internațional normalizat.

Midazolam

La starea de echilibru, după modificarea dozei în sens crescător la selexipag 1600 micrograme de două ori pe zi, nu s-a observat nicio modificare relevantă din punct de vedere clinic a expunerii la midazolam, un substrat intestinal și hepatic sensibil al CYP3A4, sau la metabolitul acestuia, 1-hidroximidazolam. Administrarea concomitentă de selexipag cu substraturi ale CYP3A4 nu necesită ajustarea dozei.

Contraceptive hormonale

Nu au fost efectuate studii specifice privind interacțiunile medicamentoase cu contraceptivele hormonale. Dat fiind că selexipagul nu afectează expunerea la midazolam și R-warfarină, substraturi ale CYP3A4, sau la S-warfarină, substrat al CYP2C9, nu se anticipează o eficacitate redusă a contraceptivelor hormonale.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârstă fertilă

Femeile aflate la vârstă fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive eficace în timpul tratamentului cu selexipag (vezi pct. 4.4).

Sarcina

Nu există date provenite din utilizarea selexipagului la femeile gravide. Studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice dăunătoare directe sau indirecte asupra funcției de reproducere. Selexipagul și metabolitul său principal au prezentat o potență *in vitro* de 20 până la 80 de ori mai mică la nivelul receptorului (IP) al prostacilinei pentru speciile de animale folosite în testele privind toxicitatea asupra funcției de reproducere, comparativ cu oamenii. Prin urmare, limitele de siguranță pentru efectele posibile asociate cu receptorul (IP) al prostacilinei asupra funcției de reproducere au fost corespunzător inferioare, în comparație cu efectele care nu au fost asociate cu IP (vezi pct. 5.3).

Uptravi nu este recomandat în timpul sarcinii și la femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă selexipagul sau metaboliții acestuia se excretă în laptele uman. La șobolan, selexipagul sau metaboliții săi sunt excretați în lapte (vezi pct. 5.3). Nu se poate exclude un risc pentru sugari. Uptravi nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

Fertilitatea

Nu există date clinice disponibile. În studiile la șobolan, selexipagul administrat în doze mari a cauzat perturbări tranzitorii ale ciclurilor de împerechere, care nu au afectat fertilitatea (vezi pct. 5.3). Relevanța la om nu este cunoscută.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Uptravi are o influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Trebuie să se aibă în vedere starea clinică a pacientului și profilul reacțiilor adverse induse de selexipag (de exemplu cefalee sau hipotensiune arterială, vezi pct. 4.8) atunci când se evaluează capacitatea pacientului de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent sunt cefalee, diaree, greață și vărsături, dureri la nivelul maxilarului, mialgie, durere la nivelul extremităților, artralgie și bufeuri. Aceste reacții sunt mai frecvente în timpul fazei de modificare în sens crescător a dozelor. Majoritatea acestor reacții au o intensitate ușoară până la moderată.

Siguranța utilizării selexipagului a fost evaluată în cadrul unui studiu de faza 3 pe termen lung, placebo controlat, la 1156 pacienți cu HTAP simptomatică. Durata medie a tratamentului a fost de 76,4 săptămâni (mediana 70,7 săptămâni) pentru pacienții tratați cu selexipag, față de 71,2 săptămâni (mediana 63,7 săptămâni) pentru pacienții la care s-a administrat placebo. Expunerea la selexipag a durat o perioadă de până la 4,2 ani.

Lista reacțiilor adverse prezentate sub formă de tabel

Reacțiile adverse obținute din studiul clinic pivot și din supravegherea după punerea pe piață sunt prezentate mai jos sub formă de tabel. Reacțiile adverse sunt clasificate în funcție de frecvență în cadrul fiecărei clase de aparate, sisteme și organe (ASO) și prezentate în ordinea descrescătoare a gravității. Acestea pot fi foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$).

Aparate, sisteme și organe	<u>Foarte frecvente</u>	<u>Frecvente</u>	<u>Mai puțin frecvente</u>
Tulburări hematologice și limfatice		Anemie* Scădere a valorilor hemoglobinei*	
Tulburări endocrine		Hipertiroidism* Scădere a valorilor hormonului de stimulare tiroidiană	
Tulburări metabolice și de nutriție		Apetit alimentar scăzut Scădere ponderală	

Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee*		
Tulburări cardiace			Tahicardie sinusală*
Tulburări vasculare	Bufeuri*	Hipotensiune arterială*	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Rinofaringită (de origine neinfecțioasă)	Congestie nazală	
Tulburări gastro-intestinale	Diaree* Vărsături* Greață*	Durere abdominală Dispepsie*	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Erupție cutanată Urticarie Eritem Angioedem†	
Afecțiuni musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Dureri la nivelul maxilarului* Mialgie* Artralgie* Durere la nivelul extremităților*		
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Durere	

* Vezi pct. Descrierea reacțiilor adverse selectate.

† În experiența de după punerea pe piață au fost raportate cazuri de angioedem cu o latență care poate depăși 30 de zile de tratament.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Efectele farmacologice asociate cu creșterea dozei și tratamentul de întreținere

Reacțiile adverse asociate cu modul de acțiune al selexipagului au fost observate frecvent, în special în timpul fazei de creștere individualizată a dozei și sunt prezentate mai jos sub formă de tabel:

Reacții adverse asociate de tip prostaciclina	Creștere treptată a dozelor		Întreținere	
	Selexipag	Placebo	Selexipag	Placebo
Cefalee	64%	28%	40%	20%
Diaree	36%	12%	30%	13%
Greață	29%	13%	20%	10%
Dureri la nivelul maxilarului	26%	4%	21%	4%
Mialgie	15%	5%	9%	3%
Durere la nivelul extremităților	14%	5%	13%	6%
Vărsături	14%	4%	8%	6%
Bufeuri	11%	4%	10%	3%
Artralgie	7%	5%	9%	5%

Aceste efecte sunt de obicei tranzitorii sau pot fi abordate terapeutic urmând un tratament simptomatic. 7,5% dintre pacienții tratați cu selexipag au întrerupt tratamentul din cauza acestor reacții adverse. Proportia aproximativă a reacțiilor adverse care au fost grave a fost de 2,3% la grupul tratat cu selexipag și de 0,5% la grupul cu administrare de placebo. În practica clinică au fost observate evenimente gastro-intestinale ca răspuns la tratamentul cu medicamente antidiareice și antiemetice și/sau medicamente pentru tulburări funcționale gastrointestinale. Evenimentele asociate durerii au fost tratate frecvent cu analgezice (cum este paracetamolul).

Scăderea valorilor hemoglobinei

Într-un studiu de faza 3 placebo controlat la pacienți cu HTAP, modificările medii absolute ale valorilor hemoglobinei la vizitele regulate față de momentul inițial au variat de la -0,34 până la

-0,02 g/dl în grupul de tratament cu selexipag, față de -0,05 până la 0,25 g/dl în grupul cu administrare de placebo. O scădere sub 10 g/dl a valorii hemoglobinei față de momentul inițial a fost raportată la 8,6% dintre pacienții tratați cu selexipag și la 5,0% dintre pacienții la care s-a administrat placebo.

În cadrul unui studiu de faza 3, controlat cu placebo, la pacienții nou diagnosticați cu HTAP, modificările medii absolute ale valorilor hemoglobinei la vizitele regulate față de momentul inițial au variat de la -1,77 până la -1,26 g/dl în grupul cu triplă terapie (selexipag, macitentan, tadalafil) față de -1,61 până la -1,28 g/dl în grupul cu dublă terapie (placebo, macitentan și tadalafil). O scădere sub 10 g/dl a valorii hemoglobinei față de momentul inițial a fost raportată la 19,0% dintre pacienții din grupul cu triplă terapie și la 14,5% dintre pacienții din grupul cu dublă terapie. Anemia a fost una dintre reacțiile adverse foarte frecvent raportate (13,4%) în cadrul grupului cu triplă terapie față de grupul cu dublă terapie în cadrul căruia anemia a fost raportată ca reacție adversă frecventă (8,3%).

Testele funcției tiroidiene

Într-un studiu de faza 3, placebo controlat, la pacienți cu HTAP, hipertiroidismul a fost raportat la 1,6% dintre pacienții din grupul de tratament cu selexipag, față de niciun caz raportat în grupul cu administrare de placebo (vezi pct. 4.4). O scădere (până la -0,3 MU/l față de o valoare inițială mediană de 2,5 MU/l) a valorii mediane a hormonului de stimulare tiroidiană a fost observată la majoritatea vizitelor în grupul de tratament cu selexipag. În grupul cu administrare de placebo, modificarea valorilor mediane a fost minoră. Nu au existat modificări medii ale valorilor triiodotironinei sau tiroxinei în niciunul dintre grupuri.

Creșterea frecvenței cardiace

În studiul de faza 3, placebo controlat, la pacienți cu HTAP a fost observată o creștere tranzitorie a frecvenței cardiace medii cu 3-4 bpm, la 2-4 ore post-doză. Investigațiile electrocardiografice au relevat tahicardia sinusală la 11,3% dintre pacienții din grupul de tratament cu selexipag, față de 8,8% în grupul cu administrare de placebo (vezi pct. 5.1).

Hipotensiune arterială

În studiul de faza 3, placebo controlat, la pacienții cu HTAP s-a raportat hipotensiune arterială la 5,8% dintre pacienții din grupul de tratament cu selexipag, comparativ cu 3,8% în grupul cu administrare de placebo. Modificările absolute mediane ale tensiunii arteriale sistolice la vizitele regulate, comparativ cu valoarea inițială, au variat de la -2,0 la -1,5 mmHg în grupul de tratament cu selexipag, comparativ cu -1,3 până la 0,0 mmHg în grupul administrare de placebo, iar valorile tensiunii arteriale diastolice au variat între -1,6 și -0,1 mmHg în grupul de tratament cu selexipag, comparativ cu -1,1 până la 0,3 mmHg în grupul administrare de placebo. Scăderea tensiunii arteriale sistolice sub 90 mmHg a fost înregistrată la 9,7% dintre pacienții din grupul de tratament cu selexipag, comparativ cu 6,7% în grupul administrare de placebo.

Dispepsie

În cadrul unui studiu de faza 3, controlat cu placebo, la pacienții nou diagnosticați cu HTAP, dispepsia a fost una dintre reacțiile adverse foarte frecvent raportate (16,8%) la pacienții care au primit triplă terapie (selexipag, macitentan, tadalafil) față de pacienții care au primit dublă terapie (placebo, macitentan și tadalafil) la care dispepsia a fost raportată ca reacție adversă frecventă (8,3%).

Siguranța pe termen lung

Dintre cei 1156 de pacienți care au participat la studiul pivot, 709 pacienți au fost incluși într-un studiu de prelungire în regim deschis de lungă durată (330 de pacienți care au continuat pe selexipag din studiul GRIPHON și 379 de pacienți care au primit placebo în GRIPHON și au trecut pe selexipag). Monitorizarea pe termen lung a pacienților tratați cu selexipag pentru o durată medie a tratamentului de 30,5 luni și timp de maxim 103 luni a indicat faptul că profilul de siguranță a fost similar celui observat în studiul clinic pivot descris mai sus.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

Au fost raportate cazuri izolate de supradozaj cu până la 3200 micrograme. Singura consecință raportată a fost greața ușoară, tranzitorie. În caz de supradozaj trebuie instituite măsuri de susținere, după caz. Dializa este puțin probabil să fie eficace, deoarece selexipagul și metabolitul său activ sunt puternic legate de proteine.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antitrombotice, inhibitori ai agregării plachetare cu excepția heparinei, codul ATC: B01AC27

Mecanism de acțiune

Selexipagul este un agonist selectiv al receptorului IP, distinct de prostaciclina și analogii săi. Selexipagul este hidrolizat de carboxilesteraze pentru a produce metabolitul său activ, care este de aproximativ 37 de ori mai puternic decât selexipagul. Selexipagul și metabolitul său activ sunt agoniști cu înaltă afinitate ai receptorului IP, cu selectivitate crescută pentru receptorul IP, în comparație cu alți receptori prostanoizi (EP₁–EP₄, DP, FP și TP). Selectivitatea față de EP₁, EP₃, FP și TP este importantă pentru că aceștia sunt receptori contractili bine descriși la nivelul tractului gastro-intestinal și al vaselor sanguine. Selectivitatea față de EP₂, EP₄ și DP₁ este importantă pentru că acești receptori mediază efectele imuno-depresive.

Stimularea receptorului IP de către selexipag și metabolitul activ conduce la efecte vasodilatatoare, precum și anti-proliferative și anti-fibrotice. Selexipagul împiedică remodelarea cardiacă și pulmonară pe un model de HTAP la șobolan și cauzează scăderi proporționale ale presiunii pulmonare și periferice, indicând faptul că vasodilatația periferică reflectă eficacitatea farmacodinamică pulmonară. Selexipagul nu cauzează desensibilizarea receptorului IP *in vitro*, și nici tahifilaxia la șobolan.

Efecte farmacodinamice

Electrofiziologie cardiacă

Într-un studiu aprofundat cu privire la intervalul QT efectuat la subiecți sănătoși, administrarea de selexipag în doze repetate de 800 și 1600 micrograme de două ori pe zi nu a prezentat un efect asupra repolarizării (intervalul QT_c) sau conducerii cardiace (intervalele PR și QRS), și a avut un efect ușor de creștere a frecvenței cardiace (creșterea frecvenței cardiace, corectată în raport cu placebo, ajustată în funcție de valoarea inițială, a fost de 6-7 bpm la 1,5 până la 3 ore după administrarea dozei de 800 micrograme selexipag și de 9-10 bpm la aceleași momente de timp după administrarea dozei de 1600 micrograme selexipag).

Factori de coagulare

În studiile de faza 1 și 2 a fost observată o ușoară scădere a valorii factorului von Willebrand (vWF) din plasmă după administrarea de selexipag; valorile vWF s-au menținut peste limita inferioară a valorilor normale.

Hemodinamica pulmonară

Un studiu clinic de faza 2, dublu-orb, placebo controlat, a evaluat variabilele hemodinamice după 17 săptămâni de tratament la pacienți cu HTAP CF OMS II-III tratați concomitent cu ERA și/sau inhibitori PDE-5. Pacienții tratați cu doze de selexipag crescute până la doza tolerată individual (în

pași de 200 micrograme, de două ori pe zi, până la 800 micrograme de două ori pe zi; N = 33) au obținut o scădere medie semnificativă statistic a rezistenței vasculare pulmonare de 30,3% (Interval de încredere [ÎI] 95%: -44,7%, -12,2%; p = 0,0045) și o creștere a indicelui cardiac (efectul terapeutic mediu) de 0,48 l/min/m² (ÎI 95%: 0,13, 0,83) în comparație cu placebo (N = 10).

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea la pacienți cu HTAP

Efectul selexipagului asupra progresiei HTAP a fost demonstrat într-un studiu de faza 3 (GRIPHON), multicentric, de lungă durată (durata maximă de expunere de aproximativ 4,2 ani), dublu-orb, cu grupuri paralele, placebo controlat, determinat de evenimente, la 1156 de pacienți cu HTAP simptomatică (CF OMS I-IV). Pacienții au fost randomizați pentru a utiliza fie placebo (N = 582), fie selexipag (N = 574) de două ori pe zi. Doza a fost mărită la intervale săptămânale, în pași de 200 de micrograme, cu administrare de două ori pe zi, pentru a determina doza de întreținere individualizată (200-1600 micrograme de două ori pe zi).

