

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Uptravi 100 microgrammi compresse rivestite con film
Uptravi 200 microgrammi compresse rivestite con film
Uptravi 400 microgrammi compresse rivestite con film
Uptravi 600 microgrammi compresse rivestite con film
Uptravi 800 microgrammi compresse rivestite con film
Uptravi 1 000 microgrammi compresse rivestite con film
Uptravi 1 200 microgrammi compresse rivestite con film
Uptravi 1 400 microgrammi compresse rivestite con film
Uptravi 1 600 microgrammi compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Uptravi 100 microgrammi compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 100 microgrammi di selexipag.

Uptravi 200 microgrammi compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 200 microgrammi di selexipag.

Uptravi 400 microgrammi compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 400 microgrammi di selexipag.

Uptravi 600 microgrammi compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 600 microgrammi di selexipag.

Uptravi 800 microgrammi compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 800 microgrammi di selexipag.

Uptravi 1 000 microgrammi compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 1 000 microgrammi di selexipag.

Uptravi 1 200 microgrammi compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 1 200 microgrammi di selexipag.

Uptravi 1 400 microgrammi compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 1 400 microgrammi di selexipag.

Uptravi 1 600 microgrammi compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 1 600 microgrammi di selexipag.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Uptravi 100 microgrammi compresse rivestite con film

Compresse rivestite con film, di colore giallo chiaro, rotonde, del diametro di 3,0 mm, con "1" impresso su un lato.

Uptravi 200 microgrammi compresse rivestite con film

Compresse rivestite con film, di colore giallo chiaro, rotonde, del diametro di 7,3 mm, con "2" impresso su un lato.

Uptravi 400 microgrammi compresse rivestite con film

Compresse rivestite con film, di colore rosso, rotonde, del diametro di 7,3 mm, con "4" impresso su un lato.

Uptravi 600 microgrammi compresse rivestite con film

Compresse rivestite con film, di colore viola chiaro, rotonde, del diametro di 7,3 mm, con "6" impresso su un lato.

Uptravi 800 microgrammi compresse rivestite con film

Compresse rivestite con film, di colore verde, rotonde, del diametro di 7,3 mm, con "8" impresso su un lato.

Uptravi 1 000 microgrammi compresse rivestite con film

Compresse rivestite con film, di colore arancione, rotonde, del diametro di 7,3 mm, con "10" impresso su un lato.

Uptravi 1 200 microgrammi compresse rivestite con film

Compresse rivestite con film, di colore viola scuro, rotonde, del diametro di 7,3 mm, con "12" impresso su un lato.

Uptravi 1 400 microgrammi compresse rivestite con film

Compresse rivestite con film, di colore giallo scuro, rotonde, del diametro di 7,3 mm, con "14" impresso su un lato.

Uptravi 1 600 microgrammi compresse rivestite con film

Compresse rivestite con film, di colore marrone, rotonde, del diametro di 7,3 mm, con "16" impresso su un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Uptravi è indicato per il trattamento a lungo termine dell'ipertensione arteriosa polmonare (IAP) in pazienti adulti in Classe Funzionale (FC) WHO II e III, sia come terapia di associazione nei pazienti controllati in maniera insufficiente con un antagonista recettoriale dell'endotelina (ERA) e/o un

inibitore della fosfodiesterasi di tipo 5 (PDE-5), che in monoterapia nei pazienti che non sono candidabili a tali terapie.

L'efficacia è stata dimostrata in una popolazione di pazienti con IAP comprendente l'IAP idiopatica ed ereditaria, l'IAP associata a malattie del tessuto connettivo e l'IAP associata a cardiopatie congenite semplici corrette (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato e monitorato solo da un medico che ha esperienza nel trattamento della IAP.

Posologia

Aumento graduale della dose (titolazione) fino alla dose personalizzata

Per ogni paziente deve essere eseguita una titolazione progressiva fino alla dose massima tollerata personalizzata, che può essere compresa tra 200 microgrammi e 1 600 microgrammi, somministrati due volte al giorno (dose di mantenimento personalizzata).

La dose di partenza raccomandata è di 200 microgrammi somministrati due volte al giorno a circa 12 ore di distanza. La dose viene quindi aumentata con incrementi di 200 microgrammi due volte al giorno, solitamente a intervalli settimanali. All'inizio del trattamento e a ogni incremento progressivo, si raccomanda di assumere la prima dose la sera. Durante la fase della titolazione della dose possono verificarsi alcune reazioni avverse che riflettono il meccanismo di azione di selexipag (come cefalea, diarrea, nausea e vomito, dolore alla mandibola, mialgia, dolore a un arto,, artralgia e rossore). Queste reazioni sono generalmente transitorie o gestibili con un trattamento sintomatico (vedere paragrafo 4.8). Tuttavia, se un paziente raggiunge una dose che non può essere tollerata, questa deve essere ridotta al livello di dose precedente.

Nei pazienti in cui la titolazione è stata limitata da motivi diversi dalle reazioni avverse che riflettono il meccanismo di azione di selexipag, è possibile considerare un secondo tentativo per continuare la titolazione verso la dose massima tollerata personalizzata, fino a una dose massima di 1 600 microgrammi due volte al giorno

Dose di mantenimento personalizzata

La dose massima tollerata raggiunta durante la titolazione deve essere mantenuta. Se nel tempo, a una determinata dose, la terapia risulta meno tollerata, è opportuno considerare un trattamento sintomatico e/o una riduzione della dose al livello di dose immediatamente precedente.

Sospensioni o interruzioni

Se si dimentica di prendere una dose, questa deve essere assunta il più presto possibile. Se mancano meno di 6 ore circa alla dose successiva, la dose dimenticata non deve essere assunta.

Se ci si dimentica di seguire il trattamento per 3 giorni o più, Uptravi deve essere assunto nuovamente ad una dose più bassa per poi essere progressivamente titolato.

C'è un'esperienza limitata relativamente alla sospensione improvvisa di selexipag in pazienti affetti da IAP. Non sono state osservate evidenze di un effetto acuto di rimbalzo.

Nel caso in cui venga presa la decisione di sospendere il trattamento con Uptravi, la sospensione deve essere effettuata gradualmente mentre viene introdotta una terapia alternativa.

Aggiustamento del dosaggio con co-somministrazione di inibitori moderati di CYP2C8

Se co-somministrato con inibitori moderati di CYP2C8 (es. clopidogrel, deferasiro e teriflunomide), la dose totale giornaliera di Uptravi deve essere dimezzata, somministrando metà di ciascuna dose due volte al giorno. In alternativa, per raggiungere la metà della dose giornaliera, la somministrazione di Uptravi una sola volta al giorno può essere continuata nei pazienti che sono già ben controllati con un

regime di dosaggio di una volta al giorno oppure può essere impiegata nei pazienti per i quali non è disponibile la dose appropriata che prevede un trattamento di due volte al giorno con metà dose. Se la terapia non viene tollerata a una determinata dose, è opportuno considerare un trattamento sintomatico e/o una riduzione della dose al livello di dose immediatamente precedente. Quando la co-somministrazione dell'inibitore moderato di CYP2C8 viene interrotta, la dose totale giornaliera di Uptravi deve essere aumentata a seconda dei casi. La dose massima di 1 600 microgrammi due volte al giorno non deve essere superata (vedere paragrafo 4.5).

Popolazioni speciali

Pazienti anziani (≥ 65 anni)

Non è necessario alcun aggiustamento del regime di dose nei pazienti anziani (vedere paragrafo 5.2). C'è un'esperienza clinica limitata in pazienti di oltre 75 anni, pertanto Uptravi deve essere utilizzato con cautela in questa popolazione (vedere paragrafo 4.4).

Compromissione epatica

Uptravi non deve essere somministrato a pazienti con compromissione epatica severa (Classe C Child-Pugh; vedere paragrafo 4.4). Per i pazienti con compromissione epatica moderata (Classe B Child-Pugh), la dose di partenza del trattamento deve essere di 100 microgrammi due volte al giorno e quindi aumentata a intervalli settimanali con incrementi di 100 microgrammi due volte al giorno fino allo sviluppo delle reazioni avverse che riflettono il meccanismo di azione di selexipag e che non possono essere tollerate né gestite clinicamente. In questi pazienti la dose massima è di 800 microgrammi somministrata due volte al giorno. In alternativa, la somministrazione di Uptravi una sola volta al giorno può essere continuata per raggiungere la metà della dose giornaliera nei pazienti che sono già ben controllati con un regime di dosaggio di una volta al giorno oppure può essere impiegata nei pazienti per i quali non è disponibile la dose appropriata che prevede un trattamento di due volte al giorno con metà dose. Non è necessario alcun aggiustamento del regime di dose in pazienti con compromissione epatica lieve (Classe A Child-Pugh)

Compromissione renale

Non è necessario alcun aggiustamento del regime di dose in pazienti con compromissione renale lieve o moderata. Non è necessaria alcuna modifica della dose di partenza nei pazienti con compromissione renale severa (velocità di filtrazione glomerulare stimata [eGFR] < 30 mL/min/1,73 m²); la titolazione della dose deve essere eseguita con cautela in questi pazienti (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di selexipag nei bambini di età ≥ 2 e < 18 anni non è ancora stata stabilita. I dati ad interim al momento disponibili sono riportati nei paragrafi 5.1 e 5.2, ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia. La somministrazione di selexipag nella popolazione pediatrica non è raccomandata.

La sicurezza e l'efficacia di selexipag nei bambini di età inferiore a 2 anni non sono state studiate, poiché studi sugli animali hanno mostrato un maggior rischio di intussuscezione. La rilevanza clinica di questi risultati è sconosciuta (vedere paragrafo 5.3).

Modo di somministrazione

Uso orale.

Le compresse rivestite con film vanno assunte per via orale la mattina e la sera. Per una migliore tollerabilità, si raccomanda di assumere Uptravi con il cibo e, all'inizio di ogni fase di titolazione a incrementi progressivi, di assumere la prima dose la sera.

Le compresse rivestite con film vanno ingerite con acqua. Le compresse non devono essere divise o frantumate, in quanto il rivestimento della compressa protegge il principio attivo dalla luce.

I pazienti non vedenti o che hanno problemi di vista devono essere istruiti ad avere sempre assistenza di un'altra persona durante l'assunzione di Uptravi nel periodo di titolazione.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Coronaropatia severa o angina instabile.
- Infarto miocardico negli ultimi 6 mesi.
- Insufficienza cardiaca non compensata se non sotto supervisione medica ravvicinata.
- Aritmie severe.
- Eventi cerebrovascolari (es. attacchi ischemici transitori, ictus) negli ultimi 3 mesi.
- Difetti congeniti o acquisiti a carico delle valvole cardiache con disturbi della funzione miocardica clinicamente rilevanti non correlati a ipertensione polmonare.
- Uso concomitante di forti inibitori di CYP2C8 (es. gemfibrozil; vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Ipotensione

Selexipag ha proprietà vasodilatorie che potrebbero portare a una diminuzione della pressione sanguigna. Prima di prescrivere Uptravi deve essere valutato con attenzione se questi effetti vasodilatatori possono avere conseguenze negative nei pazienti che presentano determinate condizioni di base (per es. pazienti sottoposti a terapia con farmaci antiipertensivi oppure affetti da ipotensione a riposo, ipovolemia, ostruzione severa dell'eiezione ventricolare sinistra o disfunzione autonoma) (vedere paragrafo 4.8).

Ipertiroidismo

Durante l'assunzione di Uptravi è stata riscontrata l'insorgenza di ipertiroidismo. Si consiglia di eseguire un test di funzionalità tiroidea secondo quanto clinicamente indicato in presenza di segni o sintomi di ipertiroidismo (vedere paragrafo 4.8).

Malattia veno-occlusiva polmonare

Episodi di edema polmonare sono stati segnalati in pazienti con malattia veno-occlusiva polmonare che utilizzavano vasodilatatori (soprattutto prostaciline). Di conseguenza, se compaiono segni di edema polmonare quando Uptravi è somministrato in pazienti con IAP deve essere considerata la possibilità di malattia veno-occlusiva polmonare. Se confermata, si deve interrompere il trattamento.

Pazienti anziani (≥ 65 anni)

Esistendo un'esperienza clinica limitata con selexipag in pazienti di oltre 75 anni, Uptravi deve essere utilizzato con cautela in questa popolazione (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione epatica

Non si ha esperienza clinica con selexipag in pazienti con severa compromissione epatica (Classe C Child-Pugh), pertanto il trattamento non deve essere somministrato in questa popolazione. L'esposizione a selexipag e al suo metabolita attivo risulta aumentata nei soggetti con compromissione epatica moderata (Classe B Child-Pugh, vedere paragrafo 5.2). Nei pazienti con compromissione epatica moderata, la dose totale giornaliera di Uptravi deve essere ridotta (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione renale

Nei pazienti con compromissione renale severa ($eGFR < 30$ mL/min/1,73 m²) si deve prestare particolare attenzione durante la titolazione della dose. Non si ha esperienza con l'uso di Uptravi in

pazienti sottoposti a dialisi (vedere paragrafo 5.2), pertanto Uptravi non deve essere usato in questa popolazione.

Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono praticare una contraccezione efficace mentre assumono selexipag (vedere paragrafo 4.6).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Effetti di altri medicinali su selexipag

Selexipag viene idrolizzato -nel suo metabolita attivo dalla carbossilesterasi (vedere paragrafo 5.2). Selexipag e il suo metabolita attivo sono soggetti a metabolismo ossidativo principalmente da parte di CYP2C8 e in minor misura di CYP3A4. La glucuronidazione del metabolita attivo è catalizzata dall'UGT1A3 e dall'UGT2B7. Selexipag e il suo metabolita attivo sono substrati di OATP1B1 e OATP1B3. Selexipag è un substrato debole della pompa di efflusso -glicoproteina-P (Pgp). Il metabolita attivo è un substrato debole della proteina di resistenza del cancro al seno (BCRP).

La farmacocinetica di selexipag e del suo metabolita attivo non è influenzata dal warfarin.

Inibitori di CYP2C8

In presenza di gemfibrozil 600 mg due volte al giorno, un forte inibitore di CYP2C8, l'esposizione a selexipag è aumentata approssimativamente di 2 volte, mentre l'esposizione al metabolita attivo, il principale responsabile dell'efficacia, è aumentata approssimativamente di 11 volte. La somministrazione concomitante di Uptravi con forti inibitori di CYP2C8 (es. gemfibrozil) è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

Uptravi con clopidogrel (dose di carico di 300 mg o dose di mantenimento di 75 mg una volta al giorno), un inibitore moderato di CYP2C8, non ha mostrato effetti rilevanti sull'esposizione a selexipag, ma ha aumentato l'esposizione al metabolita attivo di approssimativamente 2,2 e 2,7 volte rispettivamente dopo la dose di carico e dopo la dose di mantenimento. La dose totale giornaliera di Uptravi deve essere ridotta dimezzando ogni dose se co-somministrato con inibitori moderati di CYP2C8 (es. clopidogrel, deferasirox, teriflunomide). In alternativa, per raggiungere la metà della dose giornaliera, la somministrazione di Uptravi una volta al giorno può essere continuata nei pazienti che sono già ben controllati con un regime di dosaggio di una volta al giorno oppure può essere impiegata nei pazienti per i quali non è disponibile la dose appropriata che prevede un trattamento di due volte al giorno con metà dose. Quando la co-somministrazione dell'inibitore moderato di CYP2C8 viene interrotta, la dose totale giornaliera di Uptravi deve essere aumentata, a seconda dei casi. La dose massima di 1 600 microgrammi due volte al giorno non deve essere superata (vedere paragrafo 4.2).

Induttori di CYP2C8

In presenza di rifampicina 600 mg, una volta al giorno, un induttore di CYP2C8 (e degli enzimi UGT), l'esposizione a selexipag non è cambiata, mentre l'esposizione al metabolita attivo si è ridotta della metà. Un aggiustamento della dose di selexipag potrebbe essere necessario in caso di somministrazione concomitante di induttori di CYP2C8 (per es. rifampicina, carbamazepina, fenitoina).

Inibitori di UGT1A3 e di UGT2B7

L'effetto di forti inibitori di UGT1A3 e di UGT2B7 sull'esposizione a selexipag e al suo metabolita attivo (acido valproico, probenecid e fluconazolo) non è stato studiato. Si raccomanda prudenza nella somministrazione di questi medicinali in concomitanza con Uptravi. Non è possibile escludere una potenziale interazione farmacocinetica con forti inibitori di UGT1A3 e di UGT2B7.

Inibitori e induttori di CYP3A4

In presenza di 400 mg/100 mg lopinavir/ritonavir - forte inibitore di CYP3A4 - due volte al giorno, l'esposizione a selexipag è aumentata di circa 2 volte, mentre l'esposizione al metabolita attivo di

selexipag è rimasta invariata. Considerando la potenza 37 volte superiore del metabolita attivo, questo effetto non risulta clinicamente rilevante. Dal momento che un forte inibitore di CYP3A4 non ha influenzato la farmacocinetica del metabolita attivo, indicando così che la via metabolica di CYP3A4 non è rilevante per l'eliminazione del metabolita attivo, non ci si aspetta alcun effetto degli induttori di CYP3A4 sulla farmacocinetica del metabolita attivo.

Terapie specifiche per la IAP

Nello studio di fase 3 controllato con placebo in pazienti affetti da IAP, l'uso di selexipag in associazione con un ERA e un inibitore di PDE-5 ha comportato una riduzione del 30% dell'esposizione al metabolita attivo.

Inibitori di trasporto (lopinavir/ritonavir)

In presenza di 400 mg/100 mg lopinavir/ritonavir- un forte inibitore di OATP (OATP1B1 e OATP1B3) e di P-gp – due volte al giorno, l'esposizione a selexipag è aumentata di circa 2 volte, mentre l'esposizione al metabolita attivo di selexipag è rimasta invariata. Considerando che la maggior parte degli effetti farmacologici è dovuta al metabolita attivo, questo effetto non risulta clinicamente rilevante.

Effetto di selexipag su altri medicinali

A concentrazioni clinicamente rilevanti selexipag e il suo metabolita attivo non inibiscono né inducono gli enzimi del citocromo P450 e il trasporto di proteine.

Anticoagulanti e inibitori dell'aggregazione piastrinica

Selexipag è un inibitore dell'aggregazione piastrinica *in vitro*. Nello studio di fase 3 controllato con placebo in pazienti affetti da IAP, non è stato rilevato alcun aumento rispetto al placebo del rischio di sanguinamento in concomitanza con l'assunzione di selexipag, anche quando selexipag è stato somministrato assieme ad anticoagulanti (come eparina, anticoagulanti cumarinici) o inibitori dell'aggregazione piastrinica. In uno studio su soggetti sani, selexipag (400 microgrammi due volte al giorno) non ha alterato l'esposizione all'S-warfarin (substrato di CYP2C9) o all'R-warfarin (substrato di CYP3A4) dopo una singola dose di warfarin da 20 mg. Selexipag non ha influenzato l'effetto farmacodinamico del warfarin sul rapporto internazionale normalizzato (INR, *international normalised ratio*).

Midazolam

Allo stato stazionario (steady state), dopo titolazione fino a 1 600 microgrammi di selexipag due volte al giorno, non sono state osservate variazioni clinicamente rilevanti nell'esposizione a midazolam, un substrato sensibile epatico e intestinale di CYP3A4, o del suo metabolita, l'1-idrossimidazolam. La somministrazione concomitante di selexipag con i substrati di CYP3A4 non richiede aggiustamenti di dose.

Contraccettivi ormonali

Non sono stati condotti studi specifici sull'interazione con contraccettivi ormonali. Dal momento che selexipag non ha influenzato l'esposizione al midazolam e al R-warfarin, substrati di CYP3A4, o al S-warfarin, substrato di CYP2C9, non ci si attende una riduzione dell'efficacia dei contraccettivi ormonali.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono praticare una contraccezione efficace mentre assumono selexipag (vedere paragrafo 4.4).

Gravidanza

Non sono disponibili dati sull'uso di selexipag in gravidanza. Studi su animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti per quanto riguarda la tossicità riproduttiva. Selexipag e il suo principale metabolita hanno mostrato in vitro di legarsi ai recettori della prostaciclina (IP) delle specie animali utilizzate nei test di tossicità riproduttiva con una potenza da 20 a 80 volte inferiore rispetto al recettore umano. Pertanto, i margini di sicurezza relativi ai potenziali effetti mediati dal recettore IP sono di conseguenza più bassi rispetto agli effetti non correlati al recettore IP (vedere paragrafo 5.3).

Uptravi non è raccomandato in gravidanza e nelle donne in età fertile che non utilizzino metodi di contraccezione.

Allattamento

Non è noto se selexipag o i suoi metaboliti vengano escreti nel latte materno umano. Nei ratti, selexipag e i suoi metaboliti sono escreti nel latte (vedere paragrafo 5.3). Non si può escludere un rischio per il bambino allattato con latte materno. Uptravi non deve essere assunto durante l'allattamento con latte materno.

Fertilità

Non vi sono dati clinici disponibili. Negli studi sui ratti, la somministrazione di selexipag a dosi elevate ha provocato disturbi transitori al ciclo estrale che non hanno influenzato la fertilità (vedere paragrafo 5.3). Non è nota la rilevanza di questo effetto nell'uomo.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Uptravi ha una lieve influenza sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Lo stato clinico del paziente e il profilo delle reazioni avverse di selexipag (come cefalea o ipotensione, vedere paragrafo 4.8) devono essere tenuti in considerazione nella valutazione della capacità di guidare veicoli e l'uso di macchinari da parte del paziente.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comunemente riportate sono cefalea, diarrea, nausea e vomito, dolore alla mandibola, mialgia, dolore ad un arto, artralgia e rossore. Queste reazioni sono più frequenti durante la fase di titolazione. La maggior parte di queste reazioni è di lieve o moderata intensità.

La sicurezza di selexipag è stata valutata in uno studio a lungo termine di fase 3 controllato con placebo condotto su 1 156 pazienti adulti affetti da IAP sintomatica (studio GRIPHON). La durata media del trattamento è stata di 76,4 settimane (mediana 70,7 settimane) per i pazienti nel gruppo selexipag, mentre di 71,2 settimane (mediana 63,7 settimane) per i pazienti nel gruppo placebo. L'esposizione a selexipag è stata al massimo di 4,2 anni.

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse raccolte dal principale studio clinico GRIPHON e durante la vigilanza post-marketing sono indicate nella tabella sottostante. Le reazioni avverse sono classificate in base alla frequenza in ciascuna classe di sistema ed organo (SOC) e riportate in ordine decrescente di gravità. Le frequenze sono definite come molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), molto raro ($< 1/10\ 000$).

Classificazione per sistemi e organi	<u>Molto comune</u>	<u>Comune</u>	<u>Non comune</u>
---	----------------------------	----------------------	--------------------------

Patologie del sistema emolinfopoietico		Anemia* Emoglobina diminuita*	
Patologie endocrine		Iperitiroidismo* Diminuzione dei livelli dell'ormone stimolante la tiroide TSH	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Appetito ridotto Calo ponderale	
Patologie del sistema nervoso	Cefalea*		
Patologie cardiache			Tachicardia sinusale*
Patologie vascolari	Rossore*	Ipotensione*	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Nasofaringite (di origine non infettiva)	Congestione nasale	
Patologie gastrointestinali	Diarrea* Vomito* Nausea*	Dolore addominale Dispepsia*	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Eruzione cutanea Orticaria Eritema Angioedema [†]	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Dolore alla mandibola* Mialgia* Artralgia* Dolore a un arto*		
Patologie generali e condizioni relative al sito di somministrazione		Dolore	

*Vedere paragrafo "Descrizione di reazioni avverse selezionate".

[†]Sono stati segnalati casi di angioedema durante l'esperienza post-marketing con una latenza che può superare i 30 giorni di trattamento.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Effetti farmacologici associati alla fase di titolazione e al trattamento di mantenimento

Reazioni avverse associate al meccanismo d'azione di selexipag sono state osservate frequentemente, in particolare durante la fase di titolazione alla dose personalizzata e sono indicate nella tabella seguente:

Reazioni avverse simili a quelle associate alla prostaciclina	Titolazione		Mantenimento	
	Selexipag	Placebo	Selexipag	Placebo
Cefalea	64%	28%	40%	20%
Diarrea	36%	12%	30%	13%
Nausea	29%	13%	20%	10%
Dolore alla mandibola	26%	4%	21%	4%
Mialgia	15%	5%	9%	3%
Dolore a un arto	14%	5%	13%	6%
Vomito	14%	4%	8%	6%
Rossore	11%	4%	10%	3%
Artralgia	7%	5%	9%	5%

Questi effetti sono generalmente transitori e gestibili con un trattamento sintomatico. Il 7,5% dei pazienti in cura con selexipag ha interrotto il trattamento a causa di queste reazioni avverse. La percentuale approssimativa di reazioni avverse gravi è stata pari al 2,3% nel gruppo selexipag e allo 0,5% nel gruppo placebo. Nella pratica clinica, sono stati osservati eventi avversi gastrointestinali che hanno risposto a trattamenti antidiarroici, antiemetici e antinausea e/o a medicinali per disturbi della funzionalità gastro-intestinale. Gli eventi associati a dolore sono stati di frequente trattati con analgesici (come il paracetamolo).

Diminuzione dei livelli di emoglobina

In uno studio di fase 3 controllato con placebo in pazienti affetti da IAP, sono stati osservati cambiamenti assoluti medi del valore di emoglobina alle visite periodiche rispetto al basale con un range da -0,34 a -0,02 g/dL nel gruppo selexipag rispetto al range da -0,05 a 0,25 g/dL nel gruppo placebo. Una riduzione, rispetto al basale, della concentrazione dell'emoglobina ad un valore inferiore a 10 g/dL è stata riportata nell'8,6% dei pazienti trattati con selexipag e nel 5,0% dei pazienti trattati con placebo.

In uno studio di fase 3 controllato con placebo in pazienti con nuova diagnosi di IAP, sono stati osservati cambiamenti assoluti medi del valore di emoglobina alle visite periodiche rispetto al basale con un range da 1,77 a 1,26 g/dL nel gruppo in triplice terapia (selexipag, macitentan, tadalafil) rispetto al range da 1,61 a 1,28 g/dL nel gruppo in duplice terapia (placebo, macitentan e tadalafil). Una riduzione, rispetto al basale, della concentrazione dell'emoglobina ad un valore inferiore a 10 g/dL è stata riportata nel 19,0% dei pazienti nel gruppo in triplice terapia e nel 14,5% nel gruppo in duplice terapia. È stata riportata anemia con frequenza molto comune (13,4%) nel gruppo in triplice terapia rispetto alla frequenza comune (8,3%) nel gruppo in duplice terapia.