Criteriul final principal al studiului a fost timpul până la prima apariție a unui eveniment de morbiditate sau mortalitate, până la sfârșitul tratamentului, definit printr-un compozit de deces (toate cauzele) sau spitalizare pentru HTAP sau progresia HTAP care a avut ca rezultat necesitatea unui transplant pulmonar sau septostomie atrială cu balon sau inițierea tratamentului cu administrare parenterală de prostanoid sau a oxigenoterapiei cronice sau alte evenimente de progresie a bolii (pacienți în CF OMS II sau III la momentul inițial), confirmate printr-o scădere a distanței la testul de mers timp de 6 minute (6MWD) față de momentul inițial ($\geq 15\%$) sau nevoia de tratament suplimentar specific pentru HTAP.

Toate evenimentele au fost confirmate de o comisie de control independentă, care a lucrat în regim orb față de alocarea tratamentului.

Vârsta medie a fost de 48,1 ani (interval de vârstă 18–80 ani), majoritatea subiecților fiind de rasă caucaziană (65,0%) și de sex feminin (79,8%). 17,9% dintre pacienți aveau vârsta ≥ 65 ani, iar 1,1% aveau vârsta de ≥ 75 ani. Aproximativ 1%, 46%, 53% și 1% dintre pacienți erau în clasa funcțională OMS I, II, III și, respectiv, IV la momentul inițial.

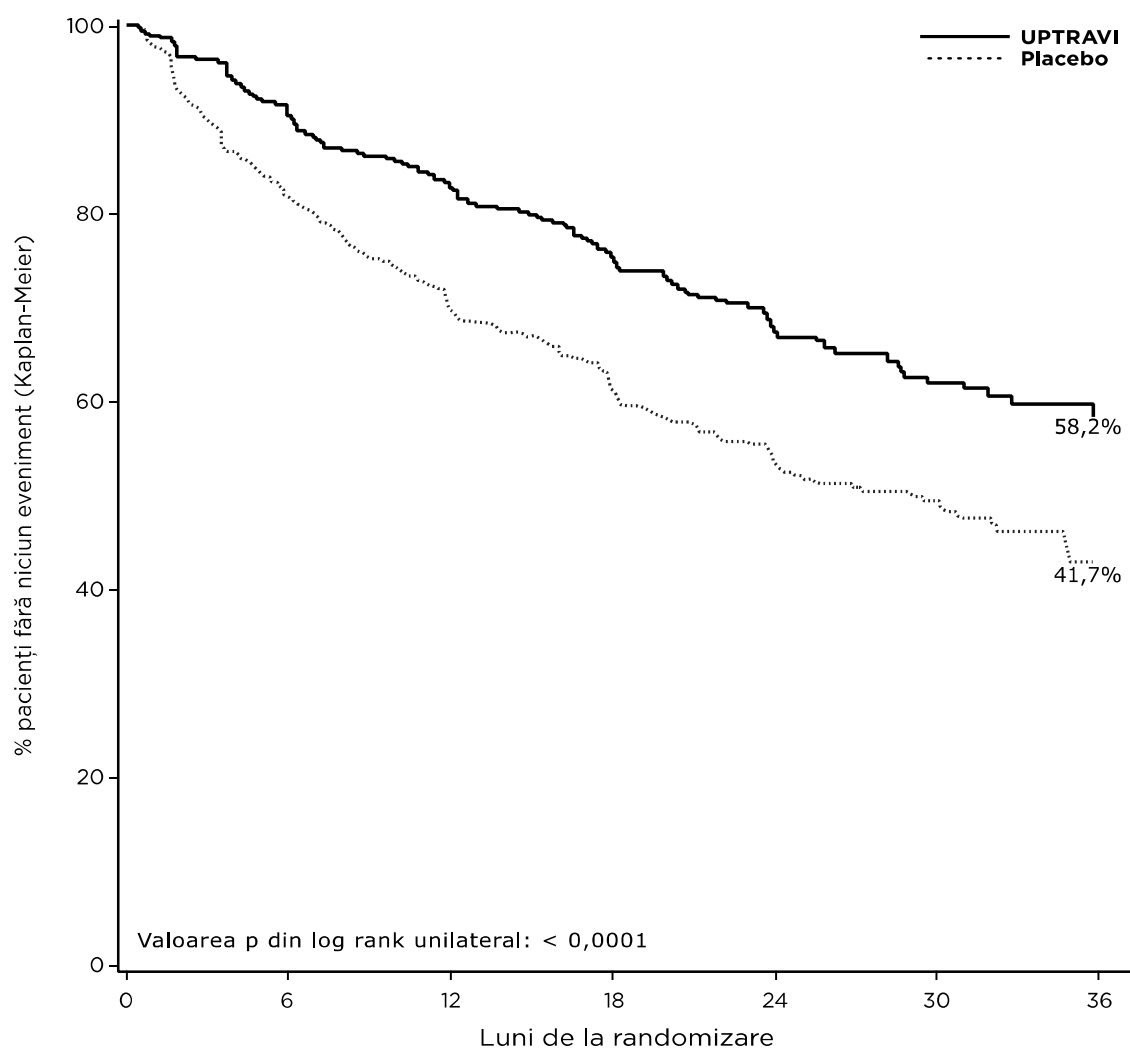
HTAP idiopatică sau congenitală a reprezentat cea mai frecventă etiologie la populația inclusă în studiu (58%), urmată de HTAP determinată de bolile țesutului conjunctiv (29%), HTAP asociată cu boală cardiacă congenitală simplă corectată (10%) și HTAP asociată cu alte etiologii (medicamente și toxine [2%] și HIV [1%]).

La momentul inițial, majoritatea pacienților înrolați (80%) erau tratați cu o doză stabilă dintr-un tratament specific pentru HTAP, adică un ARE (15%) sau un inhibitor PDE-5 (32%) sau atât un ARE cât și un inhibitor PDE-5 (33%).

Durata totală mediană a tratamentului dublu-orb a fost de 63,7 săptămâni pentru grupul cu administrare de placebo și de 70,7 săptămâni pentru grupul de tratament cu selexipag. 23% dintre pacienții tratați cu selexipag au atins doze de întreținere din intervalul 200-400 micrograme, 31% au atins doze din intervalul 600-1000 micrograme, iar 43% au atins doze din intervalul 1200-1600 micrograme.

Tratamentul cu selexipag 200-1600 micrograme de două ori pe zi a rezultat într-o scădere cu 40% (raportul de risc [RR] 0,60; ÎI 99%: 0,46, 0,78; valoare p log-rank unilateral $< 0,0001$) a apariției evenimentelor de morbiditate sau mortalitate cu până la 7 zile după ultima doză, în comparație cu placebo (figura 1). Efectul benefic al selexipagului a fost atribuit în primul rând unei scăderi a duratei spitalizării pentru HTAP și unei reduceri a altor evenimente de progresie a bolii (Tabelul 1).

Figura 1 Estimările Kaplan-Meier privind primul eveniment de morbi-mortalitate



Pacienții cu UPTRAVI:

cu risc | 574 455 361 246 171 101 40

Pacienții cu Placebo:

cu risc | 582 433 347 220 149 88 28

Tabelul 1 Rezumatul evenimentelor din categoria rezultatelor urmărite

Obiective și statistici	Pacienți cu un eveniment		Comparație tratament cu selexipag față de administrare de placebo			
	Placebo (N=582)	Selexipag (N=574)	Reducerea riscului absolut	Reducerea riscului relativ (ÎÎ 99%)	RR (ÎÎ 99%)	valoarea p
Eveniment de morbiditate-mortalitate^a	58,3%	41,8%	16,5%	40% (22%; 54%)	0,60 (0,46; 0,78)	< 0,0001
Spitalizare ca urmare a unei HTAP^b n (%)	109 (18,7%)	78 (13,6%)	5,1%	33% (2%; 54%)	0,67 (0,46; 0,98)	0,04

Progresia bolii^b n (%)	100 (17,2%)	38 (6,6%)	10,6%	64% (41%; 78%)	0,36 (0,22; 0,59)	< 0,0001
Inițiere administrare prostanoid i.v./s.c. sau oxigenoterapie^{b,c} n (%)	15 (2,6%)	11 (1,9%)	0,7%	32% (-90%; 76%)	0,68 (0,24; 1,90)	0,53
Deces până la ST + 7 zile^d n (%)	37 (6,4%)	46 (8,0%)	-1,7%	-17% (-107%; 34%)	1,17 (0,66; 2,07)	0,77
Deces până la închiderea studiului^d n (%)	105 (18,0%)	100 (17,4%)	0,6%	3% (-39%; 32%)	0,97 (0,68; 1,39)	0,42

Î = interval de încredere; ST = sfârșitul tratamentului; RR = raportul de risc; i.v. = intravenos; HTAP = hipertensiune arterială pulmonară; s.c. = subcutanat.

^a % dintre pacienții cu un eveniment la 36 de luni = $100 \times (1 - \text{estimare Kaplan-Meier})$; raportul de risc estimat folosind modelul lui Cox al riscului proporțional; valoare p pentru log-rank unilateral nestratificat

^b % dintre pacienții cu un eveniment ca parte a criteriului final principal până la ST + 7 zile; raportul de risc estimat folosind metoda Aalen Johansen; valoare p bilaterală folosind testul lui Gray

^c include „Nevoia de transplant pulmonar sau septostomie atrială” (1 pacient cu selexipag și 2 cu placebo)

^d % dintre pacienții cu un eveniment până la ST + 7 zile sau până la închiderea studiului; raportul de risc estimat folosind modelul lui Cox al riscului proporțional; valoare p pentru log-rank unilateral nestratificat

Creșterea numărului deceselor până la sfârșitul tratamentului + 7 zile, însă nu până la încheierea studiului a fost studiată mai aprofundat utilizând modelarea matematică, indicând că dezechilibrul deceselor este consecvent cu supoziția unui efect neutru asupra mortalității HTAP și scăderea numărului evenimentelor non-letale.

Efectul observat al selexipagului, comparativ cu placebo, asupra criteriului final principal a fost omogen la toți pacienții cu doză de întreținere individualizată, după cum arată raportul de risc pentru trei categorii predefinite (0,60 pentru 200–400 micrograme de două ori pe zi și 0,64 pentru 1200-1600 micrograme de două ori pe zi), care a corespuns cu efectul global al tratamentului (0,60).

Eficacitatea selexipagului asupra criteriului final principal a fost omogenă în toate subgrupurile stratificate în funcție de vârstă, sex, rasă, etiologie, regiune geografică, CF OMS, precum și în funcție de administrarea în monoterapie sau în asociere cu un ARE sau un inhibitor PDE-5 sau în asociere triplă cu un ARE și un inhibitor PDE-5.

Timul până la decesul asociat cu HTAP sau spitalizarea pentru HTAP a fost evaluat cu titlul de criteriu final secundar. Riscul producerii unui eveniment pentru acest criteriu final a fost scăzut cu 30 % la pacienții tratați cu selexipag, în comparație cu placebo (RR 0,70, Î 99%: 0,50, 0,98; $p = 0,0031$ log-rank unilateral). Procentele de pacienți cu un eveniment în Luna 36 au fost de 28,9% și de 41,3% în grupurile de tratament cu selexipag, respectiv cu administrare de placebo, cu o scădere a riscului absolut de 12,4%.

Numărul pacienților care au prezentat ca prim eveniment decesul cauzat de HTAP sau spitalizarea pentru HTAP până la sfârșitul tratamentului a fost de 102 (17,8%) în grupul de tratament cu selexipag și de 137 (23,5%) în grupul cu administrare de placebo. Decesul cauzat de HTAP, ca o componentă a criteriului final, a fost observat la 16 (2,8%) pacienți tratați cu selexipag și la 14 (2,4%) pacienți la care s-a administrat placebo. Spitalizarea pentru HTAP a fost observată la 86 (15,0%) pacienți tratați cu selexipag și la 123 (21,1%) pacienți la care s-a administrat placebo. Selexipag a redus riscul de spitalizare pentru HTAP ca prim eveniment rezultat, în comparație cu placebo (RR 0,67, Î 99%: 0,46, 0,98; $p = 0,04$ log-rank unilateral).

Numărul total de decese din toate cauzele până la încheierea studiului a fost de 100 (17,4%) pentru grupul de tratament cu selexipag și de 105 (18,0%) pentru grupul cu administrare de placebo (RR 0,97%, Î 99%: 0,68, 1,39). Numărul deceselor din cauza HTAP până la încheierea studiului a fost de 70 (12,2%) pentru grupul de tratament cu selexipag și de 83 (14,3%) pentru grupul cu administrare de placebo.

Criterii finale în categoria simptomelor

Capacitatea de efort fizic a fost evaluată drept criteriu final secundar. Valoarea mediană în 6MWD la momentul inițial a fost de 376 m (interval: 90–482 m) la pacienții din grupul de tratament cu selexipag și de 369 m (interval: 50–515 m) la pacienții din grupul cu administrare de placebo. Tratamentul cu selexipag a avut ca rezultat un efect median corectat în raport cu placebo asupra 6MWD măsurată la valoarea minimă (și anume la aproximativ 12 ore post-doză) de 12 m în Săptămâna 26 (Î 99%: 1, 24 m; valoare = 0,0027 unilateral). La pacienții fără tratament asociat pentru HTAP, efectul corectat în raport cu placebo al tratamentului, măsurat la distanța minimă, a fost de 34 m (Î 99: 10, 63 m).

Calitatea vieții a fost evaluată la un subgrup de pacienți în studiul GRIPHON, utilizând Chestionarul Cambridge pentru evaluarea rezultatelor în hipertensiunea pulmonară (Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review, CAMPHOR). Nu a existat un efect semnificativ al tratamentului între momentul inițial și Săptămâna 26.

Date pe termen lung în HTPA

Pacienții incluși în studiul pivot (GRIPHON) au fost eligibili pentru includerea într-un studiu de prelungire în regim deschis de lungă durată. În total 574 de pacienți au fost tratați cu selexipag în cadrul studiului GRIPHON; dintre aceștia, 330 de pacienți au continuat tratamentul cu selexipag în studiul de prelungire în regim deschis. Durata medie de monitorizare a fost de 4,5 ani, iar durata medie de expunere la selexipag a fost de 3 ani. Cel puțin un alt medicament pentru HTPA în afară de selexipag a fost adăugat în timpul etapei de monitorizare pentru 28,4% dintre pacienți. Cu toate acestea, majoritatea expunerii la tratament (86,3%) pentru toți cei 574 de pacienți a fost acumulată fără adăugarea vreunui medicament nou pentru HTPA. Estimările de supraviețuire Kaplan-Meier pentru acești 574 de pacienți din cadrul studiului GRIPHON și din cadrul studiului de prelungire de lungă durată la 1, 2, 5 și 7 ani au fost de 92%, 85%, 71% și respectiv 63%. Ratele de supraviețuire la 1, 2, 5 și 7 ani pentru cei 273 de pacienți din CF OMS II la momentul inițial al studiului pivot au fost de 97%, 91%, 80% și respectiv 70%, iar pentru cei 294 de pacienți din CF OMS III la momentul inițial de 88%, 80%, 62% și respectiv 56%. Având în vedere faptul că tratamentul HTPA a fost început pentru o proporție redusă de pacienți și că nu a existat un grup de control în cadrul studiului de prelungire, beneficiul selexipag privind supraviețuirea nu poate fi confirmat din aceste date.

Tratament inițial cu triplă terapie cu selexipag, macitentan și tadalafil la pacienții nou diagnosticați cu HTAP

În cadrul unui studiu dublu-orb, controlat cu placebo, au fost randomizați în total 247 pacienți nou diagnosticați cu HTAP, pentru a evalua efectul terapeutic al administrării inițiale de triplă terapie (selexipag, macitentan și tadalafil) (N = 123) versus administrare inițială de dublă terapie (placebo, macitentan și tadalafil) (N = 124).