Test di funzionalità tiroidea

In uno studio di fase 3 controllato con placebo in pazienti affetti da IAP, ipertiroidismo è stato riportato nell'1,6% dei pazienti nel gruppo selexipag rispetto a nessun caso nei pazienti nel gruppo placebo (vedere paragrafo 4.4). Una riduzione della concentrazione mediana dell'ormone stimolante la tiroide (fino a -0,3 MU/L da una mediana al basale di 2,5 MU/L) è stata osservata nella maggior parte delle visite nel gruppo selexipag. Nel gruppo placebo sono risultati evidenti solo leggeri cambiamenti dei valori mediani. Non vi sono stati cambiamenti nei valori medi di triiodoritonina o tiroxina in entrambi i gruppi.

Aumento della frequenza cardiaca

Nello studio di fase 3 controllato con placebo in pazienti affetti da IAP, è stato osservato un aumento temporaneo della frequenza cardiaca media di 3-4 battiti al minuto a 2-4 ore dopo la somministrazione della dose. Esami ecocardiografici hanno mostrato una tachicardia sinusale nell'1,3% dei pazienti nel gruppo selexipag rispetto all'8,8% dei pazienti nel gruppo placebo (vedere paragrafo 5.1).

Ipotensione

Nello studio di fase 3 controllato con placebo in pazienti affetti da IAP, l'ipotensione è stata riportata nel 5,8% dei pazienti nel gruppo selexipag rispetto al 3,8% dei pazienti nel gruppo placebo. Sono state osservate variazioni assolute medie nel valore della pressione arteriosa sistolica alle visite periodiche rispetto al basale con un range da -2,0 a -1,5 mmHg nel gruppo selexipag rispetto al range da -1,3 a 0,0 mmHg nel gruppo placebo e nel valore della pressione arteriosa diastolica con un range da -1,6 a -0,1 mmHg nel gruppo selexipag rispetto al range da -1,1 a 0,3 mmHg nel gruppo placebo. È stata registrata una diminuzione della pressione arteriosa sistolica al di sotto di 90 mmHg nel 9,7% dei pazienti nel gruppo selexipag rispetto al 6,7% nel gruppo placebo.

Dispepsia

In uno studio di fase 3 controllato con placebo in pazienti con nuova diagnosi di IAP, la dispepsia è stata riportata con frequenza molto comune (16,8%) nei pazienti trattati con triplice terapia (selexipag, macitentan, tadalafil) rispetto alla frequenza comune (8,3%) nei pazienti trattati con duplice terapia (placebo, macitentan e tadalafil).

Sicurezza a lungo termine

Dei 1 156 pazienti che hanno partecipato allo studio principale, 709 pazienti sono entrati in uno studio di estensione in aperto a lungo termine (330 pazienti che hanno continuato ad assumere selexipag provenienti dallo studio GRIPHON e 379 pazienti che avevano ricevuto il placebo in GRIPHON e sono passati a selexipag). Il follow-up a lungo termine dei pazienti trattati con selexipag per una durata mediana di trattamento di 30,5 mesi e per un massimo di 103 mesi ha mostrato un profilo di sicurezza simile a quello osservato nel principale studio clinico sopra descritto.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Negli adulti sono stati riportati casi isolati di sovradosaggio fino a 3 200 microgrammi. L'unica conseguenza riportata è stata l'insorgenza di nausea lieve e temporanea. In caso di sovradosaggio, si devono adottare misure di supporto secondo quanto necessario. È improbabile che la dialisi sia efficace a causa del forte legame di selexipag e del suo metabolita attivo alle proteine.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Agenti antitrombotici, inibitori dell'aggregazione piastrinica, esclusa l'eparina, codice ATC: B01AC27

Meccanismo d'azione

Selexipag è un agonista selettivo del recettore IP diverso dalla prostaciclina e dai suoi analoghi. Selexipag è idrolizzato dalla carbossilesterasi con produzione del suo metabolita attivo che è circa 37 volte più potente di selexipag. Selexipag e il metabolita attivo sono agonisti del recettore IP ad alta affinità con un'elevata selettività per il recettore IP rispetto ai recettori prostanoidei (EP₁–EP₄, DP, FP e TP). La selettività per EP₁, EP₃, FP e TP è importante perché questi sono recettori contrattili ben descritti nell'apparato gastro-intestinale e nei vasi sanguigni. La selettività per EP₂, EP₄, e DP₁ è importante perché questi recettori mediano gli effetti immunodepressivi.

La stimolazione del recettore IP da parte di selexipag e del suo metabolita attivo porta ad effetti vasodilatatori, anti-proliferativi e anti-fibrotici. Selexipag previene il rimodellamento cardiaco e polmonare in un modello di ratto con IAP e provoca una diminuzione proporzionale della pressione polmonare e periferica, indicando che la vasodilatazione periferica riflette l'efficacia farmacodinamica a livello polmonare. Selexipag non provoca né una desensibilizzazione del recettore IP *in vitro* né la tachifilassi in un modello di ratto.

Effetti farmacodinamici

Elettrofisiologia cardiaca

In uno studio specifico sul QT su soggetti adulti sani, dosi ripetute di 800 e 1 600 microgrammi di selexipag due volte al giorno non hanno mostrato alcun effetto sulla ripolarizzazione cardiaca (intervallo QT_c) o sulla conduzione (intervalli PR e QRS) e hanno lievemente accelerato la frequenza cardiaca (l'aumento corretto per il placebo e aggiustato rispetto al valore basale ha raggiunto i 6-7 battiti al minuto a 1,5-3 ore dalla dose di 800 microgrammi di selexipag e i 9-10 battiti al minuto agli stessi intervalli temporali dopo una dose di 1 600 microgrammi di selexipag).

Fattori di coagulazione

Negli studi di fase 1 e 2 è stata osservata una leggera diminuzione dei livelli plasmatici del fattore di von Willebrand (vWF) con selexipag; i valori vWF sono rimasti superiori al limite inferiore della norma.

Emodinamica polmonare

Uno studio clinico di fase 2, in doppio cieco, controllato con placebo ha determinato le variabili emodinamiche dopo 17 settimane di trattamento in pazienti adulti con IAP di classe funzionale WHO II-III che ricevevano in concomitanza ERA e/o inibitori della PDE-5. I pazienti, la cui dose di selexipag è stata titolata fino alla dose personalizzata tollerata (200 microgrammi due volte al giorno con incrementi fino a 800 microgrammi due volte al giorno; N = 33), hanno raggiunto una riduzione media statisticamente significativa nelle resistenze vascolari del 30,3% (95% intervallo di confidenza [CI]: -44,7%, -12,2%; p = 0,0045) e un aumento dell'indice cardiaco (effetto medio del trattamento) di 0,48 l/min/m² (95% CI: 0,13, 0,83) rispetto al placebo (N = 10).

Efficacia e sicurezza clinica

Efficacia nei pazienti adulti affetti da IAP (GRIPHON)

L'effetto di selexipag sulla progressione della IAP è stato dimostrato in uno studio di fase 3 (GRIPHON), multicentrico, a lungo termine (durata massima dell'esposizione di circa 4.2 anni), in doppio cieco, controllato con placebo, a gruppi paralleli, basato su eventi, condotto su 1 156 pazienti con IAP sintomatica (classe funzionale WHO I-IV). I pazienti sono stati randomizzati al trattamento con placebo (N = 582) o con selexipag (N = 574) due volte al giorno. La dose è stata aumentata a intervalli settimanali, con incrementi di 200 microgrammi due volte al giorno, fino a stabilire la dose di mantenimento personalizzata (200-1 600 microgrammi due volte al giorno).

L'endpoint primario dello studio era il tempo alla comparsa entro la fine del trattamento del primo evento di morbilità o mortalità, definito come un composito di morte (per tutte le cause), o ospedalizzazione per IAP, o progressione della IAP con conseguente necessità di trapianto polmonare o settostomia atriale con palloncino, o inizio di una terapia parenterale a base di prostanoidi o di un'ossigenoterapia cronica, o altri eventi legati alla progressione della malattia confermata da una diminuzione rispetto al basale ($\geq 15\%$) della distanza percorsa in 6 minuti (6MWD, *6-minute walk distance*) e un peggioramento della classe funzionale WHO (per i pazienti in WHO FC II o III al basale) o confermata da una diminuzione della 6MWD rispetto al basale ($\geq 15\%$) e la necessità di una terapia aggiuntiva specifica per la IAP (per i pazienti in WHO FC III o IV al basale).

Tutti gli eventi sono stati confermati da un comitato indipendente di valutazione in cieco rispetto ai gruppi di trattamento.

L'età media era di 48,1 anni (range da 18 a 80 anni), con la maggior parte dei soggetti di origine caucasica (65,0%) e sesso femminile (79,8%). Il 17,9% dei pazienti era di età ≥ 65 anni e l'1,1% ≥ 75 anni. Circa l'1%, il 46%, il 53% e l'1% dei pazienti erano rispettivamente in classe funzionale WHO I, II, III e IV al basale.

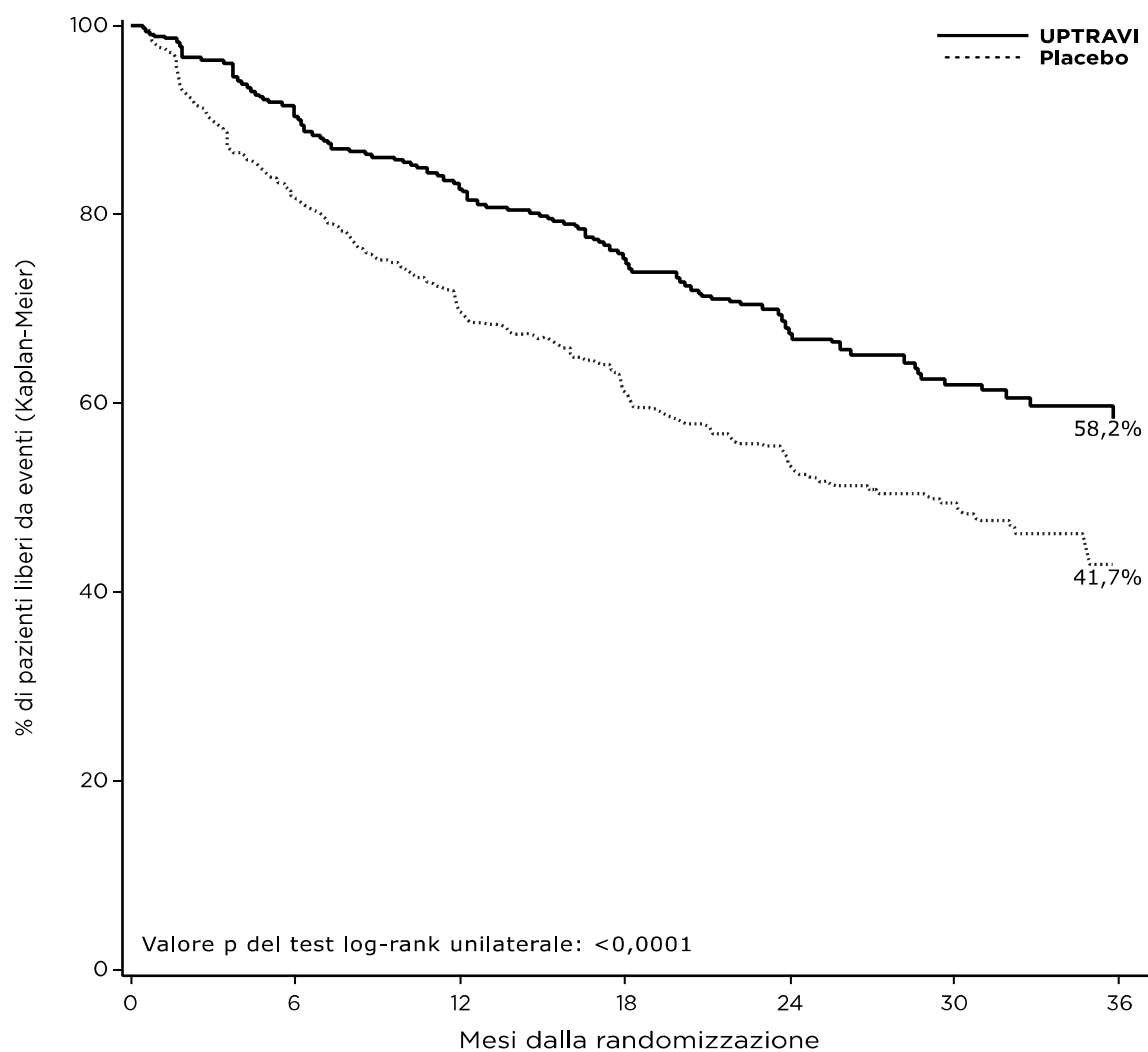
Nella popolazione in studio la IAP idiopatica o ereditaria è stata l'eziologia più comune (58%), seguita da IAP associata a malattie del tessuto connettivo (29%), IAP associata a cardiopatie congenite semplici corrette (10%), e IAP associata ad altre eziologie (farmaci e tossine [2%] e HIV [1%]).

All'inizio dello studio, la maggior parte dei pazienti arruolati (80%) era sottoposta a un trattamento con una dose stabile di una terapia specifica per la IAP, quali un ERA (15%) o un inibitore della PDE-5 (32%) oppure una terapia di associazione con ERA e inibitore della PDE-5 (33%).

La durata totale mediana del trattamento in doppio cieco è stata di 63,7 settimane per il gruppo placebo e 70,7 settimane per il gruppo selexipag. Il 23% dei pazienti trattati con selexipag ha raggiunto dosi di mantenimento tra i 200 e i 400 microgrammi, il 31% ha raggiunto dosi fra i 600 e i 1 000 microgrammi e il 43% ha raggiunto dosi tra 1 200 e 1 600 microgrammi.

Il trattamento con selexipag da 200 a 1 600 microgrammi due volte al giorno ha portato a una riduzione, rispetto al placebo, del 40% (hazard ratio [HR] 0,60; 99% IC: 0,46, 0,78; p-value log-rank a una coda < 0,0001) dell'insorgenza di eventi di morbidità e mortalità rilevati fino a 7 giorni dopo l'ultima dose del trattamento (Figura 1). L'effetto benefico di selexipag è stato principalmente determinato da una riduzione dell'ospedalizzazione per la IAP e da una riduzione di altri eventi di progressione della malattia (Tabella 1).

Figura 1 Stime di Kaplan-Meier del primo evento di morbidità-mortalità



Pazienti trattati con UPTRAVI:

a rischio | 574 455 361 246 171 101 40

Pazienti trattati con placebo:

a rischio | 582 433 347 220 149 88 28

Tabella 1 Riassunto dei risultati

Endpoint e statistiche	Pazienti con un evento		Trattamenti a confronto: selexipag vs placebo			
	Placebo (N=582)	Selexipag (N=574)	Riduzione del rischio assoluto	Riduzione del rischio relativo (99% IC)	HR (99% IC)	Valore p

Evento di morbilità-mortalità^a	58,3%	41,8%	16,5%	40% (22%; 54%)	0,60 (0,46; 0,78)	< 0,0001
Ospedalizzazione dovuta alla IAP^b n (%)	109 (18,7%)	78 (13,6%)	5,1%	33% (2%; 54%)	0,67 (0,46; 0,98)	0,04
Progressione della malattia^b n (%)	100 (17,2%)	38 (6,6%)	10,6%	64% (41%; 78%)	0,36 (0,22; 0,59)	< 0,0001
Inizio prostanoidi e.v./s.c. o ossigeno terapia^{b,c} n (%)	15 (2,6%)	11 (1,9%)	0,7%	32% (-90%; 76%)	0,68 (0,24; 1,90)	0,53
Decesso fino a EOT + 7 giorni^d n (%)	37 (6,4%)	46 (8,0%)	-1,7%	-17% (-107% ; 34%)	1,17 (0,66; 2,07)	0,77
Decesso fino alla chiusura dello studio^d n (%)	105 (18,0%)	100 (17,4%)	0,6%	3% (-39%; 32%)	0,97 (0,68; 1,39)	0,42

IC = intervallo di confidenza; EOT = fine del trattamento; HR = Hazard ratio; e.v. = endovenoso; IAP = ipertensione arteriosa polmonare; s.c. = sottocute.

^a % di pazienti con un evento a 36 mesi = $100 \times (1 - \text{stima di Kaplan Meier})$; hazard ratio stimato utilizzando il modello a rischi proporzionali di Cox; p-value log-rank a una coda non stratificato

^b % di pazienti con un evento facente parte dell'endpoint primario fino EOT + 7 giorni; hazard ratio stimato utilizzando il metodo Aalen Johansen, p-value a due code secondo il test di Gray

^c Comprende la "necessità di trapianto polmonare o settostomia atriale" (1 paziente nel braccio con selexipag e 2 in quello con placebo)

^d % di pazienti con un evento fino EOT + 7 giorni o fino alla chiusura dello studio; hazard ratio stimato utilizzando il modello a rischi proporzionali di Cox; p-value log rank a una coda non stratificato

L'aumento del numero di decessi, riscontrato fino alla fine del trattamento + 7 giorni ma non osservato alla chiusura dello studio, è stato ulteriormente valutato attraverso modelli matematici che hanno dimostrato che lo sbilanciamento dei decessi è consistente con l'ipotesi di un effetto neutrale sulla mortalità per IAP e la riduzione degli eventi non fatali.

L'effetto di selexipag rispetto al placebo sull'endpoint primario è stato coerente per le dosi di mantenimento personalizzate, come mostrato dall'hazard ratio per le tre categorie predefinite (0,60 per 200-400 microgrammi due volte al giorno, 0,53 per 600-1 000 microgrammi due volte al giorno e 0,64 per 1 200-1 600 microgrammi due volte al giorno), che è risultato in linea con l'effetto globale del trattamento (0,60).

L'efficacia di selexipag sull'endpoint primario è stata coerente per tutti i sottogruppi di età, razza, eziologia, regione geografica, classe funzionale WHO e come monoterapia o terapia di associazione con un ERA o un inibitore di PDE-5 oppure in triplice associazione con un ERA e un inibitore di PDE-5.

Il tempo trascorso fino al decesso o all'ospedalizzazione correlati alla IAP è stato valutato come endpoint secondario. Il rischio di un evento per questo endpoint è stato ridotto del 30% nei pazienti sottoposti a terapia con selexipag rispetto a quelli nel gruppo placebo (HR 0,70, 99% CI: 0,50, 0,98; p-value log-rank a una coda = 0,0031). La percentuale di pazienti con un evento al mese 36 è stata del 28,9% e del 41,3% rispettivamente nel gruppo selexipag e in quello placebo, con una riduzione assoluta del rischio del 12,4%.

Il numero di pazienti che hanno sperimentato come primo evento decesso o ospedalizzazione riconducibile alla IAP fino alla fine del trattamento è stato di 102 (17,8%) nel gruppo selexipag e di 137 (23,5%) nel gruppo placebo. Il decesso dovuto alla IAP come componente dell'endpoint è stato osservato in 16 (2,8%) pazienti trattati con selexipag e in 14 (2,4%) trattati con placebo. L'ospedalizzazione per la IAP è stata osservata in 86 (15,0%) pazienti nel gruppo selexipag e in 123 (21,1%) pazienti nel gruppo placebo. Selexipag ha ridotto il rischio di ospedalizzazione per IAP come primo evento rispetto al placebo (HR 0,67, 99% CI: 0,46, 0,98; p-value log-rank a una coda = 0,04).

Il numero totale di decessi per qualsiasi causa fino alla chiusura dello studio è stato pari a 100 (17,4%) per il gruppo selexipag e a 105 (18,0%) per il gruppo placebo (HR 0,97, 99% CI: 0,68; 1,39). Il numero di decessi dovuti a IAP fino alla chiusura dello studio è stato pari a 70 (12,2%) per il gruppo selexipag e a 83 (14,3%) per il gruppo placebo.

Endpoint relativi alla sintomatologia

La capacità di esercizio è stata valutata come endpoint secondario. La 6MWD mediana al basale era di 376 m (range: 90–482 m) e 369 m (range: 50–515 m) rispettivamente nei pazienti del gruppo selexipag e in quelli del gruppo placebo. Alla settimana 26, il trattamento con selexipag ha portato a un effetto mediano corretto con placebo sulla 6MWD misurata a valle del trattamento (cioè circa 12 h dopo la dose) di 12 m (99% IC: 1, 24 m; p-value a una coda = 0,0027). Nei pazienti senza terapia concomitante specifica per la IAP, l'effetto del trattamento corretto con placebo misurato a valle del trattamento è stato di 34 m (99% IC: 10, 63 m).

In un sottogruppo di pazienti nello studio GRIPHON la qualità della vita è stata valutata utilizzando il questionario CAMPHOR (Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review). Non vi è stato alcun effetto significativo del trattamento dall'inizio dello studio alla settimana 26.

Dati a lungo termine nella IAP

I pazienti arruolati nello studio principale (GRIPHON) sono risultati idonei a entrare in uno studio di estensione in aperto a lungo termine. Un totale di 574 pazienti sono stati trattati con selexipag nello studio GRIPHON; di questi, 330 pazienti hanno continuato il trattamento con selexipag nello studio di estensione in aperto. La durata mediana del follow-up è stata di 4,5 anni e l'esposizione mediana a selexipag è stata di 3 anni. Durante il follow-up, almeno un altro medicinale per la IAP è stato aggiunto a selexipag nel 28,4% dei pazienti. Tuttavia, la maggior parte dell'esposizione al trattamento (86,3%) in tutti i 574 pazienti è stata cumulata senza l'aggiunta di un nuovo medicinale per la IAP. Le stime di Kaplan-Meier di sopravvivenza di questi 574 pazienti nello studio GRIPHON e nello studio di estensione a lungo termine a 1, 2, 5 e 7 anni sono state rispettivamente del 92%, 85%, 71% e 63%. La sopravvivenza a 1, 2, 5 e 7 anni per 273 pazienti in WHO FC II al basale dello studio principale è stata rispettivamente del 97%, 91%, 80% e 70% e per i 294 pazienti in WHO FC III al basale è stata rispettivamente dell'88%, 80%, 62% e 56%. Considerando che il trattamento aggiuntivo per la IAP è stato iniziato in una piccola percentuale di pazienti e che non c'è stato un gruppo di controllo nello studio di estensione, il beneficio in termini di sopravvivenza di selexipag non può essere confermato sulla base di questi dati.

Trattamento iniziale in triplice terapia con selexipag, macitentan e tadalafil in pazienti con nuova diagnosi di IAP

In uno studio in doppio cieco, controllato con placebo, un totale di 247 pazienti con nuova diagnosi di IAP è stato randomizzato per valutare l'effetto terapeutico del trattamento iniziale in triplice terapia (selexipag, macitentan e tadalafil) (N = 123) rispetto alla duplice terapia (placebo, macitentan e tadalafil) (N = 124).

L'endpoint primario, la variazione delle resistenze vascolari polmonari (PVR) rispetto al basale alla settimana 26, non mostrava una differenza statisticamente significativa tra i gruppi, mentre mostrava un miglioramento rispetto al basale in entrambi i gruppi di trattamento (riduzione relativa al 54% nel gruppo con triplice terapia iniziale rispetto al 52% nel gruppo con duplice terapia iniziale).

Durante il follow-up mediano di 2 anni, sono deceduti 4 pazienti (3,4%) nel gruppo con triplice terapia e 12 pazienti (9,4%) nel gruppo con duplice terapia.

Popolazione pediatrica

Efficacia e sicurezza ad interim nei pazienti pediatrici con IAP (SALTO)

L'efficacia e la sicurezza in pazienti pediatrici di età compresa tra ≥ 2 e < 18 anni con IAP sono state valutate in modo descrittivo in uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, a gruppi paralleli, di fase 3 (SALTO). Un totale di 138 pazienti è stato randomizzato in rapporto 1:1 a ricevere selexipag (N = 69) o placebo (N = 69) due volte al giorno. Le dosi di selexipag di 100, 150 o 200 microgrammi sono state aumentate a 800, 1 200 o 1 600 microgrammi due volte al giorno in base alla categoria di peso e alla tollerabilità (vedere paragrafo 5.2). L'analisi ad interim è stata eseguita quando 92 pazienti hanno raggiunto le 24 settimane di trattamento.

L'endpoint primario dello studio era il tempo alla prima progressione della malattia confermata dal *Clinical Events Committee* (CEC) fino a 7 giorni dopo l'ultima dose di trattamento dello studio. Gli endpoint secondari ed esplorativi includevano la sicurezza e la tollerabilità, la variazione della 6MWD, della WHO FC e dei dati relativi al proormone N-terminale del peptide natriuretico cerebrale (NT-proBNP), l'ecocardiografia, l'attività fisica e le misurazioni della qualità della vita.

Complessivamente, la durata mediana del trattamento è stata di 50 settimane e circa il 50% dei pazienti ha raggiunto i 12 mesi di trattamento. La maggior parte dei pazienti era affetta da IAP idiopatica (55,8%), era in terapia di associazione (74,6%) ed era in WHO FC II (76,8%). L'età media era di 11,8 anni (range 3-18 anni).

Gli eventi di progressione della malattia confermati dal CEC sono stati segnalati in 16 pazienti (23,2%) nel gruppo selexipag e in 11 (15,9%) nel gruppo placebo.

La natura degli eventi avversi segnalati era coerente con il profilo di sicurezza noto per selexipag (caratterizzato prevalentemente da reazioni avverse simili a quelle associate alla prostaciclina; vedere paragrafo 4.8) e con gli eventi attesi in una popolazione di pazienti affetti da IAP, compresi gli eventi avversi associati alla progressione della malattia. Durante il periodo di titolazione, la reazione avversa di vomito è stata segnalata con una frequenza maggiore (19 [27,5%] nel gruppo selexipag e 5 [7,2%] nel gruppo placebo) rispetto agli adulti (vedere paragrafo 4.8). La progressione della malattia IAP è stato l'evento avverso grave più frequentemente riportato in 8 pazienti (11,6%) del gruppo selexipag rispetto a 4 (5,8%) del gruppo placebo. Il numero totale di decessi per tutte le cause è stato di 7 (10,1%) nel gruppo selexipag e 5 (7,2%) nel gruppo placebo, di cui rispettivamente 5 (7,2%) e 3 (4,3%) si sono verificati durante il trattamento con selexipag e placebo. Tutti i decessi, tranne uno, erano associati alla IAP.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di selexipag e del suo metabolita attivo è stata studiata principalmente in soggetti sani. La farmacocinetica di selexipag e del suo metabolita attivo, sia dopo una dose singola sia dopo una dose multipla, è stata proporzionale alla dose assunta fino a una dose singola di 800 microgrammi e a dosi multiple fino a 1 800 microgrammi due volte al giorno. Dopo una somministrazione di dosi multiple, la condizione di stato stazionario (steady state) di selexipag e del suo metabolita attivo è stata raggiunta entro 3 giorni. Dopo la somministrazione di dosi multiple non è stato registrato alcun accumulo plasmatico, né del composto precursore né del metabolita attivo.

In soggetti sani, la variabilità intersoggettiva dell'esposizione (area sotto la curva lungo un intervallo di dosaggio) allo stato stazionario è stata del 43% per selexipag e del 39% per il metabolita attivo. La variazione intrasoggettiva dell'esposizione è stata del 24% per selexipag e del 19% per il metabolita attivo.