Criteriul final principal, modificarea valorilor rezistenței vasculare pulmonare (RVP) în Săptămâna 26, față de valorile inițiale, nu a decelat o diferență semnificativă statistic între cele două grupuri, indicând în același timp o ameliorare față de momentul inițial în cadrul ambelor grupuri de tratament (reducerea riscului relativ cu 54% în grupul cu triplă terapie inițială *versus* 52% în grupul cu dublă terapie inițială). Pe parcursul unei perioade mediane de monitorizare de 2 ani, 4 (3,4%) pacienți din grupul cu triplă terapie și 12 (9,4%) pacienți din grupul cu dublă terapie au decedat.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Upravi la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în tratamentul hipertensiunii pulmonare (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica selexipagului și a metabolitului său activ au fost studiate în principal la subiecți sănătoși. Farmacocinetica selexipagului și a metabolitului activ, ambele după administrarea de doze unice sau repetate, au fost proporționale cu doza, până la o doză unică de 800 micrograme și doze repetate de până la 1800 micrograme, de două ori pe zi. După administrarea de doze repetate, condițiile stării de echilibru pentru selexipag și metabolitul activ au fost atinse în decurs de 3 zile. Nu s-a produs acumulare în plasmă, nici a compusului de bază, nici a metabolitului activ, în urma administrării de doze repetate.

La subiecții sănătoși, variabilitatea interindividuală în ce privește expunerea (aria de sub curba concentrație plasmatice în funcție de timp, pentru un interval de doze) la starea de echilibru a fost de 43% și 39% pentru selexipag și, respectiv, pentru metabolitul activ. Variabilitatea intraindividuală în ce privește expunerea a fost de 24% și 19% pentru selexipag și, respectiv, pentru metabolitul activ.

Expunerea la selexipag și metabolitul activ la starea de echilibru la pacienți cu HTAP și subiecți sănătoși a fost similară. Farmacocinetica selexipagului și a metabolitului activ la pacienții cu HTAP nu a fost influențată de severitatea bolii și nu s-a modificat în timp.

Absorbție

Selexipagul este absorbit rapid și hidrolizat de carboxilesteraze în metabolitul său activ.

Concentrațiile plasmatice maxime ale selexipag și metabolitului său activ observate după administrarea orală sunt atinse în 1-3 ore și, respectiv, 3-4 ore.

Biodisponibilitatea absolută a selexipagului la om este de aproximativ 49%. Acest fapt se datorează cel mai probabil unui efect al selexipagului la nivelul primului pasaj, deoarece concentrațiile plasmatice ale metabolitului activ sunt similare după administrarea unei doze identice pe cale orală și intravenoasă.

În prezența alimentelor, expunerea la selexipag după o doză unică de 400 micrograme a crescut cu 10% la subiecții aparținând rasei albe și a scăzut cu 15% la subiecții japonezi, în timp ce expunerea la metabolitul activ a scăzut cu 27% (subiecții aparținând rasei albe) și 12% (subiecți japonezi). Numărul subiecților care au raportat reacții adverse a fost mai mare printre cei care au luat medicamentul fără alimente, față de cei care consumaseră alimente.

Distribuție

Selexipagul și metabolitul său activ se leagă în proporție mare de proteinele plasmatice (aproximativ 99% în total și în aceeași măsură de albumină și de alfa1-acid glicoproteină). Volumul de distribuție al selexipagului la starea de echilibru este de 11,7 l.

Metabolizare

Selexipagul este hidrolizat în metabolitul său activ la nivelul ficatului și intestinului, de către carboxilesteraze. Metabolizarea oxidativă, catalizată în principal de CYP2C8 și, în mai mică măsură, de CYP3A4, duce la formarea de produși hidroxilați și dezalchilați. UGT1A3 și UGT2B7 sunt implicate în glucuronoconjugarea metabolitului activ. Cu excepția metabolitului activ, niciunul dintre metaboliții circulanți din plasma umană nu depășește 33% din totalitatea cantității asociate cu medicamentul. Atât la subiecții sănătoși, cât și la pacienții cu HTAP, după administrarea pe cale orală, expunerea la starea de echilibru la metabolitul activ este de aproximativ 3 până la 4 ori mai mare decât la compusul de bază.

Eliminare

Eliminarea selexipagului se face predominant prin metabolizare, cu un timp de înjumătățire mediu de 0,8-2,5 ore. Metabolitul activ are un timp de înjumătățire de 6,2-13,5 ore. Clearance-ul total al selexipagului este de 17,9 l/oră. Excreția la subiecți sănătoși s-a efectuat complet la 5 zile după administrare și s-a produs în primul rând prin materiile fecale (reprezentând 93% din doza administrată), în comparație cu 12% prin urină.

Grupe speciale de pacienți

Nu au fost observate efecte relevante clinic ale sexului, rasei, vârstei sau greutateii corporale asupra farmacocineticii selexipagului sau a metabolitului său activ, la subiecți sănătoși și pacienți cu HTAP.

Insuficiența renală

O creștere de 1,4-1,7 ori a expunerii (concentrație plasmatică maximă și aria de sub curba concentrație plasmatică-timp) la selexipag și metabolitul său activ a fost observată la subiecții cu insuficiență renală severă (RFG < 30 ml/min și $1,73$ m²).

Insuficiența hepatică

La subiecți cu insuficiență hepatică ușoară (clasa A Child-Pugh) sau moderată (clasa B Child-Pugh), expunerea la selexipag a fost de 2 și, respectiv, de 4 ori mai mare, în comparație cu subiecții sănătoși. Expunerea la metabolitul activ a rămas aproape neschimbată la subiecții cu insuficiență hepatică ușoară și a fost dublată la subiecții cu insuficiență hepatică moderată. Doar doi subiecți cu insuficiență hepatică severă (clasa C Child-Pugh) au fost tratați cu selexipag. Expunerea la selexipag și la metabolitul său activ la acești doi subiecți a fost similară cu cea de la subiecții cu insuficiență hepatică moderată (clasa B Child-Pugh).

Pe baza datelor de modelare și simulare dintr-un studiu la subiecți cu insuficiență hepatică, în condițiile de stare de echilibru, expunerea la selexipag la subiecți cu insuficiență hepatică moderată (clasa B Child-Pugh) în cazul utilizării schemei de administrare o dată pe zi este preconizată a fi de aproximativ 2 ori mai mare decât cea de la subiecții sănătoși în cazul utilizării conform schemei de administrare de două ori pe zi. În condițiile de stare de echilibru, expunerea la metabolitul activ la acești pacienți în cazul utilizării schemei de administrare o dată pe zi este preconizată a fi similară cu cea de la subiecții sănătoși în cazul utilizării schemei de administrare de două ori pe zi. Subiecții cu insuficiență hepatică severă (clasa C Child-Pugh) au prezentat o expunere predictivă similară, în condițiile de stare de echilibru, cu cea de la subiecții cu insuficiență hepatică moderată, în cazul utilizării schemei de administrare o dată pe zi.

5.3 Date preclinice de siguranță

În studiile de toxicitate după doze repetate la rozătoare, scăderea accentuată a tensiunii arteriale ca urmare a efectelor farmacologice exagerate a indus semne clinice tranzitorii și a redus consumul de alimente și creșterea ponderală. La câinii adulți și tineri, intestinul și oasele/măduva osoasă au fost identificate ca principalele ținte după tratamentul cu selexipag. La câinii tineri a fost observată o întârziere în închiderea plăcii epifizare de creștere femurale și/sau tibiale. Nu a fost stabilită o valoare la care nu se observă nicio reacție adversă. La câinii tineri a fost observată sporadic invaginație, cauzată de efectele asociate cu prostaciclina asupra motilității intestinale. Limitele de siguranță adaptate pentru potența receptorului IP pentru metabolitul activ au fost de 2 ori mai mari (bazate pe expunerea totală), în raport cu expunerea terapeutică la om. Aceste constatări nu s-au produs în studiile de toxicitate la șoarece sau șobolan. Din cauza sensibilității câinilor pentru dezvoltarea de invaginații, caracteristică specifică speciei, această constatare nu este considerată relevantă pentru oamenii adulți.

Osificarea osoasă accentuată și schimbările asociate la nivelul măduvei osoase în studiile la câini sunt considerate a fi cauzate de activarea receptorilor EP₄. Dat fiind că receptorii EP₄ umani nu sunt activați

de selexipag sau de metabolitul său activ, acest efect este specific speciei și, prin urmare, nu este relevant la om.

Selexipagul și metabolitul activ nu sunt genotoxici pe baza ansamblului dovezilor obținute în studiile de genotoxicitate efectuate.

În studiile de 2 ani privind carcinogenitatea, selexipagul a cauzat o incidență accentuată a adenoamelor tiroidiene la șoareci și a adenoamelor cu celule Leydig la șobolani. Mecanismele sunt specifice pentru rozătoare. Tortuozitatea arteriolelor retinale a fost observată după 2 ani de tratament, numai la șobolani. Din punct de vedere mecanic, efectul este considerat a fi indus de vasodilatație pe toată durata vieții și de modificările ulterioare la nivelul hemodinamicii oculare. Pentru selexipag, constatările suplimentare de histopatologie au fost observate numai la expuneri suficient de mari față de expunerea maximă la om, ceea ce indică o relevanță minoră pentru oameni.

Într-un studiu de fertilitate la șobolani a fost observată prelungirea ciclurilor estrale, având ca rezultat creșterea numărului de zile până la montă, la expuneri care au depășit de 173 de ori expunerile terapeutice (bazate pe expuneri totale), valorile la care nu s-a observat nicio reacție adversă depășind de 30 de ori valorile expunerilor terapeutice. În rest, parametrii de fertilitate nu au fost afectați.

Selexipagul nu a fost teratogen la șobolani și iepuri (cu limitele de expunere peste expunerea terapeutică de 13 ori mai mari pentru selexipag și de 43 de ori pentru metabolitul activ, bazate pe expunerea totală). Limitele de siguranță pentru efectele potențiale asociate cu receptorul IP asupra funcției de reproducere au fost de 20 pentru fertilitate și de 5 și 1 (bazate pe expunerea liberă) pentru dezvoltarea embriofetală la șobolani și, respectiv, iepuri, după adaptarea pentru diferențele de potență a receptorului. În studiul privind dezvoltarea pre-/post-natală la șobolan, selexipagul nu a indus efecte asupra funcției de reproducere a mamei sau a puilor.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului

Manitol (E421)

Amidon de porumb

Hidroxiopropilceluloză slab substituită

Hidroxiopropilceluloză

Stearat de magneziu

Film

Uptravi 100 micrograme comprimat filmat

Hipromeloză (E464)

Propilenglicol (E1520)

Dioxid de titan (E171)

Oxid galben de fer (E172)

Oxid negru de fer (E172)

Ceară de carnauba

Talc

Uptravi 200 micrograme comprimat filmat

Hipromeloză (E464)

Propilen glicol (E1520)

Dioxid de titan (E171)

Oxid galben de fer (E172)

Ceară de carnauba

Uptravi 400 micrograme comprimat filmat

Hipromeloză (E464)
Propilen glicol (E1520)
Dioxid de titan (E171)
Oxid roșu de fer (E172)
Ceară de carnauba

Uptravi 600 micrograme comprimat filmat

Hipromeloză (E464)
Propilen glicol (E1520)
Dioxid de titan (E171)
Oxid roșu de fer (E172)
Oxid negru de fer (E172)
Ceară de carnauba

Uptravi 800 micrograme comprimat filmat

Hipromeloză (E464)
Propilen glicol (E1520)
Dioxid de titan (E171)
Oxid galben de fer (E172)
Oxid negru de fer (E172)
Ceară de carnauba

Uptravi 1000 micrograme comprimat filmat

Hipromeloză (E464)
Propilen glicol (E1520)
Dioxid de titan (E171)
Oxid roșu de fer (E172)
Oxid galben de fer (E172)
Ceară de carnauba

Uptravi 1200 micrograme comprimat filmat

Hipromeloză (E464)
Propilen glicol (E1520)
Dioxid de titan (E171)
Oxid negru de fer (E172)
Oxid roșu de fer (E172)
Ceară de carnauba

Uptravi 1400 micrograme comprimat filmat

Hipromeloză (E464)
Propilen glicol (E1520)
Dioxid de titan (E171)
Oxid galben de fer (E172)
Ceară de carnauba

Uptravi 1600 micrograme comprimat filmat

Hipromeloză (E464)
Propilen glicol (E1520)
Dioxid de titan (E171)
Oxid negru de fer (E172)
Oxid roșu de fer (E172)
Oxid galben de fer (E172)
Ceară de carnauba

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

Blister: 4 ani.

Flacon: 18 luni.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Uptravi 100 micrograme comprimate filmate

Flacon din polietilenă de înaltă densitate (PEÎD) cu sistem de închidere securizat pentru copii, care conține o capsulă de 1 g de desicant de siliciu încorporat în capac și o garnitură de sigilare termoizolantă.

Cutii cu 60 de comprimate filmate (flacoane).

Cutii cu 140 de comprimate filmate (ambalaje pentru creștere treptată a dozelor, flacoane).

Uptravi 200 micrograme comprimate filmate

Blister din poliamidă-aluminiu-PEÎD-PE cu un agent desicant încorporat/ PEÎD sigilat cu o folie din aluminiu.

Fiecare blister conține 10 comprimate filmate.

Cutii cu 10 sau 60 de comprimate filmate (1 sau 6 blistere).

Cutii cu 60 sau 140 de comprimate filmate (ambalaje pentru creștere treptată a dozelor, 6 sau 14 blistere).

Uptravi 400 micrograme, 600 micrograme, 800 micrograme, 1000 micrograme, 1200 micrograme, 1400 micrograme și 1600 micrograme comprimate filmate

Blister din poliamidă/Al/PEÎD/PE cu un agent desicant încorporat/ PEÎD sigilat cu o folie din aluminiu.

Fiecare blister conține 10 comprimate filmate

Cutii cu 60 de comprimate filmate (6 blistere).

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse

Belgia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 12 mai 2016

Data ultimei reînnoiri: 14 decembrie 2020

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente <http://www.ema.europa.eu>

ANEXA II

- A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia, publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).
- **Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

Înainte de lansarea Uptravi în fiecare stat membru, DAPP trebuie să convină conținutul și formatul sistemului de acces restricționat împreună cu autoritatea națională competentă.

Sistemul de acces restricționat are menirea de a facilita identificarea prescriptorilor, de a le transmite informațiile corespunzătoare cu privire la utilizarea sigură și eficientă a Uptravi și de a le oferi instrumente pentru reducerea la minim a riscului, în special a riscului potențial de eroare de medicație. Sistemul de acces restricționat trebuie să includă trei principii-cheie care vor fi încorporate în fiecare sistem în toate statele membre. Acestea sunt:

- Identificarea și menținerea unei liste cu toți prescriptorii de Uptravi;
- Distribuirea de truse către toți prescriptorii identificați, pentru a reduce la minim în special riscurile de eroare de medicație;

- Monitorizarea primirii truselor de către prescriptori.

DAPP trebuie să se asigure că, în fiecare stat membru unde este pus pe piață Uptravi, toți profesioniștii din domeniul sănătății care se așteaptă să prescrie și/sau elibereze Uptravi primesc un pachet pentru prescriptor care conține următoarele:

- Rezumatul caracteristicilor produsului pentru Uptravi;
- Scrisoare de intenție către profesionistul din domeniul sănătății
- Ghid(uri) pentru creșterea treptată a dozelor destinat(e) profesionistului din domeniul sănătății, în format A4 laminat;
- Ghid(uri) pentru creșterea treptată a dozelor destinat(e) pacientului;
- Prospect pentru pacient.

Scrisoarea de intenție către profesionistul din domeniul sănătății trebuie să explice că scopul materialelor educaționale este de a reduce riscul de erori de medicație, din cauza faptului că sunt disponibile ambalaje cu număr diferit de comprimate și comprimate cu diferite concentrații și trebuie să pună la dispoziție o listă cu conținutul Pachetului pentru prescriptor.

Ghidurile pentru creșterea treptată a dozelor pentru dozele inițiale de selexipag de 100 micrograme și 200 micrograme destinate profesionistului în domeniul sănătății, în format A4 laminat, sunt menite să reducă riscul de eroare de medicație din cauza fazei de creștere treptată a dozelor la inițierea tratamentului cu Uptravi și trebuie să conțină următoarele elemente-cheie:

- Conceptul privind dozele și creșterea treptată a dozelor;
- Trecerea la doza de întreținere (faza de creștere treptată a dozelor);
- Reacțiile adverse anticipate și tratamentul acestora în timpul fazei de creștere treptată a dozelor;
- Încurajarea și îndrumarea profesioniștilor din domeniul sănătății de a comunica în mod clar cu pacientul în timpul primei sale vizite, precum și de a-și asuma responsabilitatea contactării pacientului în timpul fazei de creștere treptată a dozelor, facilitând comunicarea dintre personalul medical și pacient (este nevoie de contact și de programarea apelurilor telefonice).

Sunt disponibile ghiduri pentru creșterea treptată a dozelor pentru dozele inițiale de selexipag de 100 micrograme și 200 micrograme destinate pacientului. Ghidul pentru creșterea treptată a dozelor destinat pacientului, care va fi utilizat de profesioniștii din domeniul sănătății în cadrul discuțiilor cu pacientul, trebuie să conțină următoarele elemente-cheie:

- Versiunea în limbaj accesibil a Ghidului pentru creșterea treptată a dozelor destinat profesioniștilor din domeniul sănătății, în format A4 laminat;
- Jurnal pentru a facilita administrarea Uptravi și a servi ca memento pentru pacienți (de exemplu, pentru contactarea medicului lor) și un spațiu pentru înregistrarea momentului administrării comprimatelor;
- Informații despre utilizarea sigură și eficientă a Uptravi, în limbaj accesibil.

După explicațiile demonstrative, ghidul pentru creșterea treptată a dozelor destinat pacientului corespunzător dozei inițiale de selexipag de 100 micrograme sau 200 micrograme, împreună cu Prospectul trebuie oferite pacientului. Pentru Uptravi - ambalaje pentru creșterea treptată a dozelor, pacienții vor primi un ghid pentru creșterea treptată a dozelor, precum și un Prospect.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

AMBALAJ SECUNDAR - AMBALAJ PENTRU CREȘTEREA TREPTATĂ A DOZELOR

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Uptravi 100 micrograme comprimate filmate
selexipag

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține selexipag 100 micrograme

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimate filmate

Ambalaj pentru creșterea treptată a dozelor
140 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A nu se rupe sau zdrobi comprimatul.
A se citi prospectul și ghidul de creștere treptată a dozelor înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/15/1083/013

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Uptravi 100 micrograme

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Uptravi 100 micrograme comprimate filmate
selexipag

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține selexipag 100 micrograme

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimate filmate

60 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A nu se rupe sau zdrobi comprimatul.
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/15/1083/012

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Upravi 100 micrograme

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**ETICHETĂ DE FLACON****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Uptravi 100 micrograme comprimate filmate
selexipag

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține selexipag 100 micrograme

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimate filmate

60 comprimate filmate

140 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A nu se rupe sau zdrobi comprimatul.
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

AMBALAJ SECUNDAR - AMBALAJ PENTRU CREȘTEREA TREPTATĂ A DOZELOR

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Uptravi 200 micrograme comprimate filmate
selexipag

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține selexipag 200 micrograme

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimate filmate

Ambalaj pentru creșterea treptată a dozelor

60 comprimate filmate

140 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A nu se rupe sau zdrobi comprimatul.

A se citi prospectul și ghidul de creștere treptată a dozelor înainte de utilizare.

Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Uptravi 200 micrograme

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Uptravi 200 micrograme comprimate filmate
Uptravi 400 micrograme comprimate filmate
Uptravi 600 micrograme comprimate filmate
Uptravi 800 micrograme comprimate filmate
Uptravi 1000 micrograme comprimate filmate
Uptravi 1200 micrograme comprimate filmate
Uptravi 1400 micrograme comprimate filmate
Uptravi 1600 micrograme comprimate filmate
selexipag

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține selexipag 200 micrograme
Fiecare comprimat filmat conține selexipag 400 micrograme
Fiecare comprimat filmat conține selexipag 600 micrograme
Fiecare comprimat filmat conține selexipag 800 micrograme
Fiecare comprimat filmat conține selexipag 1000 micrograme
Fiecare comprimat filmat conține selexipag 1200 micrograme
Fiecare comprimat filmat conține selexipag 1400 micrograme
Fiecare comprimat filmat conține selexipag 1600 micrograme

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimate filmate

10 comprimate filmate
60 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A nu se rupe sau zdrobi comprimatul.
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Uptravi 200 micrograme
Uptravi 400 micrograme
Uptravi 600 micrograme
Uptravi 800 micrograme
Uptravi 1000 micrograme
Uptravi 1200 micrograme
Uptravi 1400 micrograme
Uptravi 1600 micrograme

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTERE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Uptravi 200 micrograme comprimate
Uptravi 400 micrograme comprimate
Uptravi 600 micrograme comprimate
Uptravi 800 micrograme comprimate
Uptravi 1000 micrograme comprimate
Uptravi 1200 micrograme comprimate
Uptravi 1400 micrograme comprimate
Uptravi 1600 micrograme comprimate
selexipag

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Janssen-Cilag Int

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Uptravi 100 micrograme comprimate filmate
Uptravi 200 micrograme comprimate filmate
Uptravi 400 micrograme comprimate filmate
Uptravi 600 micrograme comprimate filmate
Uptravi 800 micrograme comprimate filmate
Uptravi 1000 micrograme comprimate filmate
Uptravi 1200 micrograme comprimate filmate
Uptravi 1400 micrograme comprimate filmate
Uptravi 1600 micrograme comprimate filmate
selexipag

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a lua acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect (vezi pct. 4).

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Uptravi și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Uptravi
3. Cum să luați Uptravi
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Uptravi
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Uptravi și pentru ce se utilizează

Uptravi este un medicament care conține substanța activă selexipag. El acționează asupra vaselor de sânge într-un mod asemănător cu substanța naturală numită prostaciclina, având ca efect relaxarea și lărgirea lor.

Uptravi este folosit în tratamentul pe termen lung pentru hipertensiunea arterială pulmonară (HTAP) la pacienți adulți insuficient controlați cu alte tipuri de medicamente pentru HTAP, cunoscute sub denumirea de antagoniști ai receptorilor endotelinei și inhibitori ai fosfodiesterazei de tip 5. Uptravi poate fi utilizat singur dacă pacientului nu i se pot administra aceste medicamente.

HTAP este hipertensiune arterială în vasele de sânge care transportă sânge de la inimă la plămâni (arterele pulmonare). La persoanele care au HTAP, aceste artere se îngustează, astfel că inima trebuie să depună un efort mai mare pentru a pompa sângele prin ele. Aceasta poate face ca persoanele respective să se simtă obosite, să aibă amețeli, dificultăți la respirație sau să prezinte alte simptome.

Acționând în mod similar cu substanța naturală prostaciclina, acest medicament lărgeste arterele pulmonare și reduce înțărirea acestora. Aceasta ușurează efortul inimii de a pompa sânge prin arterele pulmonare. Uptravi reduce presiunea în arterele pulmonare, ameliorează simptomele HTAP și încetinește progresia HTAP.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Uptravi

Nu luați Uptravi

- dacă sunteți alergic la selexipag sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
- dacă aveți o problemă cu inima, cum ar fi:
 - circulație proastă a sângelui la nivelul mușchiului inimii (boală coronariană severă sau angină pectorală instabilă); simptomele pot include durere în piept
 - infarct miocardic în ultimele 6 luni
 - inimă slăbită (insuficiență cardiacă decompensată) care nu este sub supraveghere medicală strictă
 - bătăi neregulate severe ale inimii
 - defect al valvelor inimii (din naștere sau dobândit) care împiedică buna funcționare a inimii (fără legătură cu hipertensiunea pulmonară)
- dacă ați avut un accident vascular cerebral în ultimele 3 luni sau orice altă manifestare care a redus aprovizionarea creierului cu sânge (de exemplu, atac ischemic tranzitor)
- dacă luați gemfibrozil (un medicament utilizat pentru a scădea concentrațiile de grăsimi [lipide] din sânge)

Atenționări și precauții

Înainte să luați Uptravi adresați-vă medicului care vă tratează HTAP sau asistentei medicale dacă

- luați medicamente pentru tensiune arterială mare
- aveți tensiune arterială mică asociată cu simptome cum este amețeala
- ați avut recent o pierdere semnificativă de sânge sau pierdere de lichide, cum este diareea sau vărsăturile severe
- aveți probleme cu glanda tiroidă
- aveți probleme severe cu rinichii sau efectuați dializă
- aveți sau ați avut probleme severe cu ficatul din cauză că nu funcționează corect

Dacă remarcați oricare dintre semnele de mai sus sau dacă starea dumneavoastră se schimbă, **anunțați-l imediat pe medicul dumneavoastră.**

Copii și adolescenți

Nu administrați acest medicament copiilor și adolescenților cu vârsta sub 18 ani, deoarece Uptravi nu a fost testat la copii și adolescenți.

Pacienți vârstnici

Există o experiență limitată cu Uptravi la pacienții cu vârsta peste 75 de ani. Uptravi trebuie utilizat cu precauție la acest grup de vârstă.

Uptravi împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Administrarea altor medicamente poate afecta modul în care acționează Uptravi.

Adresați-vă medicului care vă tratează HTAP sau asistentei medicale dacă luați oricare dintre următoarele medicamente:

- Gemfibrozil (medicament folosit pentru a scădea valorile grăsimilor [lipidelor] din sânge)
- Clopidogrel (medicament folosit pentru inhibarea formării de cheaguri de sânge, în caz de boală arterială coronariană)
- Deferasirox (medicament folosit pentru eliminarea fierului din circulația sângelui)
- Teriflunomidă (medicament folosit pentru tratamentul sclerozei multiple recurent-remisivă)

- Carbamazepină (medicament folosit pentru tratamentul anumitor forme de epilepsie, al durerii determinate de afectarea nervilor sau pentru a ajuta la controlarea tulburărilor de dispoziție grave, atunci când anumite alte medicamente nu au efect)
- Fenitoină (medicament folosit pentru tratamentul epilepsiei)
- Acid valproic (medicament folosit pentru tratamentul epilepsiei)
- Probenecid (medicament folosit pentru tratamentul gutei)
- Fluconazol, rifampicină sau rifapentină (antibiotice folosite pentru tratamentul infecțiilor)

Sarcina și alăptarea

Upravi nu este recomandat în timpul sarcinii și alăptării. Dacă sunteți femeie și puteți să aveți copii, trebuie să folosiți o metodă contraceptivă eficientă cât timp luați Upravi. Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Upravi poate cauza reacții adverse cum sunt dureri de cap și tensiune arterială mică (vezi pct. 4), care vă pot afecta capacitatea de a conduce vehicule; simptomele afecțiunii dumneavoastră vă pot afecta și ele capacitatea de a conduce vehicule.

3. Cum să luați Upravi

Upravi trebuie să fie prescris numai de către un medic cu experiență în tratarea HTAP. Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur sau dacă aveți orice întrebări.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți reacții adverse, deoarece medicul vă poate recomanda modificarea dozei de Upravi.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți probleme cu ficatul, care nu funcționează corect, sau dacă luați alte medicamente, deoarece medicul vă poate recomanda să luați o doză mai mică de Upravi de două ori pe zi sau să o luați numai o dată pe zi.

Dacă aveți probleme cu vederea sau dacă aveți orice tip de orbire, solicitați sprijinul unei alte persoane atunci când luați Upravi în timpul perioadei de creștere treptată a dozelor (procesul de mărire progresivă a dozei administrate).

Stabilirea dozei potrivite pentru dumneavoastră

Dacă medicul dumneavoastră vă prescrie comprimate de 200 micrograme

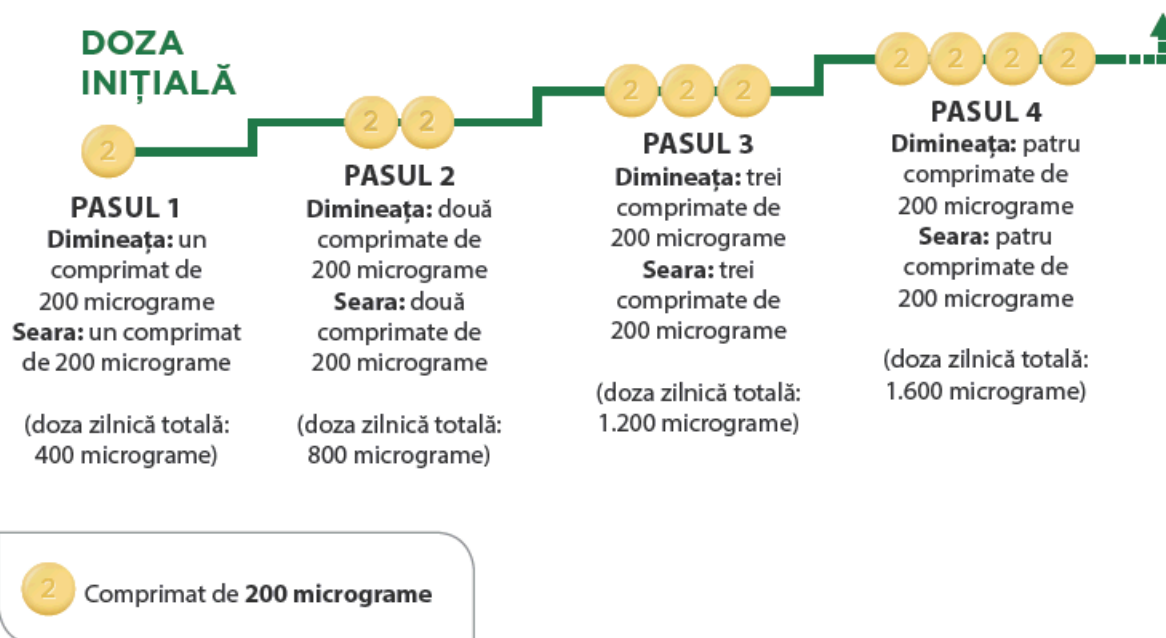
La începutul tratamentului majoritatea pacienților vor lua **un comprimat de 200 micrograme dimineața și un alt comprimat de 200 micrograme seara, la un interval de aproximativ 12 ore**. Se recomandă ca tratamentul să fie început seara. Medicul dumneavoastră vă va solicita să creșteți treptat doza dumneavoastră. Acest proces poartă numele de creștere treptată a dozelor. Ea permite organismului dumneavoastră să se adapteze la noul medicament. Scopul creșterii treptate a dozei este de a atinge doza care este cea mai potrivită. Aceasta va fi doza cea mai mare pe care o puteți tolera, ea putând atinge doza maximă de 1600 micrograme dimineața și seara.

Prima cutie cu comprimate pe care o veți primi va conține comprimate de culoare galben deschis, de 200 micrograme.

Medicul dumneavoastră vă va spune să vă măriți doza în pași, de obicei în fiecare săptămână, însă intervalul dintre măririle dozei ar putea fi mai lung.

Cu fiecare pas, veți adăuga un comprimat de 200 micrograme la doza dumneavoastră de dimineață și un alt comprimat de 200 micrograme la doza dumneavoastră de seară. **Se recomandă ca doza mărită să fie administrată pentru prima dată seara.** Diagrama de mai jos prezintă numărul comprimatelor care trebuie luate în fiecare dimineață și în fiecare seară, pentru primii 4 pași.