L'esposizione a selexipag e al suo metabolita attivo allo stato stazionario nei pazienti affetti da IAP e nei pazienti sani è stata simile. La farmacocinetica di selexipag e del metabolita attivo nei pazienti affetti da IAP non è stata influenzata dalla severità della malattia e non è cambiata nel tempo.

Assorbimento

Selexipag viene assorbito rapidamente e viene idrolizzato nel suo metabolita attivo dalla carbossilesterasi.

Le concentrazioni plasmatiche massime osservate di selexipag e del suo metabolita attivo dopo la somministrazione orale si raggiungono rispettivamente entro 1-3 h e 3-4 h.

La biodisponibilità assoluta di selexipag nell'uomo è pari a circa il 49%. Questo è molto probabilmente dovuto all'effetto di primo passaggio di selexipag in quanto le concentrazioni plasmatiche del metabolita attivo sono simili dopo la somministrazione della stessa dose per via orale o intravenosa.

In presenza di cibo, l'esposizione a selexipag dopo una singola dose di 400 microgrammi è aumentata del 10% nei soggetti di origine caucasica ed è diminuita del 15% nei soggetti giapponesi, mentre l'esposizione al metabolita attivo è diminuita del 27% (soggetti caucasici) e del 12% (soggetti giapponesi). Più soggetti hanno riportato eventi avversi dopo la somministrazione a stomaco vuoto rispetto che a stomaco pieno.

Distribuzione

Selexipag e il suo metabolita attivo sono per la maggior parte legati alle proteine plasmatiche (circa il 99% in totale e nella stessa misura all'albumina e alla glicoproteina alfa 1 acida). Il volume di distribuzione di selexipag allo stato stazionario è di 11,7 L.

Biotrasformazione

Selexipag è idrolizzato nel suo metabolita attivo dalla carbossilesterasi nel fegato e nell'intestino. Il metabolismo ossidativo, catalizzato principalmente dal CYP2C8 e in minor misura dal CYP3A4, porta alla formazione dei prodotti idrossilati e dealchilati. L'UGT1A3 e l'UGT2B7 sono coinvolti nella glucuronidazione del metabolita attivo. Fatta eccezione per il metabolita attivo, nessuno dei metaboliti circolanti nel plasma umano supera il 3% del totale dei composti metabolici farmaco-correlati. Sia nei soggetti sani che nei pazienti affetti da IAP, dopo somministrazione orale, l'esposizione al metabolita attivo allo stato stazionario è di circa 3-4 volte superiore rispetto al composto precursore.

Eliminazione

L'eliminazione di selexipag avviene prevalentemente tramite il metabolismo con un'emivita terminale media di 0,8-2,5 ore. Il metabolita attivo ha un'emivita di 6,2-13,5 ore. La clearance corporea totale di selexipag è di 17,9 L/h. L'escrezione nei soggetti sani è risultata completa 5 giorni dopo la somministrazione e si è verificata principalmente attraverso le feci (per un 93% della dose somministrata) rispetto al 12% escreto nelle urine.

Popolazioni speciali

Non è stato osservato alcun effetto clinicamente rilevante, in base a età, sesso o peso corporeo, sulla farmacocinetica di selexipag e del suo metabolita attivo in soggetti sani o in pazienti affetti da IAP.

Popolazione pediatrica

La farmacocinetica di selexipag nei pazienti pediatrici di età ≥ 2 e < 18 anni con IAP è stata studiata nello studio di fase 2 in aperto, a braccio singolo (AC-065A203 [N = 62]) e in SALTO [N = 36] [vedere paragrafo 5.1]).

Ai pazienti pediatrici è stato somministrato selexipag alla dose iniziale di 100 microgrammi due volte al giorno (peso corporeo ≥ 9 kg e < 25 kg), 150 microgrammi due volte al giorno (peso corporeo ≥ 25 kg e < 50 kg) e 200 microgrammi due volte al giorno (peso corporeo ≥ 50 kg). La dose è stata aumentata fino alla più alta dose tollerata individualmente fino a un massimo di 800 microgrammi due

volte al giorno (peso corporeo ≥ 9 kg e < 25 kg), 1 200 microgrammi due volte al giorno (peso corporeo ≥ 25 kg e < 50 kg) e 1 600 microgrammi due volte al giorno (peso corporeo ≥ 50 kg). Il regime di dosaggio applicato, adattato al peso corporeo, ha determinato un'esposizione combinata di selexipag e del suo metabolita attivo paragonabile a quella osservata nei pazienti adulti.

Compromissione renale

Nei soggetti con compromissione renale severa ($\text{eGFR} < 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) è stato osservato un aumento da 1,4 a 1,7 volte nell'esposizione (concentrazione plasmatica massima e area sotto la curva della concentrazione plasmatica nel tempo) a selexipag e al suo metabolita attivo.

Compromissione epatica

Rispetto ai pazienti sani, l'esposizione a selexipag è aumentata di 2 e 4 volte rispettivamente nei soggetti con compromissione epatica lieve (Classe A Child-Pugh) o moderata (Classe B Child-Pugh). L'esposizione al metabolita attivo è rimasta pressoché invariata nei soggetti con compromissione epatica lieve ed è raddoppiata nei soggetti con compromissione epatica moderata. Solo due soggetti con compromissione epatica severa (Classe C Child-Pugh) sono stati sottoposti a una terapia con selexipag. L'esposizione a selexipag e al suo metabolita attivo in questi due soggetti è stata simile a quella dei soggetti con compromissione epatica moderata (Classe B Child-Pugh).

In base ai modelli e alle simulazioni provenienti da uno studio su soggetti con compromissione epatica, l'esposizione a selexipag allo stato stazionario in soggetti con compromissione epatica moderata (Classe B Child-Pugh) dopo un regime di somministrazione della dose di una volta al giorno dovrebbe essere circa 2 volte superiore rispetto a quella nei soggetti sani durante un regime di somministrazione della dose di due volte al giorno. L'esposizione al metabolita attivo allo stato stazionario in questi pazienti durante un regime di somministrazione di una volta al giorno dovrebbe essere simile a quella in soggetti sani durante un regime di somministrazione di due volte al giorno. I soggetti con compromissione epatica severa (Classe C Child-Pugh) hanno mostrato un'esposizione prevista, allo stato stazionario, identica a quella dei soggetti con compromissione epatica moderata durante un regime di una sola somministrazione al giorno.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In studi di tossicità a dosi ripetute condotti su roditori, una decisa diminuzione della pressione sanguigna derivante da una eccessiva attività farmacologica ha generato segni clinici transitori e una riduzione del consumo di alimenti nonché una riduzione dell'accrescimento corporeo. In cani adulti e giovani, intestino e ossa / midollo osseo sono stati identificati come gli organi bersaglio principali dopo il trattamento con selexipag. Nei cani giovani è stato osservato un ritardo nella chiusura della cartilagine di accrescimento femorale e/o tibiale. Non è stato stabilito un livello NOAEL (No Observed Adverse Effect Level). Nei cani giovani è stata sporadicamente osservata una intussuscezione dovuta a effetti correlati alla prostaciclina sulla motilità intestinale. I margini di sicurezza adattati in base alla potenza del metabolita attivo sul recettore IP sono stati 2 volte superiori (in base all'esposizione totale) rispetto all'esposizione terapeutica umana. Questi risultati non si sono verificati negli studi di tossicità sui topi o sui ratti. A causa della sensibilità specie-specifica del cane a sviluppare intussuscezione, questo risultato non è considerato rilevante per l'uomo adulto.

Una maggiore ossificazione del tessuto osseo e relativi cambiamenti nel midollo osseo rilevati negli studi sui cani sono considerati una conseguenza dell'attivazione dei recettori EP_4 nei cani. Poiché i recettori umani EP_4 non sono attivati da selexipag o dal suo metabolita attivo, questo effetto è specie-specifico e, pertanto, non è rilevante per l'uomo.

In base all'evidenza totale degli studi di genotossicità condotti, selexipag e il suo metabolita attivo non risultano genotossici.

Negli studi di cancerogenicità della durata di due anni, selexipag ha provocato un aumento dell'incidenza di adenomi tiroidei nei topi e di adenomi a cellule di Leydig nei ratti. I meccanismi sono specifici dei roditori. La tortuosità delle arteriole della retina è stata notata dopo 2 anni di trattamento

solo nei ratti. Meccanicamente, l'effetto è ritenuto indotto dalla prolungata vasodilatazione e dalle successive modifiche dell'emodinamica oculare. Ulteriori risultati istopatologici di selexipag sono stati osservati soltanto a esposizioni sufficientemente superiori a alla massima esposizione umana, indicando una limitata rilevanza per l'uomo.

In uno studio sulla fertilità realizzato nei ratti, è stato osservato un prolungamento dei cicli estrali, con conseguente aumento dei giorni necessari per la copulazione, ad esposizioni 173 volte superiori rispetto a quelle terapeutiche (in base alle esposizioni totali), con il livello senza effetti osservabili (NOEL No-Observed-Effect-Level) di 30 volte superiore rispetto alle esposizioni terapeutiche. Per il resto, i parametri relativi alla fertilità non sono stati influenzati.

Selexipag non è risultato teratogenico in ratti e conigli (margini di esposizione superiori all'esposizione terapeutica di 13 volte per selexipag e di 43 volte per il metabolita attivo all'esposizione terapeutica, in base all'esposizione totale). I margini di sicurezza per i potenziali effetti sulla riproduzione mediati dal recettore IP sono stati di 20 per la fertilità e di 5 e 1 (in base all'esposizione della frazione libera di selexipag) per lo sviluppo embrio-fetale rispettivamente nei ratti e conigli, quando adattati per le differenze nella potenza recettoriale. Nello studio di sviluppo pre- e post-natale nel ratto, selexipag non ha indotto alcun effetto sulla funzione gestazionale e riproduttiva della progenie.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Mannitolo (E421)

Amido di mais

Idrossipropilcellulosa a bassa sostituzione

Idrossipropilcellulosa

Magnesio stearato

Rivestimento

Uptravi 100 microgrammi compressa rivestita con film

Ipromellosa (E464)

Glicole propilenico (E1520)

Biossido di titanio (E171)

Ossido di ferro giallo (E172)

Ossido di ferro nero (E172)

Cera di carnauba

Talco

Uptravi 200 microgrammi compresse rivestite con film:

Ipromellosa (E464)

Glicole propilenico (E1520)

Biossido di titanio (E171)

Ossido di ferro giallo (E172)

Cera di carnauba

Uptravi 400 microgrammi compresse rivestite con film:

Ipromellosa (E464)

Glicole propilenico (E1520)

Biossido di titanio (E171)

Ossido di ferro rosso (E172)

Cera di carnauba

Uptravi 600 microgrammi compresse rivestite con film:

Ipromellosa (E464)

Glicole propilenico (E1520)
Biossido di titanio (E171)
Ossido di ferro rosso (E172)
Ossido di ferro nero (E172)
Cera di carnauba

Uptravi 800 microgrammi compresse rivestite con film:

Ipromellosa (E464)
Glicole propilenico (E1520)
Biossido di titanio (E171)
Ossido di ferro giallo (E172)
Ossido di ferro nero (E172)
Cera di carnauba

Uptravi 1 000 microgrammi compresse rivestite con film:

Ipromellosa (E464)
Glicole propilenico (E1520)
Biossido di titanio (E171)
Ossido di ferro rosso (E172)
Ossido di ferro giallo (E172)
Cera di carnauba

Uptravi 1 200 microgrammi compresse rivestite con film:

Ipromellosa (E464)
Glicole propilenico (E1520)
Biossido di titanio (E171)
Ossido di ferro nero (E172)
Ossido di ferro rosso (E172)
Cera di carnauba

Uptravi 1 400 microgrammi compresse rivestite con film:

Ipromellosa (E464)
Glicole propilenico (E1520)
Biossido di titanio (E171)
Ossido di ferro giallo (E172)
Cera di carnauba

Uptravi 1 600 microgrammi compresse rivestite con film:

Ipromellosa (E464)
Glicole propilenico (E1520)
Biossido di titanio (E171)
Ossido di ferro nero (E172)
Ossido di ferro rosso (E172)
Ossido di ferro giallo (E172)
Cera di carnauba

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Blister: 4 anni.

Flacone non aperto: 2 anni. Dopo la prima apertura del flacone: 5 mesi o fino alla data di scadenza (quello che si verifica per primo).

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Uptravi 100 microgrammi compresse rivestite con film

Flacone in polietilene ad alta densità (HDPE) con chiusura twist-off a prova di bambino, contenente una capsula di silice essiccante da 1 g nel tappo, e sigillo termosaldato.

Confezioni da 60 compresse rivestite con film (flaconi).

Confezioni da 140 compresse rivestite con film (confezione per la titolazione, flaconi).

Uptravi 200 microgrammi compresse rivestite con film

Blister in poliammide / alluminio / HDPE / PE con un agente essiccante incorporato / blister HDPE sigillato con una pellicola di alluminio.

Ciascun blister contiene 10 compresse rivestite con film.

Uptravi 200 microgrammi compresse rivestite con film

Confezioni contenenti 10 o 60 compresse rivestite con film (1 o 6 blister).

Confezioni contenenti 60 o 140 compresse rivestite con film (confezione per la titolazione, 6 o 14 blister).

Uptravi 400 microgrammi, 600 microgrammi, 800 microgrammi, 1 000 microgrammi, 1 200 microgrammi, 1 400 microgrammi, e 1 600 microgrammi compresse rivestite con film

Blister in poliammide / alluminio / HDPE / PE con un agente essiccante incorporato / HDPE sigillato con una pellicola di alluminio.

Ciascun blister contiene 10 compresse rivestite con film.