Fiecare pas de dozare durează aproximativ 1 săptămână

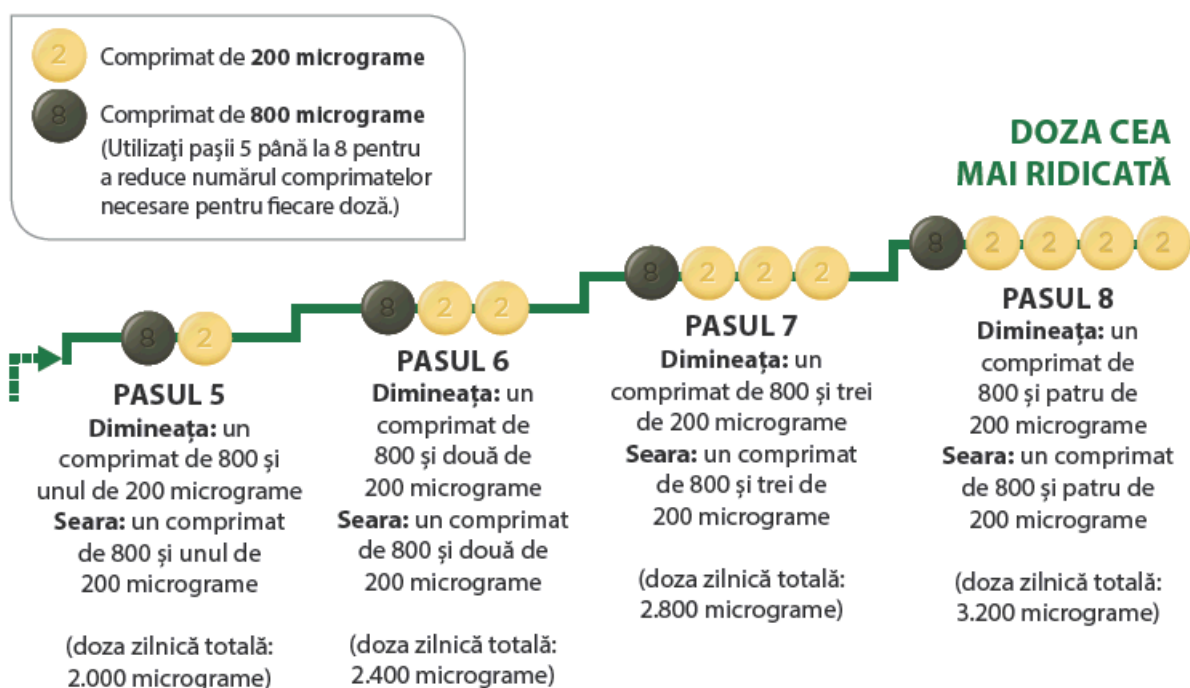


Dacă medicul dumneavoastră vă spune să vă măriți doza în continuare, veți adăuga câte un comprimat de 200 micrograme la doza de dimineață și un comprimat de 200 micrograme la doza de seară, la fiecare pas nou. Se recomandă ca prima doză mărită să fie administrată pentru prima dată seara.

Dacă medicul dumneavoastră vă spune să vă creșteți doza în continuare și să treceți la pasul 5, puteți face acest lucru luând un comprimat verde de 800 micrograme și un comprimat galben deschis de 200 micrograme dimineața și un comprimat de 800 micrograme și un comprimat de 200 micrograme seara.

Doza maximă de Uptravi este de 1600 micrograme dimineața și 1600 micrograme seara. Cu toate acestea, nu toți pacienții vor ajunge la această doză, deoarece fiecare pacient necesită doze diferite.

Diagrama de mai jos prezintă numărul comprimatelor care trebuie luate în fiecare dimineață și în fiecare seară la fiecare pas, începând cu pasul 5.



Dacă medicul dumneavoastră vă prescrie comprimate de 100 micrograme

Dacă ficatul dumneavoastră nu funcționează corect sau dacă luați anumite medicamente, medicul dumneavoastră vă poate prescrie comprimate de 100 micrograme ca doză inițială.

La începutul tratamentului veți lua **un comprimat de 100 micrograme dimineața și un alt comprimat de 100 micrograme seara, la un interval de aproximativ 12 ore**. Se recomandă ca tratamentul să fie început seara. Medicul dumneavoastră vă va solicita să creșteți treptat doza dumneavoastră. Acest proces poartă numele de creștere treptată a dozelor și permite organismului dumneavoastră să se adapteze la noul medicament. Scopul creșterii treptate a dozei este de a atinge doza care este cea mai potrivită. Aceasta va fi doza cea mai mare pe care o puteți tolera, ea putând atinge doza maximă de 800 micrograme dimineața și seara.

Medicul dumneavoastră vă va spune să vă măriți doza în pași, de obicei în fiecare săptămână, însă intervalul dintre măririle dozei ar putea fi mai lung.

Cu fiecare pas, veți adăuga un comprimat de 100 micrograme la doza dumneavoastră de dimineață și un alt comprimat de 100 micrograme la doza dumneavoastră de seară. **Se recomandă ca doza mărită să fie administrată pentru prima dată seara.** Vă rugăm să consultați ghidul pentru creșterea treptată a dozelor destinat pacientului inclus în ambalajul pentru creșterea treptată a dozelor, pentru instrucțiuni privind modul de creștere treptată a dozei.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă opriți administrarea sau este posibil să opriți administrarea oricărui medicament, deoarece este posibil să fie necesară ajustarea dozei dumneavoastră de selexipag.

Dacă medicul dumneavoastră vă spune să vă măriți doza în continuare, veți adăuga un comprimat de 100 micrograme la doza dumneavoastră de dimineață și un comprimat de 100 micrograme la doza dumneavoastră de seară, cu fiecare nou pas. Se recomandă ca doza mărită să fie administrată pentru prima dată seara.

Dacă medicul dumneavoastră vă spune să vă măriți în continuare doza peste doza de 400 micrograme, acest lucru se poate face prin administrarea unui comprimat roșu de 400 micrograme împreună cu un comprimat galben deschis de 100 micrograme dimineața și a unui comprimat de 400 micrograme

împreună cu un comprimat de 100 micrograme seara. Vă rugăm să consultați ghidul pentru creșterea treptată a dozelor destinat pacientului inclus în ambalajul pentru creșterea treptată a dozelor, pentru instrucțiuni privind modul de creștere treptată a dozei.

În cazul creșterii dozei prin administrarea de comprimate de 100 micrograme, doza maximă de Uptravi este de 800 micrograme dimineața și 800 micrograme seara. Cu toate acestea, nu toți pacienții vor atinge această doză, deoarece pacienți diferiți au nevoie de doze diferite.

Utilizarea ghidului pentru creșterea treptată a dozelor în faza de creștere treptată a dozelor

Veți primi ambalajul pentru creșterea treptată a dozelor, care conține un ghid de creștere treptată a dozelor și un prospect. Ghidul de creștere treptată a dozelor oferă informații despre procesul de creștere treptată a dozelor și vă permite să notați numărul comprimatelor pe care le luați în fiecare zi.

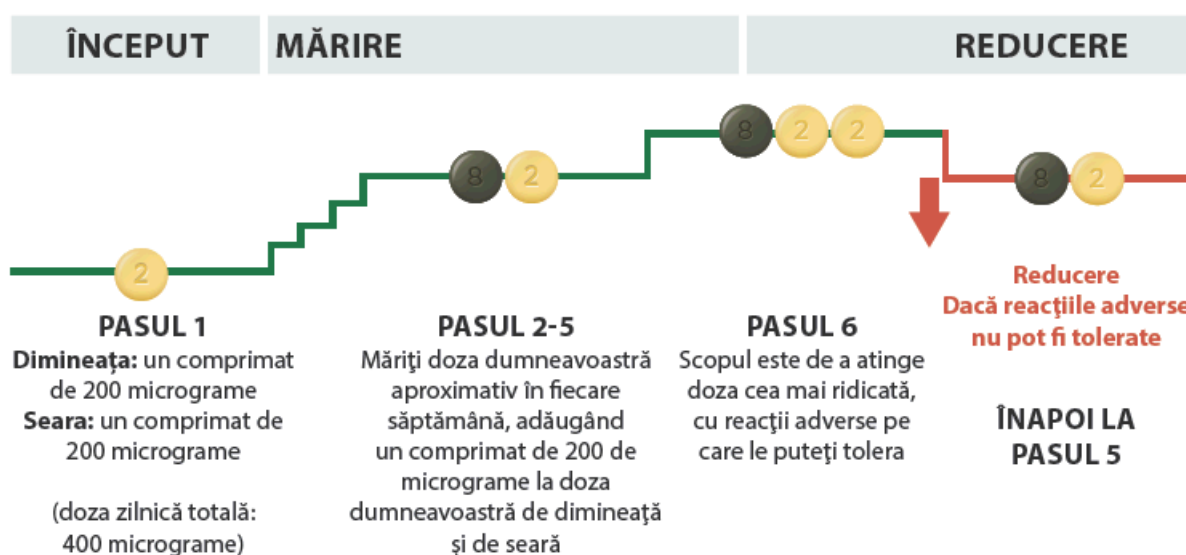
Nu uitați să înregistrați numărul comprimatelor pe care le luați în fiecare zi în jurnalul dumneavoastră de creștere treptată a dozelor. De obicei, fiecare pas de creștere treptată a dozelor durează aproximativ 1 săptămână. În cazul în care medicul dumneavoastră vă solicită să prelunghiți fiecare pas de creștere treptată a dozelor mai mult de 1 săptămână, jurnalul conține pagini suplimentare, pentru a vă permite să monitorizați această prelungire. **Nu uitați să vorbiți cu regularitate cu medicul care vă tratează HTAP sau cu asistenta medicală în timpul creșterii treptate a dozelor.**

Schimbarea la o doză mai mică din cauza reacțiilor adverse

În timpul creșterii treptate a dozelor este posibil să aveți reacții adverse, cum sunt dureri de cap, diaree, senzație de rău (greață), stare de rău (vărsături), dureri la nivelul maxilarului, dureri musculare, dureri ale articulațiilor sau înroșire a feței (vezi pct. 4). Dacă aveți dificultăți să tolerați aceste reacții, discutați cu medicul dumneavoastră despre cum să le abordați sau să le tratați. Sunt disponibile tratamente care pot ajuta la ameliorarea reacțiilor adverse. De exemplu, medicamentele împotriva durerii cum este paracetamolul pot ajuta la tratamentul durerii și durerii de cap.

Dacă reacțiile adverse nu pot fi tratate sau nu se ameliorează treptat cu doza pe care o luați, medicul dumneavoastră vă poate modifica doza, scăzând numărul comprimatelor de culoare galben deschis pe care le luați, adică un comprimat mai puțin dimineața și un comprimat mai puțin seara. Diagrama de mai jos prezintă cum se trece la o doză mai mică. Nu faceți acest lucru decât la indicațiile medicului dumneavoastră.

Creșterea treptată a dozelor cu comprimate de 200 micrograme



Dacă creșteți treptat dozele cu comprimate de 100 micrograme, vă rugăm să consultați ghidul pentru creșterea treptată a dozelor destinat pacientului, inclus în ambalajul pentru creșterea treptată a dozelor, pentru instrucțiuni privind modul de reducere treptată a dozei.

În cazul în care reacțiile adverse pot fi suportate după scăderea dozei, medicul dumneavoastră poate decide să rămâneți la doza aceea. Pentru mai multe informații consultați pct. Doza de întreținere de mai jos.

Doza de întreținere

Doza cea mai mare pe care o puteți tolera în timpul creșterii treptate a dozelor va deveni doza dumneavoastră de întreținere. Doza de întreținere este doza pe care veți continua să o luați în mod regulat.

Medicul dumneavoastră va prescrie comprimate cu concentrația adecvată dozei de întreținere. **Acest lucru vă poate permite să luați un comprimat dimineața și unul seara, în loc să luați mai multe comprimate de fiecare dată.**

Pentru o descriere completă a comprimatelor de Uptravi, inclusiv culorile și textul inscripționat pe ele, vezi pct. 6, din acest prospect.

În timp, medicul dumneavoastră vă poate modifica doza de întreținere, după cum este necesar.

În cazul în care, în orice moment după ce ați luat aceeași doză pentru o perioadă lungă de timp, prezentați reacții adverse pe care nu le puteți tolera sau reacții adverse care vă afectează în activitățile dumneavoastră normale de zi cu zi, adresați-vă medicului dumneavoastră, deoarece este posibil să fie necesar ca doza să fie scăzută. Medicul dumneavoastră vă poate prescrie apoi o doză mai mică. Nu uitați să eliminați comprimatele neutilizate (vezi pct. 5).

Luați Uptravi o dată dimineața și o dată seara, la un interval de aproximativ 12 ore.

Luați comprimatele cu alimente, deoarece este posibil ca astfel să puteți tolera mai bine medicamentul. Filmul comprimatelor oferă protecție. Înghițiți comprimatele întregi, cu un pahar cu apă. Nu rupeți sau zdrobiți comprimatele.

Dacă luați mai mult Uptravi decât trebuie

Dacă ați luat mai multe comprimate decât vi s-a spus să luați, cereți sfatul medicului dumneavoastră.

Dacă uitați să luați Uptravi

Dacă uitați să luați Uptravi, luați-l imediat ce vă aduceți aminte, apoi continuați să luați comprimatele la intervalele obișnuite de timp. Dacă se apropie timpul pentru doza următoare (mai sunt aproximativ 6 ore până la ora la care luați doza în mod normal), omiteți doza uitată și continuați să luați medicamentul la ora obișnuită. **Nu luați o doză dublă pentru a compensa comprimatul uitat.**

Dacă încetați să luați Uptravi

Oprirea bruscă a tratamentului dumneavoastră cu Uptravi poate duce la înrăutățirea simptomelor. Nu încetați să luați Uptravi decât la recomandarea medicului dumneavoastră. Medicul dumneavoastră vă poate spune să scădeți treptat doza, înainte de a opri complet tratamentul.

Dacă, din orice motiv, încetați să luați Uptravi pentru mai mult de 3 zile consecutive (ați uitat 3 doze de dimineață și 3 doze de seară, sau 6 doze la rând sau mai mult), **adresați-vă imediat medicului dumneavoastră, deoarece este posibil să fie necesară modificarea dozei dumneavoastră, pentru evitarea reacțiilor adverse.** Medicul dumneavoastră poate decide să reinițieze tratamentul dumneavoastră la o doză mai mică, crescând treptat până la doza dumneavoastră de întreținere anterioară.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, deși acestea nu apar la toate persoanele. Este posibil să prezentați reacții adverse nu numai în timpul perioadei de creștere treptată a dozelor, când doza dumneavoastră este mărită, ci și mai târziu, după ce ați luat aceeași doză o perioadă îndelungată de timp.

Dacă prezentați umflare a feței, buzelor, gurii, limbii sau gâtului, care pot conduce la dificultăți de înghițire sau respirație (angioedem), trebuie să vă adresați imediat medicului dumneavoastră.

Dacă prezentați oricare dintre aceste reacții adverse: durere de cap, diaree, senzație de rău (greață), stare de rău (vărsături), dureri la nivelul maxilarului, dureri musculare, dureri la nivelul picioarelor, dureri la nivelul articulațiilor sau înroșire a feței, pe care nu le puteți tolera și care nu pot fi tratate, adresați-vă medicului dumneavoastră, deoarece este posibil ca doza pe care o luați să fie prea mare pentru dumneavoastră și să trebuiască scăzută.

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- Dureri de cap
- Înroșire trecătoare a feței
- Greață și vărsături (senzație de rău și stare de rău)
- Diaree
- Dureri la nivelul maxilarului, durere la nivelul mușchilor, dureri la nivelul articulațiilor, dureri la nivelul picioarelor
- Rinofaringită (nas înfundat)

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- Anemie (valori scăzute ale globulelor roșii din sânge)
- Hipertiroidism (glandă tiroidă hiperactivă)
- Poftă de mâncare redusă
- Scădere în greutate
- Hipotensiune arterială (tensiune arterială mică)
- Dureri de stomac, incluzând indigestia
- Durere
- Modificări ale rezultatelor unor teste de sânge, inclusiv cele care măsoară numărul de celule din sânge sau funcționarea tiroidei dumneavoastră
- Erupțiile trecătoare pe piele, inclusiv urticaria, pot cauza senzația de arsură sau înțepătură și înroșirea pielii
- Angioedem și simptomele acestuia, așa cum este descris la începutul acestei secțiuni

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- Creștere a frecvenței bătăilor inimii

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Uptravi

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați Uptravi după data de expirare înscrisă pe cutie și pe blister sau pe eticheta flaconului, după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului .

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Uptravi

Substanța activă este selexipag.

Uptravi 100 micrograme comprimate filmate conțin selexipag 100 micrograme

Uptravi 200 micrograme comprimate filmate conțin selexipag 200 micrograme

Uptravi 400 micrograme comprimate filmate conțin selexipag 400 micrograme

Uptravi 600 micrograme comprimate filmate conțin selexipag 600 micrograme

Uptravi 800 micrograme comprimate filmate conțin selexipag 800 micrograme

Uptravi 1000 micrograme comprimate filmate conțin selexipag 1000 micrograme

Uptravi 1200 micrograme comprimate filmate conțin selexipag 1200 micrograme

Uptravi 1400 micrograme comprimate filmate conțin selexipag 1400 micrograme

Uptravi 1600 micrograme comprimate filmate conțin selexipag 1600 micrograme

Celelalte componente sunt:

Nucleul comprimatului

Manitol (E421)

Amidon de porumb

Hidroxiopropilceluloză slab substituită

Hidroxiopropilceluloză

Stearat de magneziu

Filmul comprimatului

Hipromeloză (E464)

Propilenglicol (E1520)

Dioxid de titan (E171)

Oxizi de fer (E172).

Ceară carnauba

Uptravi 100 micrograme comprimate filmate conțin oxid galben de fer, oxid negru de fer (E172) și talc.

Uptravi 200 micrograme comprimate filmate conțin oxid galben de fer (E172).

Uptravi 400 micrograme comprimate filmate conțin oxid roșu de fer (E172).

Uptravi 600 micrograme comprimate filmate conțin oxid roșu de fer și oxid negru de fer (E172).

Uptravi 800 micrograme comprimate filmate conțin oxid galben de fer și oxid negru de fer (E172).

Uptravi 1000 micrograme comprimate filmate conțin oxid roșu de fer și oxid galben de fer (E172).

Uptravi 1200 micrograme comprimate filmate conțin oxid negru de fer și oxid roșu de fer (E172).

Uptravi 1400 micrograme comprimate filmate conțin oxid galben de fer (E172).

Uptravi 1600 micrograme comprimate filmate conțin oxid negru de fer, oxid roșu de fer și oxid galben de fer (E172).

Cum arată Uptravi și conținutul ambalajului

Uptravi 100 micrograme comprimate filmate: Comprimate filmate rotunde, cu un diametru de 3,0 mm, de culoare galben deschis, având marcat textul „1” pe una dintre fețe.

Uptravi 200 micrograme comprimate filmate: Comprimate filmate rotunde, cu un diametru de 7,3 mm, de culoare galben deschis, având marcat textul „2” pe una dintre fețe.

Uptravi 400 micrograme comprimate filmate: Comprimate filmate rotunde, cu un diametru de 7,3 mm, de culoare roșie, având marcat textul „4” pe una dintre fețe.

Uptravi 600 micrograme comprimate filmate: Comprimate filmate rotunde, cu un diametru de 7,3 mm, de culoare violet deschis, având marcat textul „6” pe una dintre fețe.

Uptravi 800 micrograme comprimate filmate: Comprimate filmate rotunde, cu un diametru de 7,3 mm, de culoare verde, având marcat textul „8” pe una dintre fețe.

Uptravi 1000 micrograme comprimate filmate: Comprimate filmate rotunde, cu un diametru de 7,3 mm, de culoare portocalie, având marcat textul „10” pe una dintre fețe.

Uptravi 1200 micrograme comprimate filmate: Comprimate filmate rotunde, cu un diametru de 7,3 mm, de culoare violet închis, având marcat textul „12” pe una dintre fețe.

Uptravi 1400 micrograme comprimate filmate: Comprimate filmate rotunde, cu un diametru de 7,3 mm, de culoare galben închis, având marcat textul „14” pe una dintre fețe.

Uptravi 1600 micrograme comprimate filmate: Comprimate filmate rotunde, cu un diametru de 7,3 mm, de culoare maro, având marcat textul „16” pe una dintre fețe.

Uptravi 100 micrograme comprimate filmate sunt disponibile în flacoane care conțin 60 de comprimate sau 140 de comprimate (ambalaje pentru creștere treptată a dozelor).

Uptravi 200 micrograme comprimate filmate sunt disponibile în cutii cu blistere care conțin 10 sau 60 de comprimate și 60 sau 140 de comprimate (ambalaje pentru creștere treptată a dozelor).

Uptravi 400 micrograme, 600 micrograme, 800 micrograme, 1000 micrograme, 1200 micrograme, 1400 micrograme și 1600 micrograme comprimate filmate sunt disponibile în cutii cu blistere care conțin 60 de comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

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

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

GHID DE CREȘTERE TREPTATĂ A DOZELOR - AMBALAJ PENTRU CREȘTEREA TREPTATĂ A DOZELOR

Pagina 1

Upravi 200 micrograme comprimate filmate
selexipag

Ghid de creștere treptată a dozelor

Începerea tratamentului cu Upravi

Vă rugăm să citiți prospectul alăturat înainte de a începe tratamentul.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți reacții adverse, deoarece medicul vă poate recomanda să vă modificați doza de Upravi. Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați alte medicamente, deoarece medicul vă poate recomanda să luați Upravi numai o dată pe zi.

Pagina 2

Cuprins

Cum să luați Upravi?	4
Cum să vă măriți doza?	6
Care sunt pașii?	8
Când ar trebui să vă reduceți doza?	10
Reducerea	12

Pagina 3

Când treceți la doza dvs. de întreținere	14
Dacă uitați să luați Upravi	16
Dacă încetați să luați Upravi	17
Jurnalul pentru creșterea treptată a dozelor	18

Pagina 4

Cum să luați Upravi?

Upravi este un medicament care se ia în fiecare dimineață și în fiecare seară, pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare, cunoscută și ca HTAP.

Doza inițială Upravi este de 200 micrograme luată **o dată dimineața și o dată seara**.

Prima doză de Upravi trebuie administrată seara.

Luați fiecare doză cu un pahar cu apă, de preferat în timpul mesei.

Pagina 5

Tratamentul cu Upravi are 2 faze:

Creștere treptată a dozelor

În primele câteva săptămâni, veți colabora cu medicul dumneavoastră pentru a găsi doza de Upravi care este potrivită pentru dumneavoastră. Medicul dumneavoastră vă poate spune să creșteți doza inițială până la doze mai mari de Upravi. Medicul dumneavoastră vă poate spune să scădeți doza. Acest proces se numește creștere treptată a dozelor. El permite organismului dumneavoastră să se adapteze treptat la medicament.

Întreținere

După ce medicul dumneavoastră a identificat doza potrivită pentru dumneavoastră, aceasta va fi doza pe care o luați în mod regulat. Ea se numește doză de întreținere.

Cum să vă măriți doza?

Veți începe cu doza de 200 micrograme dimineața și seara, iar după discuții cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală veți crește la doza următoare.

Doza mărită trebuie administrată pentru prima dată seara. Fiecare pas durează de obicei aproximativ 1 săptămână. Găsirea dozei care este potrivită pentru dumneavoastră ar putea dura mai multe săptămâni.

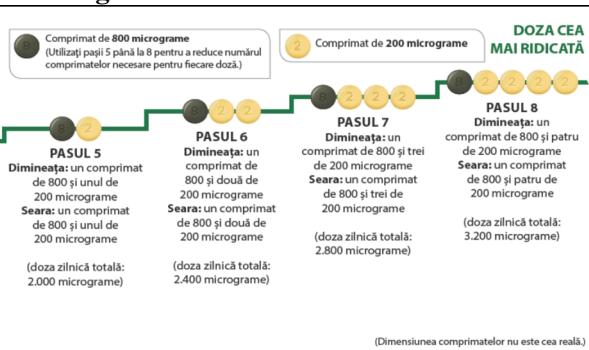
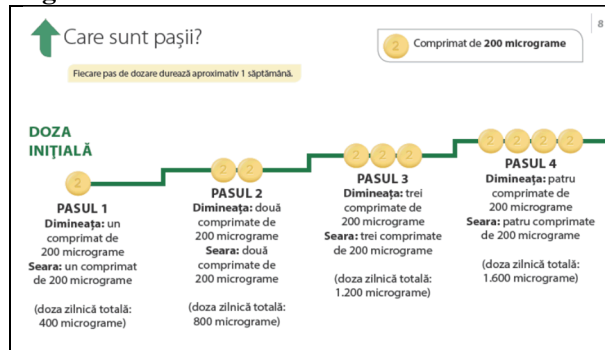
Scopul este de a ajunge la doza care este cea mai potrivită pentru tratamentul dumneavoastră.

Această doză va fi doza dumneavoastră de întreținere.

Fiecare pacient cu HTAP este diferit. **Nu toată lumea va utiliza aceeași doză de întreținere.**

Unii pacienți pot avea o doză de întreținere de 200 micrograme cu administrare dimineața și seara, iar alții pot utiliza doza cea mai mare, de 1600 micrograme administrată dimineața și seara.

Alții ar putea utiliza o doză de întreținere situată undeva între cele două. Important este ca dumneavoastră să utilizați doza care este cea mai potrivită pentru tratamentul dumneavoastră.

**↓ Când trebuie să scădeți doza?**

Similar tuturor medicamentelor, este posibil să manifestați reacții adverse la Uptravi când treceți la doze mai mari.

Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală dacă aveți reacții adverse. Sunt disponibile tratamente care pot ajuta la ameliorarea lor.

Reacțiile adverse cele mai frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane) pe care le puteți manifesta în timpul tratamentului cu Uptravi sunt:

- Durere de cap • Diaree • Greață • Vărsături
- Dureri la nivelul maxilarului • Dureri musculare • Durere la nivelul piciorului • Durere la nivelul articulațiilor • Înroșire a feței

Dacă nu puteți tolera reacțiile adverse nici după ce medicul dumneavoastră sau asistenta medicală a încercat să le trateze, el sau ea v-ar putea recomanda să utilizați o doză mai mică.

Dacă medicul dumneavoastră vă spune să utilizați o doză mai mică, trebuie să luați cu un comprimat de 200 micrograme mai puțin dimineața și cu unul mai puțin seara.

Nu scădeți doza decât după ce ați discutat cu medicul dumneavoastră pentru HTAP sau cu asistenta medicală. Procesul de scădere a dozei vă va ajuta să găsiți doza care este potrivită pentru dumneavoastră, numită și doză de întreținere.

Pentru o listă completă a reacțiilor adverse și pentru informații suplimentare consultați prospectul.

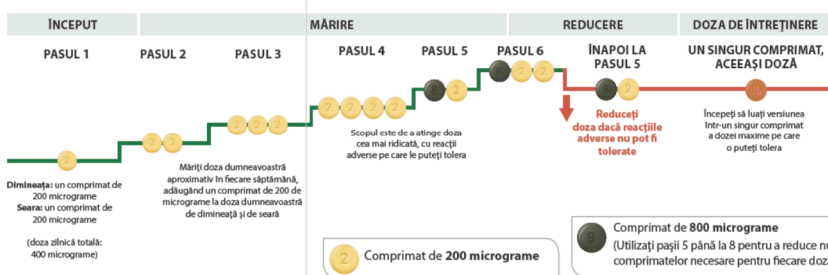
Pagina 12

Reducerea

Fiecare pas de dozare durează aproximativ 1 săptămână.

Comprimat de 200 micrograme

(Dimensiunea comprimatelor nu este cea reală.)



Pagina 13

Pagina 14

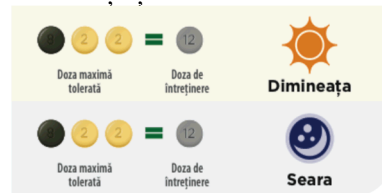
Când treceți la doza dumneavoastră de întreținere

Doza cea mai mare pe care o puteți tolera în timpul creșterii treptate a dozelor va deveni **doza dumneavoastră de întreținere**. Doza dumneavoastră de întreținere este doza pe care veți continua să o luați în mod regulat. Medicul dumneavoastră vă poate prescrie un singur comprimat cu o doză echivalentă pentru doza dvs. de întreținere.

Acesta vă permite să luați doar un singur comprimat dimineața și unul seara, în loc să luați mai multe comprimate pentru fiecare doză.

Pagina 15

De exemplu dacă doza cea mai mare pe care ați tolerat-o în timpul creșterii treptate a dozelor a fost de 1200 micrograme, administrată o dată dimineața și o dată seara:



În timp, medicul dumneavoastră vă poate modifica doza de întreținere, după cum este necesar.

Pagina 16

Dacă uitați să luați Uptravi

Dacă uitați să luați o doză, luați doza imediat ce vă aduceți aminte, apoi continuați să vă luați comprimatele la intervalele obișnuite de timp. Dacă au rămas mai puțin de 6 ore până când ar trebui să luați în mod normal următoarea dumneavoastră doză, omiteți doza uitată și continuați să vă luați medicamentul la ora obișnuită.

Nu luați o doză dublă pentru a compensa comprimatul uitat.

Pagina 17

Dacă încetați să luați Uptravi

Nu încetați să luați Uptravi decât la recomandarea medicului dumneavoastră. Dacă, din orice motiv, încetați să luați Uptravi pentru mai mult de 3 zile consecutive (dacă ați uitat 6 doze la rând), **adresați-vă imediat medicului care vă tratează HTAP, deoarece este posibil să fie necesar ca doza dumneavoastră să fie modificată, pentru evitarea reacțiilor adverse.**

Medicul dumneavoastră vă poate solicita să vă reluați tratamentul la o doză mai mică, crescând-o treptat până la doza dumneavoastră de întreținere anterioară.

Jurnalul pentru creșterea treptată a dozelor

Vă rugăm să citiți cu atenție instrucțiunile din prospect.

Următoarele pagini de jurnal vă ajută să monitorizați numărul comprimatelor pe care trebuie să le luați dimineața și seara în timpul creșterii treptate a dozelor.

Folosiți-le pentru a scrie numărul comprimatelor pe care le luați dimineața și seara.

Fiecare pas durează de obicei aproximativ 1 săptămână, cu excepția cazului în care medicul dumneavoastră vă recomandă altceva. Dacă pașii de creștere treptată a dozelor durează mai mult de 1 săptămână, sunt disponibile pagini de jurnal suplimentare pentru monitorizarea lor.

 Utilizați paginile 20 până la 27 pentru a monitoriza primele săptămâni de tratament, când folosiți numai comprimate de 200 micrograme. (pașii 1-4).

 Dacă v-au fost prescrise comprimate de 200 și de 800 micrograme, utilizați paginile 30 până la 37 (pașii 5-8).

Nu uitați să vorbiți cu regularitate cu medicul care vă tratează HTAP sau cu asistenta medicală.

Notați-vă instrucțiunile medicului dumneavoastră sau ale asistentei medicale:

Numărul de telefon de la cabinet al medicului și adresa de e-mail:

Numărul de telefon al farmacistului:

Note:

SĂPTĂ MÂNĂ 1

În fiecare zi notați în căsuțele de mai jos câte comprimate luați dimineața și seara.