Confezioni da 60 compresse rivestite con film (6 blister).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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 DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 12 maggio 2016

Data del rinnovo più recente: 14 dicembre 2020

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali <https://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgio

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere Allegato I: Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione Europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia Europea per i Medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Prima della commercializzazione di Uptravi in ciascuno Stato Membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve concordare con l'Autorità Nazionale Competente il contenuto ed il formato del Sistema Controllato di Accesso al farmaco.

Il Sistema Controllato di Accesso al farmaco ha lo scopo di facilitare l'identificazione dei prescrittori, al fine di garantire loro le adeguate informazioni relative all'uso sicuro ed efficace di Uptravi, e di fornire gli strumenti di minimizzazione del rischio, soprattutto per quanto concerne il potenziale rischio di errore terapeutico. Il Sistema Controllato di Accesso deve includere tre principi fondamentali che saranno recepiti all'interno del sistema di ogni Stato Membro. Questi sono:

- Creazione ed aggiornamento di una lista con tutti i prescrittori di Uptravi;

- Distribuzione dei kit a tutti i prescrittori individuati al fine di minimizzare soprattutto il potenziale rischio di errore terapeutico;
- Controllo della ricezione dei kit da parte dei prescrittori.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve assicurare che, in ogni Stato Membro, dove Uptravi è commercializzato, tutti gli operatori sanitari che intendano prescrivere e/o dispensare Uptravi siano provvisti del Kit di Prescrizione che contenga il seguente materiale:

- Il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di Uptravi;
- Lettera di presentazione agli operatori sanitari;
- Guida(e) alla titolazione per gli operatori sanitari su una tessera plastificata formato A4;
- Guida(e) alla titolazione per il paziente;
- Foglio illustrativo per il paziente.

La lettera di presentazione agli operatori sanitari deve evidenziare che lo scopo del materiale informativo è di ridurre il rischio di errore terapeutico dovuto alla disponibilità di molteplici compresse e dosi diverse, e deve fornire una lista dei contenuti del Kit di Prescrizione.

Le guide all'aumento graduale della dose (titolazione) per gli operatori sanitari su tessera plastificata formato A4 relative alle dosi iniziali di selexipag di 100 microgrammi e 200 microgrammi sono finalizzate a ridurre il rischio di errore terapeutico dovuto alla titolazione di Uptravi nella fase iniziale di trattamento e deve contenere i seguenti elementi fondamentali:

- Concetto di dose e titolazione;
- Passaggio alla dose di mantenimento (fase di titolazione);
- Attesa e gestione delle reazioni avverse durante la fase di titolazione;
- Incoraggiamento e guida per gli operatori sanitari per comunicare chiaramente con il paziente durante la prima visita, così come ad assumere la responsabilità di contattare il paziente durante la fase di titolazione, facilitandola comunicazione tra operatore sanitario e paziente (necessità del contatto e programmazione di una serie di contatti telefonici)

Sono disponibili guide alla titolazione per il paziente relative alle dosi iniziali di selexipag di 100 microgrammi e 200 microgrammi. La guida alla titolazione per il paziente, utilizzata dagli operatori sanitari durante gli incontri con il paziente, deve contenere i seguenti elementi fondamentali:

- Una versione facilmente comprensibile ai pazienti della guida alla titolazione per gli operatori sanitari su tessera plastificata formato A4;
- Un diario che faciliti l'utilizzo di Uptravi e serva da promemoria per il paziente (es. contatti del medico) e registro per annotare le compresse prese;
- Informazioni riguardo l'uso sicuro ed efficace di Uptravi in un linguaggio facilmente comprensibile ai pazienti.

La guida alla titolazione per il paziente corrispondente alla dose iniziale del paziente di 100 microgrammi o 200 microgrammi unitamente al Foglio Illustrativo Paziente dovranno essere forniti al paziente al termine della loro presentazione. I pazienti riceveranno una guida alla titolazione e Foglio Illustrativo anche nelle confezioni di titolazione di Uptravi.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**IMBALLAGGIO ESTERNO - CONFEZIONE PER LA TITOLAZIONE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Uptravi 100 microgrammi compresse rivestite con film
selexipag

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 100 microgrammi di selexipag.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Compressa rivestita con film

Confezione per la titolazione
140 compresse rivestite con film

5. METODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Non spezzare o frantumare.
Leggere il foglio illustrativo e la guida alla titolazione prima dell'uso.
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.
Utilizzare entro 5 mesi dalla prima apertura.

Data di apertura:

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/15/1083/013

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Uptravi 100 microgrammi

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**IMBALLAGGIO ESTERNO****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Uptravi 100 microgrammi compresse rivestite con film
selexipag

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO(I)**

Ogni compressa rivestita con film contiene 100 microgrammi di selexipag.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Compressa rivestita con film

60 compresse rivestite con film

5. METODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Non spezzare o frantumare.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.
Utilizzare entro 5 mesi dalla prima apertura.

Data di apertura:

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/15/1083/012

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Uptravi 100 microgrammi

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**ETICHETTA DEL FLACONE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Uptravi 100 microgrammi compresse rivestite con film
selexipag

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 100 microgrammi di selexipag.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Compressa rivestita con film

60 compresse rivestite con film

140 compresse rivestite con film

5. METODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Non spezzare o frantumare.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.
Utilizzare entro 5 mesi dalla prima apertura.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**IMBALLAGGIO ESTERNO - CONFEZIONE PER LA TITOLAZIONE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Uptravi 200 microgrammi compresse rivestite con film
selexipag

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 200 microgrammi di selexipag.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Compressa rivestita con film

Confezione per la titolazione

60 compresse rivestite con film

140 compresse rivestite con film

5. METODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Non spezzare o frantumare.

Leggere il foglio illustrativo e la guida alla titolazione prima dell'uso.

Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Uptravi 200 microgrammi

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

IMBALLAGGIO ESTERNO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Uptravi 200 microgrammi compresse rivestite con film
Uptravi 400 microgrammi compresse rivestite con film
Uptravi 600 microgrammi compresse rivestite con film
Uptravi 800 microgrammi compresse rivestite con film
Uptravi 1 000 microgrammi compresse rivestite con film
Uptravi 1 200 microgrammi compresse rivestite con film
Uptravi 1 400 microgrammi compresse rivestite con film
Uptravi 1 600 microgrammi compresse rivestite con film
selexipag

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 200 microgrammi di selexipag.
Ogni compressa rivestita con film contiene 400 microgrammi di selexipag.
Ogni compressa rivestita con film contiene 600 microgrammi di selexipag.
Ogni compressa rivestita con film contiene 800 microgrammi di selexipag.
Ogni compressa rivestita con film contiene 1 000 microgrammi di selexipag.
Ogni compressa rivestita con film contiene 1 200 microgrammi di selexipag.
Ogni compressa rivestita con film contiene 1 400 microgrammi di selexipag.
Ogni compressa rivestita con film contiene 1 600 microgrammi di selexipag.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compressa rivestita con film

10 compresse rivestite con film

60 compresse rivestite con film

5. METODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Non spezzare o frantumare.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Uptravi 200 microgrammi
Uptravi 400 microgrammi
Uptravi 600 microgrammi
Uptravi 800 microgrammi
Uptravi 1 000 microgrammi
Uptravi 1 200 microgrammi
Uptravi 1 400 microgrammi
Uptravi 1 600 microgrammi

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI
--

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O SULLE STRISCE

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Uptravi 200 microgrammi compresse
Uptravi 400 microgrammi compresse
Uptravi 600 microgrammi compresse
Uptravi 800 microgrammi compresse
Uptravi 1 000 microgrammi compresse
Uptravi 1 200 microgrammi compresse
Uptravi 1 400 microgrammi compresse
Uptravi 1 600 microgrammi compresse
selexipag

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Janssen-Cilag Int

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Uptravi 100 microgrammi compresse rivestite con film
Uptravi 200 microgrammi compresse rivestite con film
Uptravi 400 microgrammi compresse rivestite con film
Uptravi 600 microgrammi compresse rivestite con film
Uptravi 800 microgrammi compresse rivestite con film
Uptravi 1 000 microgrammi compresse rivestite con film
Uptravi 1 200 microgrammi compresse rivestite con film
Uptravi 1 400 microgrammi compresse rivestite con film
Uptravi 1 600 microgrammi compresse rivestite con film
selexipag

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere (vedere paragrafo 4).

Contenuto di questo foglio

1. Che cos'è Uptravi e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Uptravi
3. Come prendere Uptravi
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Uptravi
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è Uptravi e a cosa serve

Uptravi è un medicinale che contiene il principio attivo selexipag. Agisce sui vasi sanguigni in maniera simile alla sostanza naturale prostaciclina, provocandone il rilassamento e l'allargamento.

Uptravi viene utilizzato per il trattamento a lungo termine dell'ipertensione arteriosa polmonare (IAP) nel paziente adulto controllato in maniera insufficiente con altri tipi di medicine per la IAP conosciuti come gli antagonisti dei recettori dell'endotelina e gli inibitori della fosfodiesterasi di tipo 5. Uptravi può essere usato da solo se il paziente non può assumere questi medicinali.

La IAP è caratterizzata da una pressione elevata nei vasi sanguigni che trasportano il sangue dal cuore ai polmoni (le arterie polmonari). Nei soggetti affetti da IAP queste arterie si restringono e quindi il cuore fa più fatica a pompare il sangue al loro interno. Ciò comporta una sensazione di stanchezza, capogiri, difficoltà a respirare o altri sintomi.

Agendo in modo simile alla sostanza naturale prostaciclina, questo medicinale allarga le arterie polmonari e ne riduce l'irrigidimento, rendendo più facile il pompaggio del sangue da parte del cuore all'interno delle arterie polmonari. Uptravi riduce la pressione nelle arterie polmonari, allevia i sintomi della IAP e rallenta la progressione della malattia.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Uptravi

Non prenda Uptravi:

- se è allergico a selexipag o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- se soffre di problemi cardiaci come:
 - insufficiente afflusso di sangue al cuore (grave malattia coronarica o angina instabile); i sintomi possono comprendere dolore toracico
 - un attacco di cuore negli ultimi 6 mesi
 - insufficienza cardiaca (scompenso cardiaco) che non è tenuta sotto stretta sorveglianza medica
 - frequenza cardiaca fortemente irregolare
 - un difetto a carico delle valvole cardiache (presente alla nascita o acquisito) che provoca un lavoro cardiaco inadeguato (non causato dall'ipertensione polmonare)
- se ha avuto un ictus negli ultimi 3 mesi, o qualsiasi altro evento che ha ridotto l'apporto di ossigeno al cervello (per esempio, attacco ischemico transitorio).
- se sta assumendo gemfibrozil (medicinale usato per abbassare il livello di grassi [lipidi] nel sangue)

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico esperto di IAP o all'infermiere prima di assumere Uptravi se:

- sta assumendo medicinali per una pressione sanguigna elevata
- ha una pressione sanguigna bassa, associata a sintomi quali capogiro
- ha sofferto di recente di una perdita significativa di sangue o una perdita di fluidi così come accade per una grave diarrea o vomito
- ha problemi alla ghiandola tiroidea
- ha gravi problemi ai reni o si sta sottoponendo a dialisi
- ha o ha avuto gravi problemi con il funzionamento corretto del fegato

Se osserva uno di questi segni oppure un cambiamento della sua condizione, **lo dica immediatamente al medico.**

Bambini e adolescenti

Non dare questo medicinale ai bambini sotto i 18 anni di età.

Pazienti anziani

Vi è un'esperienza limitata con Uptravi in pazienti con età superiore a 75 anni. Uptravi deve essere utilizzato con cautela in questo gruppo di pazienti.

Altri medicinali e Uptravi

Informi il medico se sta prendendo, ha recentemente preso o potrebbe prendere qualsiasi altro medicinale.

L'assunzione di altri medicinali può modificare il modo in cui agisce Uptravi.

Informi il medico o l'infermiere se sta assumendo uno dei seguenti medicinali:

- Gemfibrozil (medicinale usato per abbassare il livello di grassi [lipidi] nel sangue)
- Clopidogrel (medicinale usato per inibire la formazione di coaguli nella malattia delle arterie coronarie)
- Deferasirox (medicinale utilizzato per rimuovere il ferro dalla circolazione sanguigna)
- Teriflunomide (medicinale utilizzato per trattare le forme recidivanti-remittenti di sclerosi multipla)

- Carbamazepina (medicinale utilizzato per trattare alcune forme di epilessia, nevralgia o per aiutare il controllo dei disturbi gravi dell'umore quando altri medicinali non funzionano)
- Fenitoina (medicinale usato per l'epilessia)
- Acido valproico (medicinale usato per l'epilessia)
- Probenecid (medicinale usato per la gotta)
- Fluconazolo, rifampicina o rifapentina (antibiotici impiegati per la cura delle infezioni)

Gravidanza e allattamento

L'uso di Uptravi non è raccomandato durante gravidanza e allattamento. Se lei è una donna in età fertile, durante il trattamento con Uptravi deve utilizzare un metodo di contraccezione efficace. Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico prima di prendere questo medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Uptravi può causare effetti indesiderati come mal di testa e abbassamento della pressione del sangue (vedere paragrafo 4) che potrebbero influenzare la capacità di guidare; inoltre anche i sintomi della sua malattia possono renderla meno idonea alla guida.

3. Come prendere Uptravi

Uptravi può essere prescritto solo da un medico con esperienza nel trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare. Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi o domande consulti il medico.

Informi il medico qualora insorgano effetti indesiderati, perché potrebbe raccomandarle una modifica della dose di Uptravi.