Am vorbit cu medicul sau cu asistenta la ZZ / LL / AA .

Data:

Dimineața	200 micrograme	0	#	#	#	#	#	#
Seara	200 micrograme	#	#	#	#	#	#	#

Prima doză de Upravi trebuie administrată seara

SĂPTĂ MÂNĂ 21

Notați-vă numărul săptămânii de tratament în colțul din stânga sus. În fiecare zi notați în căsuțele de mai jos câte comprimate luați dimineața și seara.

Am vorbit cu medicul sau cu asistenta la ZZ / LL / AA .

Data:

Dimineața	200 micrograme	#	#	#	#	#	#	#
Seara	200 micrograme	#	#	#	#	#	#	#

Prima administrare a unei doze mărite de Upravi trebuie efectuată seara

SĂPTĂ MÂNĂ 22

Notați-vă numărul săptămânii de tratament în colțul din stânga sus. În fiecare zi notați în căsuțele de mai jos câte comprimate luați dimineața și seara.

Am vorbit cu medicul sau cu asistenta la ZZ / LL / AA .

Data:

Dimineața	200 micrograme	#	#	#	#	#	#	#
Seara	200 micrograme	#	#	#	#	#	#	#

SĂPTĂ MÂNĂ 23

Notați-vă numărul săptămânii de tratament în colțul din stânga sus. În fiecare zi notați în căsuțele de mai jos câte comprimate luați dimineața și seara.

Am vorbit cu medicul sau cu asistenta la ZZ / LL / AA .

Data:

Dimineața	200 micrograme	#	#	#	#	#	#	#
Seara	200 micrograme	#	#	#	#	#	#	#

Treceți la pagina 28 dacă medicul dumneavoastră vă prescrie comprimate de 800 micrograme

Pagina 24

SĂPTĂ MANA	Notăți-vă numărul săptămânii de tratament în colțul din stânga sus. În fiecare zi notați în casuțele de mai jos câte comprimate luați dimineața și seara. Am vorbit cu medicul sau cu asistenta la ZZ/LL/AA. Data: _____	24	SĂPTĂ MANA	Notăți-vă numărul săptămânii de tratament în colțul din stânga sus. În fiecare zi notați în casuțele de mai jos câte comprimate luați dimineața și seara. Am vorbit cu medicul sau cu asistenta la ZZ/LL/AA. Data: _____	25
Dimineața	200 micrograme		Dimineața	200 micrograme	
Seara	200 micrograme		Seara	200 micrograme	
Treceți la pagina 28 dacă medicul dumneavoastră vă prescrie comprimate de 800 micrograme			Treceți la pagina 28 dacă medicul dumneavoastră vă prescrie comprimate de 800 micrograme		

Pagina 25

Pagina 26

SĂPTĂ MANA	Notăți-vă numărul săptămânii de tratament în colțul din stânga sus. În fiecare zi notați în casuțele de mai jos câte comprimate luați dimineața și seara. Am vorbit cu medicul sau cu asistenta la ZZ/LL/AA. Data: _____	26	SĂPTĂ MANA	Notăți-vă numărul săptămânii de tratament în colțul din stânga sus. În fiecare zi notați în casuțele de mai jos câte comprimate luați dimineața și seara. Am vorbit cu medicul sau cu asistenta la ZZ/LL/AA. Data: _____	27
Dimineața	200 micrograme		Dimineața	200 micrograme	
Seara	200 micrograme		Seara	200 micrograme	
Treceți la pagina 28 dacă medicul dumneavoastră vă prescrie comprimate de 800 micrograme			Treceți la pagina 28 dacă medicul dumneavoastră vă prescrie comprimate de 800 micrograme		

Pagina 27

Pagina 28

Utilizați următoarele pagini de jurnal dacă medicul dumneavoastră vă prescrie comprimate de 800 micrograme în plus față de comprimatele dumneavoastră de 200 micrograme.

În paginile de jurnal, verificați dacă împreună cu numărul care v-a fost prescris de comprimate de 200 micrograme ați luat **un** comprimat de 800 micrograme, în fiecare zi, dimineața și seara.



Pagina 29

Nu uitați să vorbiți cu regularitate cu medicul care vă tratează HTAP sau cu asistenta medicală.

Notăți-vă instrucțiunile medicului dumneavoastră sau ale asistentei medicale:

Numărul de telefon de la cabinet al medicului și adresa de e-mail:

Numărul de telefon al farmacistului:

Note:

Pagina 30

SĂPTĂ MANA	Notăți-vă numărul săptămânii de tratament în colțul din stânga sus. În fiecare zi notați în casuțele de mai jos câte comprimate luați dimineața și seara. Am vorbit cu medicul sau cu asistenta la ZZ/LL/AA. Data: _____	30	SĂPTĂ MANA	Notăți-vă numărul săptămânii de tratament în colțul din stânga sus. În fiecare zi notați în casuțele de mai jos câte comprimate luați dimineața și seara. Am vorbit cu medicul sau cu asistenta la ZZ/LL/AA. Data: _____	31
Dimineața	200 micrograme		Dimineața	200 micrograme	
	800 micrograme	1		800 micrograme	1
Seara	200 micrograme		Seara	200 micrograme	
	800 micrograme	1		800 micrograme	1

Pagina 31

Pagina 32

Notăți-vă numărul săptămânii de tratament în colțul din stânga sus. În fiecare zi notați în casuțele de mai jos câte comprimate luați dimineața și seara. 32

SĂPTĂ MĂNA

Am vorbit cu medicul sau cu asistenta la ZZ/LL/AA.

Data: _____

Dimineața	200 micrograme	#	#	#	#	#	#	#
800 micrograme	1	1	1	1	1	1	1	1
Seara	200 micrograme	#	#	#	#	#	#	#
800 micrograme	1	1	1	1	1	1	1	1

Pagina 33

Notăți-vă numărul săptămânii de tratament în colțul din stânga sus. În fiecare zi notați în casuțele de mai jos câte comprimate luați dimineața și seara. 33

SĂPTĂ MĂNA

Am vorbit cu medicul sau cu asistenta la ZZ/LL/AA.

Data: _____

Dimineața	200 micrograme	#	#	#	#	#	#	#
800 micrograme	1	1	1	1	1	1	1	1
Seara	200 micrograme	#	#	#	#	#	#	#
800 micrograme	1	1	1	1	1	1	1	1

Pagina 34

Notăți-vă numărul săptămânii de tratament în colțul din stânga sus. În fiecare zi notați în casuțele de mai jos câte comprimate luați dimineața și seara. 34

SĂPTĂ MĂNA

Am vorbit cu medicul sau cu asistenta la ZZ/LL/AA.

Data: _____

Dimineața	200 micrograme	#	#	#	#	#	#	#
800 micrograme	1	1	1	1	1	1	1	1
Seara	200 micrograme	#	#	#	#	#	#	#
800 micrograme	1	1	1	1	1	1	1	1

Pagina 35

Notăți-vă numărul săptămânii de tratament în colțul din stânga sus. În fiecare zi notați în casuțele de mai jos câte comprimate luați dimineața și seara. 35

SĂPTĂ MĂNA

Am vorbit cu medicul sau cu asistenta la ZZ/LL/AA.

Data: _____

Dimineața	200 micrograme	#	#	#	#	#	#	#
800 micrograme	1	1	1	1	1	1	1	1
Seara	200 micrograme	#	#	#	#	#	#	#
800 micrograme	1	1	1	1	1	1	1	1

Pagina 36

Notăți-vă numărul săptămânii de tratament în colțul din stânga sus. În fiecare zi notați în casuțele de mai jos câte comprimate luați dimineața și seara. 36

SĂPTĂ MĂNA

Am vorbit cu medicul sau cu asistenta la ZZ/LL/AA.

Data: _____

Dimineața	200 micrograme	#	#	#	#	#	#	#
800 micrograme	1	1	1	1	1	1	1	1
Seara	200 micrograme	#	#	#	#	#	#	#
800 micrograme	1	1	1	1	1	1	1	1

Pagina 37

Notăți-vă numărul săptămânii de tratament în colțul din stânga sus. În fiecare zi notați în casuțele de mai jos câte comprimate luați dimineața și seara. 37

SĂPTĂ MĂNA

Am vorbit cu medicul sau cu asistenta la ZZ/LL/AA.

Data: _____

Dimineața	200 micrograme	#	#	#	#	#	#	#
800 micrograme	1	1	1	1	1	1	1	1
Seara	200 micrograme	#	#	#	#	#	#	#
800 micrograme	1	1	1	1	1	1	1	1

Pagina 38

Note

Pagina 39

Pagina 40

GHID DE CREȘTERE TREPTATĂ A DOZELOR - AMBALAJ PENTRU CREȘTEREA TREPTATĂ A DOZELOR

Pagina 1

Upravi 100 micrograme comprimate filmate
selexipag

Ghid de creștere treptată a dozelor

Începerea tratamentului cu Upravi

Vă rugăm să citiți prospectul alăturat înainte de a începe tratamentul.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți reacții adverse, deoarece medicul vă poate recomanda să vă modificați doza de Upravi.

Pagina 2

Cuprins

Cum să luați Upravi?	4
Cum să vă măriți doza?	6
Care sunt pașii?	8
Când ar trebui să vă reduceți doza?	10
Reducerea	12

Pagina 3

Când treceți la doza dumneavoastră de întreținere	14
Dacă uitați să luați Upravi	16
Dacă încetați să luați Upravi	17
Jurnalul pentru creșterea treptată a dozelor	18

Pagina 4

Cum să luați Upravi?

Upravi este un medicament care se ia în fiecare dimineață și în fiecare seară, pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare, cunoscută și ca HTAP.

Doza inițială Upravi este de 100 micrograme luată **o dată dimineața și o dată seara**.

Prima doză de Upravi trebuie administrată seara.

Luați fiecare doză cu un pahar cu apă, de preferat în timpul mesei.

Pagina 5

Tratamentul cu Upravi are 2 faze:

Creștere treptată a dozelor

În primele câteva săptămâni, veți colabora cu medicul dumneavoastră pentru a găsi doza de Upravi care este potrivită pentru dumneavoastră. Medicul dumneavoastră vă poate spune să creșteți doza inițială până la doze mai mari de Upravi. Medicul dumneavoastră vă poate spune să scădeți doza. Acest proces se numește creștere treptată a dozelor. El permite organismului dumneavoastră să se adapteze treptat la medicament.

Întreținere

După ce medicul dumneavoastră a identificat doza potrivită pentru dumneavoastră, aceasta va fi doza pe care o luați în mod regulat. Ea se numește doză de întreținere.

Cum să vă măriți doza?

Veți începe cu doza de 100 micrograme dimineața și seara, iar după discuții cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală veți crește la doza următoare.

Doza mărită trebuie administrată pentru prima dată seara. Fiecare pas durează de obicei aproximativ 1 săptămână. Găsirea dozei care este potrivită pentru dumneavoastră ar putea dura mai multe săptămâni.

Scopul este de a ajunge la doza care este cea mai potrivită pentru tratamentul dumneavoastră.

Această doză va fi doza dumneavoastră de întreținere.

Fiecare pacient cu HTAP este diferit. Nu toată lumea va utiliza aceeași doză de întreținere.

Unii pacienți pot avea o doză de întreținere de 100 micrograme cu administrare dimineața și seara, iar alții pot utiliza doza cea mai mare, de 800 micrograme administrată dimineața și seara. Alții ar putea utiliza o doză de întreținere situată undeva între cele două. Important este ca dumneavoastră să utilizați doza care este cea mai potrivită pentru tratamentul dumneavoastră.

Care sunt pașii?

Fiecare pas de dozare durează aproximativ 1 săptămână.

DOZA ÎNITIALĂ

PASUL 1
Dimineața: un comprimat de 100 micrograme
Seara: un comprimat de 100 micrograme
(doza zilnică totală: 200 micrograme)

PASUL 2
Dimineața: două comprimate de 100 micrograme
Seara: două comprimate de 100 micrograme
(doza zilnică totală: 400 micrograme)

PASUL 3
Dimineața: trei comprimate de 100 micrograme
Seara: trei comprimate de 100 micrograme
(doza zilnică totală: 600 micrograme)

PASUL 4
Dimineața: patru comprimate de 100 micrograme
Seara: patru comprimate de 100 micrograme
(doza zilnică totală: 800 micrograme)

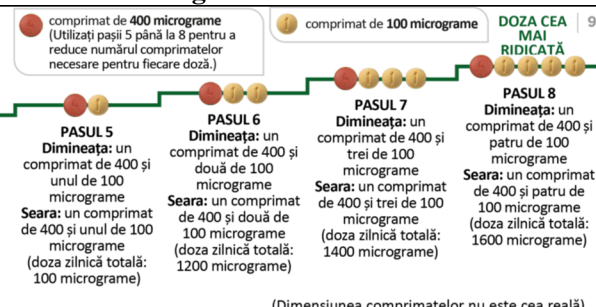
PASUL 5
Dimineața: un comprimat de 400 și unul de 100 micrograme
Seara: un comprimat de 400 și unul de 100 micrograme
(doza zilnică totală: 1000 micrograme)

PASUL 6
Dimineața: un comprimat de 400 și două de 100 micrograme
Seara: un comprimat de 400 și două de 100 micrograme
(doza zilnică totală: 1200 micrograme)

PASUL 7
Dimineața: un comprimat de 400 și trei de 100 micrograme
Seara: un comprimat de 400 și trei de 100 micrograme
(doza zilnică totală: 1400 micrograme)

PASUL 8
Dimineața: un comprimat de 400 și patru de 100 micrograme
Seara: un comprimat de 400 și patru de 100 micrograme
(doza zilnică totală: 1600 micrograme)

(Dimensiunea comprimatelor nu este cea reală)



↓ Când trebuie să scădeți doza?

Similar tuturor medicamentelor, este posibil să manifestați reacții adverse la Upravi când treceți la doze mai mari.

Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală dacă aveți reacții adverse. Sunt disponibile tratamente care pot ajuta la ameliorarea lor.

Reacțiile adverse cele mai frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane) pe care le puteți manifesta în timpul tratamentului cu Upravi sunt:

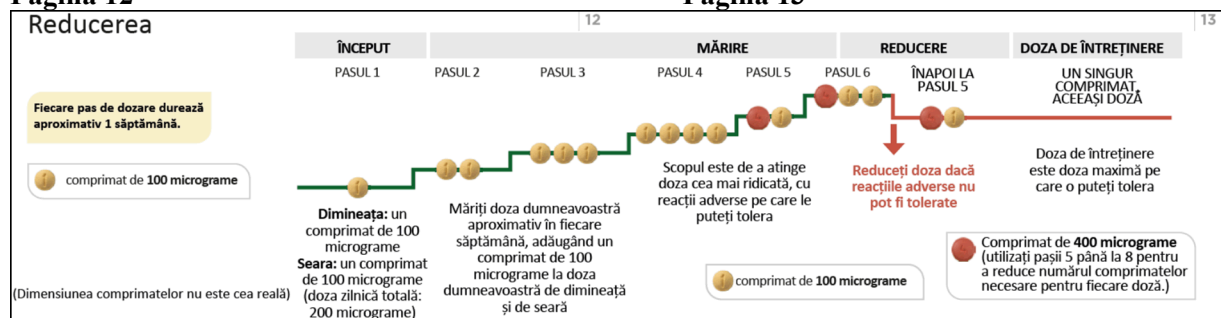
- Durere de cap • Diaree • Greață • Vărsături
- Dureri la nivelul maxilarului • Dureri musculare • Durere la nivelul piciorului • Durere la nivelul articulațiilor • Înrășire a feței

Pentru o listă completă a reacțiilor adverse și pentru informații suplimentare consultați prospectul.

Dacă nu puteți tolera reacțiile adverse nici după ce medicul dumneavoastră sau asistenta medicală a încercat să le trateze, el sau ea v-ar putea recomanda să utilizați o doză mai mică.