Informi il medico se ha problemi di cattivo funzionamento del fegato o se sta assumendo altri medicinali, perché potrebbe raccomandarle di assumere una dose inferiore di Uptravi due volte al giorno o di assumerlo solo una volta al giorno.

Se ha problemi di vista o presenta qualsiasi tipo di cecità, si faccia sempre aiutare da un'altra persona durante l'assunzione di Uptravi nel periodo di titolazione (processo di aumento graduale della dose).

Come trovare la dose giusta per lei

Se il medico prescrive le compresse da 200 microgrammi

All'inizio del trattamento, la maggior parte dei pazienti prenderà **una compressa da 200 microgrammi al mattino e un'altra compressa da 200 microgrammi la sera, a una distanza di circa 12 ore**. Si raccomanda di iniziare il trattamento la sera. Il medico la istruirà su come aumentare gradualmente la dose. Questa procedura è chiamata titolazione e permette all'organismo di adattarsi al nuovo medicinale. L'obiettivo della titolazione è quello di raggiungere la dose più appropriata, cioè la più alta dose da lei tollerata, che può raggiungere la dose massima di 1 600 microgrammi al mattino e alla sera.

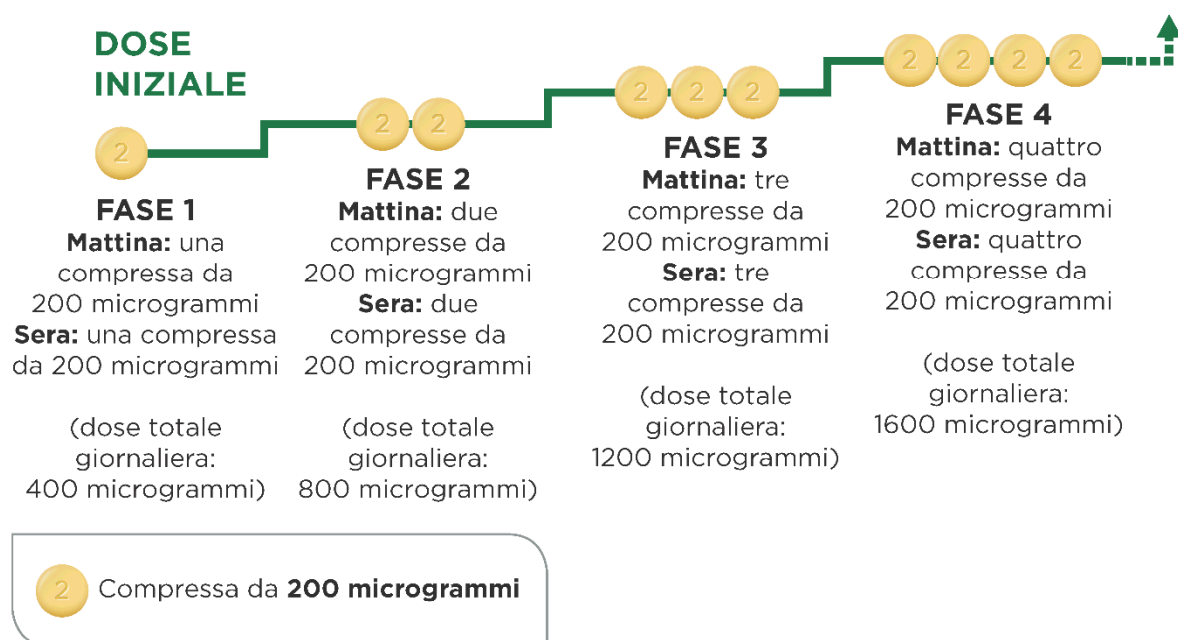
La prima confezione di compresse che riceverà conterrà le compresse di colore giallo chiaro da 200 microgrammi.

Il medico le dirà di aumentare la dose in fasi successive, solitamente ogni settimana, ma l'intervallo tra gli aumenti della dose potrebbe essere maggiore.

Ad ogni aumento, dovrà aggiungere una compressa da 200 microgrammi alla dose del mattino e un'altra compressa da 200 microgrammi alla dose della sera. **Si raccomanda di assumere la prima**

dose incrementata la sera. Il diagramma sottostante mostra il numero di compresse da assumere **ogni mattina e ogni sera** per le prime 4 fasi.

Ogni fase di dosaggio dura circa 1 settimana

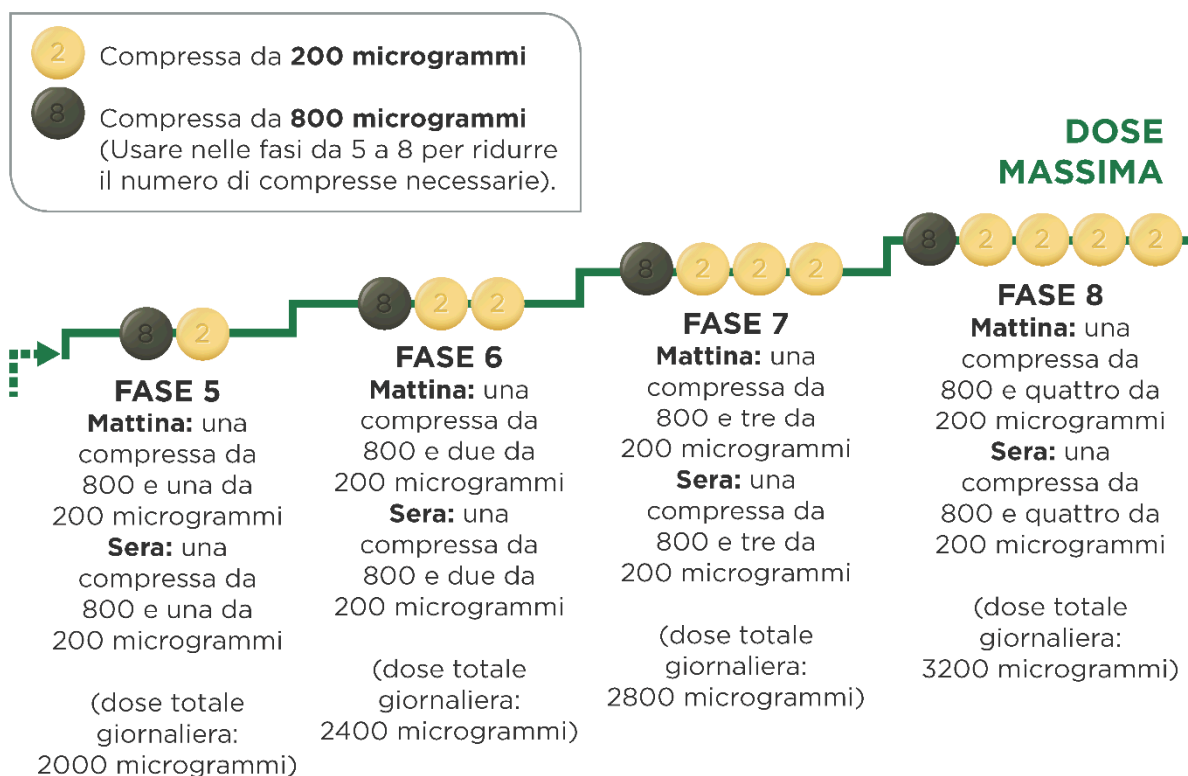


Se il medico le dice di aumentare la dose ulteriormente, aggiungerà una compressa da 200 microgrammi alla dose del mattino e una compressa da 200 microgrammi alla dose della sera a ogni nuova fase. Si raccomanda di assumere la prima dose incrementata la sera.

Se il medico le dà istruzioni per aumentare ulteriormente la dose e passare alla fase 5, ciò può essere fatto assumendo al mattino una compressa verde da 800 microgrammi e una compressa giallo chiaro da 200 microgrammi, e la sera una compressa da 800 microgrammi e una compressa da 200 microgrammi.

La dose massima di Upravi è di 1 600 microgrammi il mattino e 1 600 microgrammi la sera. Tuttavia, non tutti i pazienti raggiungeranno questa dose, perché pazienti diversi possono avere bisogno di dosi diverse.

Il diagramma sottostante mostra il numero di compresse da prendere **ogni mattina e ogni sera** ad ogni fase partendo dalla fase 5.



Se il medico prescrive le compresse da 100 microgrammi

Se il suo fegato non funziona correttamente o lei sta assumendo determinati medicinali, il medico potrebbe prescrivere le compresse da 100 microgrammi come dose iniziale.

All'inizio del trattamento, prenderà **una compressa da 100 microgrammi al mattino e un'altra compressa da 100 microgrammi la sera, a una distanza di circa 12 ore**. Si raccomanda di iniziare il trattamento la sera. Il medico la istruirà su come aumentare gradualmente la dose. Questa procedura è chiamata titolazione e permette all'organismo di adattarsi al nuovo medicinale. L'obiettivo della titolazione è quello di raggiungere la dose più appropriata, cioè la più alta dose da lei tollerata, che può raggiungere la dose massima di 800 microgrammi al mattino e alla sera.

Il medico le dirà di aumentare la dose in fasi successive, solitamente ogni settimana, ma l'intervallo tra gli aumenti della dose potrebbe essere maggiore.

A ogni aumento, dovrà aggiungere una compressa da 100 microgrammi alla dose del mattino e un'altra compressa da 100 microgrammi alla dose della sera. **Si raccomanda di assumere la prima dose incrementata la sera.** Consultare la Guida alla titolazione per il paziente inclusa nella confezione per la titolazione per istruzioni su come aumentare la dose.

Informi il medico se interrompe o potrebbe interrompere l'assunzione di eventuali medicinali, poiché potrebbe essere necessario modificare la dose di selexipag.

Se il medico le dice di aumentare la dose ulteriormente, aggiungerà una compressa da 100 microgrammi alla dose del mattino e una compressa da 100 microgrammi alla dose della sera a ogni nuova fase. Si raccomanda di assumere la prima dose incrementata la sera.

Se il medico le dà istruzioni per aumentare ulteriormente la dose oltre i 400 microgrammi, ciò potrà essere fatto assumendo al mattino una compressa rossa da 400 microgrammi e una compressa giallo chiaro da 100 microgrammi e la sera una compressa da 400 microgrammi e una compressa da

100 microgrammi. Consultare la guida alla titolazione per il paziente inclusa nella confezione per la titolazione per istruzioni su come aumentare la dose.

Quando si effettua la titolazione con le compresse da 100 microgrammi, la dose massima di Uptravi è di 800 microgrammi il mattino e 800 microgrammi la sera. Tuttavia, non tutti i pazienti raggiungeranno questa dose, perché pazienti diversi richiedono dosi diverse.

Uso della guida alla titolazione durante l'aumento graduale della dose

Riceverà la confezione per la titolazione che contiene una guida alla titolazione e un foglio illustrativo per il paziente. La guida alla titolazione fornisce informazioni sul processo di titolazione e consente di registrare il numero di compresse che lei assume ogni giorno.

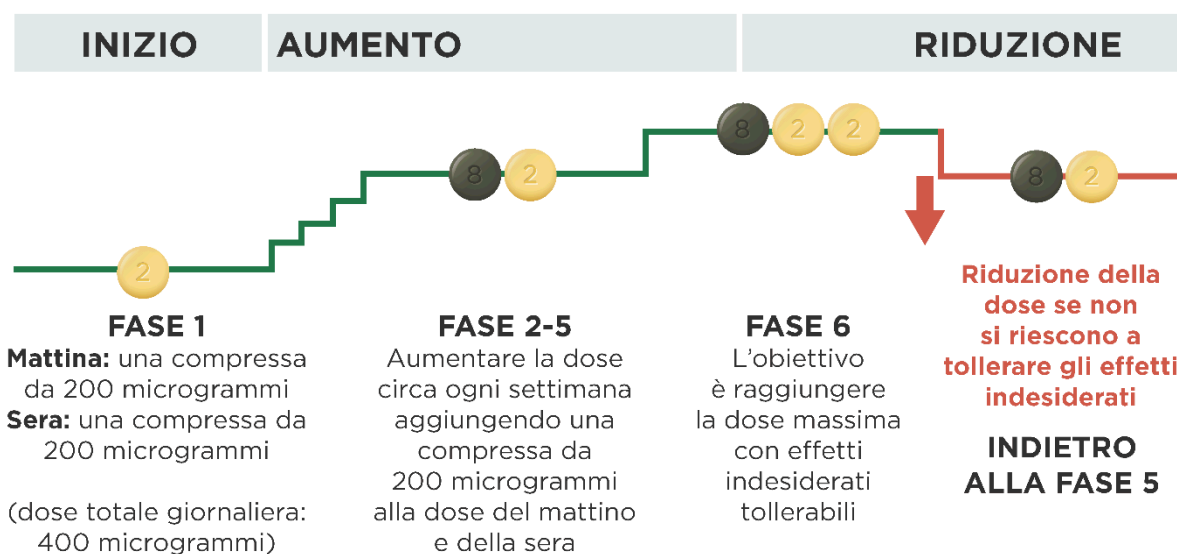
Si ricordi di registrare il numero di compresse che prende ogni giorno nel diario di titolazione. Le fasi di titolazione durano solitamente circa 1 settimana. Se il medico le indica di prolungare ogni fase di titolazione per un intervallo superiore a 1 settimana, sono disponibili alcune pagine aggiuntive del diario per consentirle di mantenerne traccia. **Si ricordi di parlare regolarmente con il medico esperto di IAP o l'infermiere durante la titolazione.**

Diminuzione a una dose inferiore a causa degli effetti indesiderati

Durante la titolazione potrebbe notare l'insorgenza di effetti indesiderati come mal di testa, diarrea, sensazione di malessere (nausea), vomito, dolore alla mandibola, dolore muscolare, dolore alle gambe, dolore alle articolazioni o rossore al viso (vedere paragrafo 4). Se tollera difficilmente questi effetti indesiderati, consulti il medico in merito a come gestirli o trattarli. Sono disponibili diversi trattamenti che possono aiutarla a alleviare gli effetti indesiderati. Ad esempio, antidolorifici come il paracetamolo possono essere utili nel trattare il dolore e il mal di testa.