Dacă medicul dumneavoastră vă spune să utilizați o doză mai mică, trebuie să luați cu un comprimat de 100 micrograme mai puțin dimineața și cu unul mai puțin seara.

Nu scădeți doza decât după ce ați discutat cu medicul dumneavoastră pentru HTAP sau cu asistenta medicală. Procesul de scădere a dozei vă va ajuta să găsiți doza care este potrivită pentru dumneavoastră, numită și doză de întreținere.

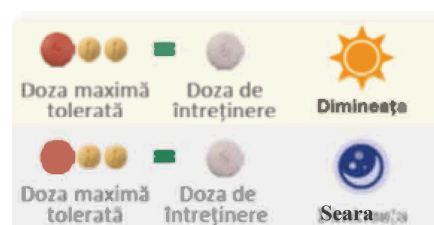


Când treceți la doza dumneavoastră de întreținere

Doza cea mai mare pe care o puteți tolera în timpul creșterii treptate a dozelor va deveni **doza dumneavoastră de întreținere**. Doza dumneavoastră de întreținere este doza pe care veți continua să o luați în mod regulat. Medicul dumneavoastră vă poate prescrie **un comprimat sau mai multe cu doze echivalente** pentru doza dvs. de întreținere.

Acesta vă permite să luați doar un singur comprimat dimineața și unul seara, în loc să luați mai multe comprimate pentru fiecare doză.

De exemplu dacă doza cea mai mare pe care ați tolerat-o în timpul creșterii treptate a dozelor a fost de 600 micrograme, administrată o dată dimineața și o dată seara:



În timp, medicul dumneavoastră vă poate modifica doza de întreținere, după cum este necesar.

Dacă uitați să luați Uptravi

Dacă uitați să luați o doză, luați doza imediat ce vă aduceți aminte, apoi continuați să vă luați comprimatele la intervalele obișnuite de timp. Dacă au rămas mai puțin de 6 ore până când ar trebui să luați în mod normal următoarea dumneavoastră doză, omiteți doza uitată și continuați să vă luați medicamentul la ora obișnuită.

Nu luați o doză dublă pentru a compensa comprimatul uitat.

Dacă încetați să luați Uptravi

Nu încetați să luați Uptravi decât la recomandarea medicului dumneavoastră. Dacă, din orice motiv, încetați să luați Uptravi pentru mai mult de 3 zile consecutive (dacă ați uitat 6 doze la rând), **adresați-vă imediat medicului care vă tratează HTAP, deoarece este posibil să fie necesar ca doza dumneavoastră să fie modificată, pentru evitarea reacțiilor adverse.**

Medicul dumneavoastră vă poate solicita să vă reluați tratamentul la o doză mai mică, crescând-o treptat până la doza dumneavoastră de întreținere anterioară.

Jurnalul pentru creșterea treptată a dozelor

Vă rugăm să citiți cu atenție instrucțiunile din prospect.

Următoarele pagini de jurnal vă ajută să monitorizați numărul comprimatelor pe care trebuie să le luați dimineața și seara în timpul creșterii treptate a dozelor.

Folosiți-le pentru a scrie numărul comprimatelor pe care le luați dimineața și seara.

Fiecare pas durează de obicei aproximativ 1 săptămână, cu excepția cazului în care medicul dumneavoastră vă recomandă altceva. Dacă pașii de creștere treptată a dozelor durează mai mult de 1 săptămână, sunt disponibile pagini de jurnal suplimentare pentru monitorizarea lor.

 Utilizați paginile 20 până la 27 pentru a monitoriza primele săptămâni de tratament, când folosiți numai comprimate de 100 micrograme (pașii 1-4).

 Dacă v-au fost prescrise comprimate de 100 și de 400 micrograme, utilizați paginile 30 până la 37 (pașii 5-8).

Nu uitați să vorbiți cu regularitate cu medicul care vă tratează HTAP sau cu asistenta medicală.

Notați-vă instrucțiunile medicului dumneavoastră sau ale asistentei medicale:

Numărul de telefon de la cabinet al medicului și adresa de e-mail:

Numărul de telefon al farmacistului:

Note:

SĂPT. 1

În fiecare zi notați în căsuțele de mai jos câte comprimate luați dimineața și seara. Am vorbit cu medicul meu sau cu asistenta la / / .

20

Data: / /

 Dimineața

 100 micrograme

 0

 #

 #

 #

 #

 #

 #

 Seara

 100 micrograme

 #

 #

 #

 #

 #

 #

 #

Prima doză de Upravil trebuie administrată seara

SĂPT. 21

Notați-vă numărul săptămânii de tratament în colțul din stânga sus. În fiecare zi notați în căsuțele de mai jos câte comprimate luați dimineața și seara. Am vorbit cu medicul meu sau cu asistenta la / / .

21

Data: / /

 Dimineața

 100 micrograme

 #

 #

 #

 #

 #

 #

 #

 Seara

 100 micrograme

 #

 #

 #

 #

 #

 #

 #

Prima administrare a unei doze mărite de Upravil trebuie efectuată seara

SĂPT. 22

Notați-vă numărul săptămânii de tratament în colțul din stânga sus. În fiecare zi notați în căsuțele de mai jos câte comprimate luați dimineața și seara. Am vorbit cu medicul meu sau cu asistenta la / / .

22

Data: / /

 Dimineața

 100 micrograme

 #

 #

 #

 #

 #

 #

 #

 Seara

 100 micrograme

 #

 #

 #

 #

 #

 #

 #

SĂPT. 23

Notați-vă numărul săptămânii de tratament în colțul din stânga sus. În fiecare zi notați în căsuțele de mai jos câte comprimate luați dimineața și seara. Am vorbit cu medicul meu sau cu asistenta la / / .

23

Data: / /

 Dimineața

 100 micrograme

 #

 #

 #

 #

 #

 #

 #

 Seara

 100 micrograme

 #

 #

 #

 #

 #

 #

 #

Treceți la pagina 28 dacă medicul dumneavoastră prescrie comprimate de 400 micrograme

Pagina 24

SĂPT.	Notăți-vă numărul săptămânii de tratament în colțul din stânga sus. În fiecare zi notați în căsuțele de mai jos câte comprimate luați dimineața și seara. Am vorbit cu medicul meu sau cu asistenta la ZZ/LL/AA.							24							
#	Data: _____							#							
Dimineața	100 micrograme	#	#	#	#	#	#	Dimineața	100 micrograme	#	#	#	#	#	#
Seara	100 micrograme	#	#	#	#	#	#	Seara	100 micrograme	#	#	#	#	#	#
Treceți la pagina 28 dacă medicul dumneavoastră prescrie comprimate de 400 micrograme															

Pagina 25

SĂPT.	Notăți-vă numărul săptămânii de tratament în colțul din stânga sus. În fiecare zi notați în căsuțele de mai jos câte comprimate luați dimineața și seara. Am vorbit cu medicul meu sau cu asistenta la ZZ/LL/AA.							25							
#	Data: _____							#							
Dimineața	100 micrograme	#	#	#	#	#	#	Dimineața	100 micrograme	#	#	#	#	#	#
Seara	100 micrograme	#	#	#	#	#	#	Seara	100 micrograme	#	#	#	#	#	#
Treceți la pagina 28 dacă medicul dumneavoastră prescrie comprimate de 400 micrograme															

Pagina 26

SĂPT.	Notăți-vă numărul săptămânii de tratament în colțul din stânga sus. În fiecare zi notați în căsuțele de mai jos câte comprimate luați dimineața și seara. Am vorbit cu medicul meu sau cu asistenta la ZZ/LL/AA.							26							
#	Data: _____							#							
Dimineața	100 micrograme	#	#	#	#	#	#	Dimineața	100 micrograme	#	#	#	#	#	#
Seara	100 micrograme	#	#	#	#	#	#	Seara	100 micrograme	#	#	#	#	#	#
Treceți la pagina 28 dacă medicul dumneavoastră prescrie comprimate de 400 micrograme															

Pagina 27

SĂPT.	Notăți-vă numărul săptămânii de tratament în colțul din stânga sus. În fiecare zi notați în căsuțele de mai jos câte comprimate luați dimineața și seara. Am vorbit cu medicul meu sau cu asistenta la ZZ/LL/AA.							27							
#	Data: _____							#							
Dimineața	100 micrograme	#	#	#	#	#	#	Dimineața	100 micrograme	#	#	#	#	#	#
Seara	100 micrograme	#	#	#	#	#	#	Seara	100 micrograme	#	#	#	#	#	#
Treceți la pagina 28 dacă medicul dumneavoastră prescrie comprimate de 400 micrograme															

Pagina 28

Utilizați următoarele pagini de jurnal dacă medicul dumneavoastră vă prescrie comprimate de 400 micrograme în plus față de comprimatele dumneavoastră de 100 micrograme.

În paginile de jurnal, verificați dacă împreună cu numărul care v-a fost prescris de comprimate de 100 micrograme ați luat **un** comprimat de 400 micrograme, în fiecare zi, dimineața și seara.

-  Comprimat de 100 micrograme
-  Comprimat de 400 micrograme (utilizați pașii 5 până la 8 pentru a reduce numărul comprimatelor necesare pentru fiecare doză.)

Pagina 29

Nu uitați să vorbiți cu regularitate cu medicul care vă tratează HTAP sau cu asistenta medicală.

Notăți-vă instrucțiunile medicului dumneavoastră sau ale asistentei medicale:

Numărul de telefon de la cabinet al medicului și adresa de e-mail:

Numărul de telefon al farmacistului:

Note:

Pagina 30

SĂPTĂ MÂNĂ	Notăți-vă numărul săptămânii de tratament în colțul din stânga sus. În fiecare zi notați în căsuțele de mai jos câte comprimate luați dimineața și seara. Am vorbit cu medicul sau asistenta la ZZ/LL/AA.							30							
#	Data: _____							#							
Dimineața	100 micrograme	#	#	#	#	#	#	Dimineața	100 micrograme	#	#	#	#	#	#
	400 micrograme	1	1	1	1	1	1		400 micrograme	1	1	1	1	1	1
Seara	100 micrograme	#	#	#	#	#	#	Seara	100 micrograme	#	#	#	#	#	#
	400 micrograme	1	1	1	1	1	1		400 micrograme	1	1	1	1	1	1

Pagina 31

SĂPTĂ MÂNĂ	Notăți-vă numărul săptămânii de tratament în colțul din stânga sus. În fiecare zi notați în căsuțele de mai jos câte comprimate luați dimineața și seara. Am vorbit cu medicul sau asistenta la ZZ/LL/AA.							31							
#	Data: _____							#							
Dimineața	100 micrograme	#	#	#	#	#	#	Dimineața	100 micrograme	#	#	#	#	#	#
	400 micrograme	1	1	1	1	1	1		400 micrograme	1	1	1	1	1	1
Seara	100 micrograme	#	#	#	#	#	#	Seara	100 micrograme	#	#	#	#	#	#
	400 micrograme	1	1	1	1	1	1		400 micrograme	1	1	1	1	1	1

Pagina 32

Notăți-vă numărul săptămânii de tratament în colțul din stânga sus. În fiecare zi notați în căsuțele de mai jos câte comprimate luați dimineața și seara.

Am vorbit cu medicul sau asistenta la ZZ/LL/AA.

Data: _____

SĂPTĂ MÂNĂ	#	100 micrograme	400 micrograme	#	#	#	#	#	#	#	#
				1	1	1	1	1	1	1	1
Dimineața	Seara	100 micrograms	400 micrograms	#	#	#	#	#	#	#	#
				1	1	1	1	1	1	1	1

Pagina 33

Notăți-vă numărul săptămânii de tratament în colțul din stânga sus. În fiecare zi notați în căsuțele de mai jos câte comprimate luați dimineața și seara.

Am vorbit cu medicul sau asistenta la ZZ/LL/AA.

Data: _____

SĂPTĂ MÂNĂ	#	100 micrograme	400 micrograme	#	#	#	#	#	#	#	#
				1	1	1	1	1	1	1	1
Dimineața	Seara	100 micrograms	400 micrograms	#	#	#	#	#	#	#	#
				1	1	1	1	1	1	1	1

Pagina 34

Notăți-vă numărul săptămânii de tratament în colțul din stânga sus. În fiecare zi notați în căsuțele de mai jos câte comprimate luați dimineața și seara.

Am vorbit cu medicul sau asistenta la ZZ/LL/AA.

Data: _____

SĂPTĂ MÂNĂ	#	100 micrograme	400 micrograme	#	#	#	#	#	#	#	#
				1	1	1	1	1	1	1	1
Dimineața	Seara	100 micrograms	400 micrograms	#	#	#	#	#	#	#	#
				1	1	1	1	1	1	1	1

Pagina 35

Notăți-vă numărul săptămânii de tratament în colțul din stânga sus. În fiecare zi notați în căsuțele de mai jos câte comprimate luați dimineața și seara.

Am vorbit cu medicul sau asistenta la ZZ/LL/AA.

Data: _____

SĂPTĂ MÂNĂ	#	100 micrograme	400 micrograme	#	#	#	#	#	#	#	#
				1	1	1	1	1	1	1	1
Dimineața	Seara	100 micrograms	400 micrograms	#	#	#	#	#	#	#	#
				1	1	1	1	1	1	1	1

Pagina 36

Notăți-vă numărul săptămânii de tratament în colțul din stânga sus. În fiecare zi notați în căsuțele de mai jos câte comprimate luați dimineața și seara.

Am vorbit cu medicul sau asistenta la ZZ/LL/AA.

Data: _____

SĂPTĂ MÂNĂ	#	100 micrograme	400 micrograme	#	#	#	#	#	#	#	#
				1	1	1	1	1	1	1	1
Dimineața	Seara	100 micrograms	400 micrograms	#	#	#	#	#	#	#	#
				1	1	1	1	1	1	1	1

Pagina 37

Notăți-vă numărul săptămânii de tratament în colțul din stânga sus. În fiecare zi notați în căsuțele de mai jos câte comprimate luați dimineața și seara.

Am vorbit cu medicul sau asistenta la ZZ/LL/AA.

Data: _____

SĂPTĂ MÂNĂ	#	100 micrograme	400 micrograme	#	#	#	#	#	#	#	#
				1	1	1	1	1	1	1	1
Dimineața	Seara	100 micrograms	400 micrograms	#	#	#	#	#	#	#	#
				1	1	1	1	1	1	1	1

Pagina 38

Note	
------	--

Pagina 39

Pagina 40

--	--

ANEXA IV

CONCLUZII ȘTIINȚIFICE ȘI MOTIVE PENTRU MODIFICAREA CONDIȚIILOR AUTORIZAȚIEI/AUTORIZAȚIILOR DE PUNERE PE PIAȚĂ

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC privind Raportul periodic actualizat/Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS) pentru selexipag, concluziile științifice ale PRAC sunt următoarele:

Având în vedere datele disponibile cu privire la angioedem din studiile clinice, rapoartele spontane și solicitate, care includ, în unele cazuri, o relație temporală strânsă, cu dispariția reacțiilor adverse după întreruperea tratamentului și reapariția reacțiilor adverse la reluarea tratamentului, și, în absența unei etiologii alternative evidente, un mecanism potențial plauzibil, Raportorul PRAC consideră că o relație de cauzalitate între selexipag și angioedem este cel puțin o posibilitate rezonabilă. Raportorul PRAC a concluzionat că informațiile despre produse ale medicamentelor care conțin selexipag ar trebui modificate în consecință.

În urma analizării recomandării PRAC, CHMP este de acord cu concluziile generale și cu motivele recomandării PRAC.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizăției/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru selexipag CHMP consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul care conține/medicamentele care conțin selexipag este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CHMP recomandă modificarea condițiilor autorizăției/autorizațiilor de punere pe piață.