Se tali effetti indesiderati non possono essere trattati o non migliorano gradualmente alla dose che sta assumendo, il medico può aggiustare la dose eliminando una compressa di colore giallo chiaro dalla somministrazione del mattino e una compressa di colore giallo chiaro dalla somministrazione della sera. Il diagramma sottostante mostra le fasi per diminuire la dose. Proceda come mostrato in figura, solo se indicato dal medico.

Titolazione con le compresse da 200 microgrammi



In caso di titolazione con le compresse da 100 microgrammi, consultare la guida alla titolazione per il paziente inclusa nella confezione per la titolazione per istruzioni sulla riduzione.

Se dopo la diminuzione della dose gli effetti indesiderati risultano gestibili, il medico può decidere di non modificare ulteriormente la dose. Per maggiori informazioni, vedere il paragrafo sottostante “Dose di mantenimento”.

Dose di mantenimento

La dose massima tollerata durante la titolazione diventerà la sua dose di mantenimento. La dose di mantenimento è la dose che deve continuare ad assumere con regolarità.

Il medico le prescriverà la(e) compressa(e) con il dosaggio adatto alla sua dose di mantenimento.

Questo potrebbe permetterle di assumere una sola compressa il mattino e una sola la sera, invece di assumere più compresse contemporaneamente.

Per una descrizione completa delle compresse di Uptravi, in cui vengono specificati i colori e il contrassegno, consultare il paragrafo 6 di questo foglio.

Nel tempo il medico può decidere di aggiustare la dose di mantenimento se necessario.

Se, in qualsiasi momento, dopo l'assunzione della stessa dose per lungo tempo, si verificano effetti indesiderati che non riesce a tollerare oppure effetti indesiderati che influenzano le normali attività giornaliere, contatti il medico perché potrebbe essere necessario ridurre la dose. Il medico potrebbe quindi prescrivere una dose inferiore. Si ricordi di smaltire correttamente le compresse non utilizzate (vedere paragrafo 5).

Assuma Uptravi una volta al mattino e una volta la sera, a una distanza di circa 12 ore.

Assuma le compresse durante i pasti perché potrebbe tollerare meglio il medicinale. Il rivestimento della compressa fornisce una protezione. Deglutisca la compressa intera con un bicchiere d'acqua. Non spezzi o frantumi le compresse.

Se prende più Uptravi di quanto deve

Se ha preso più compresse di quante le era stato detto di prendere, chiedi consiglio al medico.

Se dimentica di prendere Uptravi

Se dimentica di prendere Uptravi, prenda una dose non appena si ricorda e poi assuma le compresse agli orari abituali. Se si sta avvicinando l'ora in cui deve assumere la dose successiva (entro 6 ore prima di assumere la dose normalmente prevista), non assuma la dose dimenticata e continui ad assumere il medicinale all'ora stabilita. Non prenda una dose doppia per compensare quella dimenticata.

Se interrompe il trattamento con Uptravi

Un'interruzione improvvisa del trattamento con Uptravi potrebbe portare a un peggioramento dei sintomi. Non interrompa il trattamento con Uptravi a meno che non sia stato concordato con il medico. Il medico le potrebbe indicare di ridurre gradualmente la dose prima di interrompere il trattamento completamente.

Se, per qualsiasi motivo, interrompe l'assunzione di Uptravi per più di 3 giorni consecutivi (ad es. se non assume la dose per 3 mattine e 3 sere consecutive o 6 dosi consecutive o più), **contatti immediatamente il medico poiché potrebbe essere necessario modificare la dose per evitare gli effetti indesiderati.** Il medico potrebbe decidere di ricominciare il trattamento a una dose inferiore, aumentando gradualmente fino a raggiungere la dose di mantenimento precedente.

Se ha qualsiasi altra domanda sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i farmaci, questo medicinale può avere effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino. Potrebbe notare alcuni effetti indesiderati non solo durante il periodo di titolazione, quando viene aumentata la dose, ma anche dopo l'assunzione della stessa dose per lunghi periodi di tempo.

Se manifesta gonfiore al viso, alle labbra, alla bocca, alla lingua o alla gola, che potrebbero causare difficoltà nel deglutire o nel respirare (angioedema), deve contattare immediatamente il medico.

Se si manifesta uno qualsiasi di questi effetti indesiderati: mal di testa, diarrea, nausea, vomito, dolore alla mandibola, dolore muscolare, dolore alle gambe, dolore alle articolazioni o rossore in viso, che non riesce a tollerare o che non può essere trattato, contatti il suo medico perché la dose che sta assumendo potrebbe essere troppo elevata per lei e potrebbe essere necessario ridurla.

Effetti indesiderati molto comuni (possono colpire più di 1 persona su 10)

- Mal di testa
- Rossore in viso
- Nausea e vomito
- Diarrea
- Dolore alla mandibola, dolore muscolare, dolore alle articolazioni, dolore alle gambe
- Nasofaringite (naso chiuso)

Effetti indesiderati comuni (possono colpire fino a 1 persona su 10)

- Anemia (numero ridotto di globuli rossi nel sangue)
- Ipertiroidismo (iperattività della ghiandola tiroide)
- Appetito ridotto
- Perdita di peso
- Ipotensione (bassa pressione sanguigna)
- Dolore allo stomaco, incluso dispepsia
- Dolore
- Alterazioni di alcuni risultati delle analisi del sangue, fra cui il numero dei globuli rossi o degli indicatori del funzionamento della tiroide
- Eruzioni cutanee, fra cui orticaria, possono provocare una sensazione di bruciore o puntura e pelle arrossata
- Angioedema e relativi sintomi descritti all'inizio di questa sezione

Effetti indesiderati non comuni (possono colpire fino a 1 persona su 100)

- Aumento della frequenza cardiaca

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il **sistema nazionale di segnalazione** riportato nell'**Allegato V**. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Uptravi

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi Uptravi dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sull'etichetta del flacone dopo "Scad." e sul blister dopo "EXP".

La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese indicato.

Utilizzi Uptravi 100 microgrammi compresse rivestite con film entro 5 mesi dalla prima apertura o entro la data di scadenza (quello che si verifica per primo).

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizzi più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Uptravi

Il principio attivo è selexipag.

Ogni compressa di Uptravi da 100 microgrammi rivestita con film contiene 100 microgrammi di selexipag

Ogni compressa di Uptravi da 200 microgrammi rivestita con film contiene 200 microgrammi di selexipag

Ogni compressa di Uptravi da 400 microgrammi rivestita con film contiene 400 microgrammi di selexipag

Ogni compressa di Uptravi da 600 microgrammi rivestita con film contiene 600 microgrammi di selexipag

Ogni compressa di Uptravi da 800 microgrammi rivestita con film contiene 800 microgrammi di selexipag

Ogni compressa di Uptravi da 1 000 microgrammi rivestita con film contiene 1 000 microgrammi di selexipag

Ogni compressa di Uptravi da 1 200 microgrammi rivestita con film contiene 1 200 microgrammi di selexipag

Ogni compressa di Uptravi da 1 400 microgrammi rivestita con film contiene 1 400 microgrammi di selexipag

Ogni compressa di Uptravi da 1 600 microgrammi rivestita con film contiene 1 600 microgrammi di selexipag

Gli altri componenti sono:

Nucleo della compressa

Mannitolo (E421)

Amido di mais

Idrossipropilcellulosa a bassa sostituzione

Idrossipropilcellulosa,

Magnesio stearato

Rivestimento

Ipromellosa (E464)

Glicole propilenico (E1520)

Biossido di titanio (E171)

Ossidi di ferro (E172)

Cera di carnauba

Ogni compressa di Uptravi da 100 microgrammi rivestita con film contiene ossido di ferro giallo, ossido di ferro nero (E172) e talco.

Ogni compressa di Uptravi da 200 microgrammi rivestita con film contiene ossido di ferro giallo (E172).

Ogni compressa di Uptravi da 400 microgrammi rivestita con film contiene ossido di ferro rosso (E172).

Ogni compressa di Uptravi da 600 microgrammi rivestita con film contiene ossido di ferro rosso e

ossido di ferro nero (E172).

Ogni compressa di Uptravi da 800 microgrammi rivestita con film contiene ossido di ferro giallo e ossido di ferro nero (E172).

Ogni compressa di Uptravi da 1 000 microgrammi rivestita con film contiene ossido di ferro rosso e ossido di ferro giallo (E172).

Ogni compressa di Uptravi da 1 200 microgrammi rivestita con film contiene ossido di ferro nero e ossido di ferro rosso (E172).

Ogni compressa di Uptravi da 1 400 microgrammi rivestita con film contiene ossido di ferro giallo (E172).

Ogni compressa di Uptravi da 1 600 microgrammi rivestita con film contiene ossido di ferro nero, ossido di ferro rosso e ossido di ferro giallo (E172).

Descrizione dell'aspetto di Uptravi e contenuto della confezione

Uptravi 100 microgrammi compresse rivestite con film: Compresse rivestite con film di colore giallo chiaro, rotonde, del diametro di 3,0 mm, con "1" impresso su un lato.

Uptravi 200 microgrammi compresse rivestite con film: Compresse rivestite con film di colore giallo chiaro, rotonde, del diametro di 7,3 mm, con "2" impresso su un lato.

Uptravi 400 microgrammi compresse rivestite con film: Compresse rivestite con film di colore rosso, rotonde, del diametro di 7,3 mm, con "4" impresso su un lato.

Uptravi 600 microgrammi compresse rivestite con film: Compresse rivestite con film di colore viola chiaro, rotonde, del diametro di 7,3 mm, con "6" impresso su un lato.

Uptravi 800 microgrammi compresse rivestite con film: Compresse rivestite con film di colore verde, rotonde, del diametro di 7,3 mm, con "8" impresso su un lato.

Uptravi 1 000 microgrammi compresse rivestite con film: Compresse rivestite con film di colore arancione, rotonde, del diametro di 7,3 mm, con "10" impresso su un lato.

Uptravi 1 200 microgrammi compresse rivestite con film: Compresse rivestite con film di colore viola scuro, rotonde, del diametro di 7,3 mm, con "12" impresso su un lato.

Uptravi 1 400 microgrammi compresse rivestite con film: Compresse rivestite con film di colore giallo scuro, rotonde, del diametro di 7,3 mm, con "14" impresso su un lato.

Uptravi 1 600 microgrammi compresse rivestite con film: Compresse rivestite con film di colore marrone, rotonde, del diametro di 7,3 mm, con "16" impresso su un lato.

Le compresse rivestite con film di Uptravi 100 microgrammi sono disponibili in flaconi da 60 compresse e 140 compresse (confezione di titolazione).

Le compresse rivestite con film di Uptravi 200 microgrammi sono disponibili in blister da 10, 60 o 140 compresse (confezione di titolazione).

Le compresse rivestite con film di Uptravi 400 microgrammi, 600 microgrammi, 800 microgrammi, 1 000 microgrammi, 1 200 microgrammi, 1 400 microgrammi e 1 600 microgrammi sono disponibili in blister da 60 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgio

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor ehf.
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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali: <https://www.ema.europa.eu>.

Pagina 1

Uptravi 200 microgrammi compresse rivestite con film
selexipag

Guida all'aumento graduale della dose (titolazione)

Iniziare il Trattamento con Uptravi

Leggere il foglio illustrativo allegato prima di iniziare il trattamento.

Informi il medico qualora insorgano effetti indesiderati, perché potrebbe raccomandarle una modifica della dose di Uptravi. Informi il medico se sta assumendo altri medicinali, perché potrebbe raccomandarle di assumere Uptravi solo una volta al giorno.

Pagina 2

Indice

Come deve prendere Uptravi?	4
Come deve aumentare la dose?	6
In che consistono le fasi?	8
Quando deve diminuire la dose?	10
Riduzione (della dose).....	12

Pagina 3

Il passaggio alla dose di mantenimento.....	14
Se dimentica di prendere Uptravi.....	16
Se interrompe il trattamento con Uptravi	17
Diario per la titolazione.....	18

Pagina 4

Come deve prendere Uptravi?

Uptravi è un medicinale da assumere ogni mattina e ogni sera per il trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare (IAP).

La dose iniziale di Uptravi è di 200 microgrammi, **una compressa al mattino e una la sera.**

La prima assunzione deve avvenire la sera. Deve assumere ogni dose con un bicchiere d'acqua, preferibilmente durante i pasti.

Pagina 5

Ci sono 2 fasi di trattamento con Uptravi:

Titolazione

Nelle prime settimane, collaborerà con il medico per trovare la dose di Uptravi giusta per lei. Il medico potrebbe farle aumentare la dose iniziale a dosi superiori di Uptravi. Il medico potrebbe farle diminuire la dose di Uptravi. Questo processo viene chiamato "titolazione" e permette all'organismo di adattarsi gradualmente al medicinale.

Mantenimento

Una volta che il medico avrà trovato la dose giusta per lei, questa sarà la dose che lei dovrà assumere regolarmente. Questa dose viene chiamata "dose di mantenimento".

Come deve aumentare la dose?

Inizierà ad assumere una dose di 200 microgrammi al mattino e alla sera e, solo dopo averne discusso con il medico o l'infermiere, aumenterà la dose a quella successiva.

La prima assunzione della dose incrementata deve avvenire la sera. Ogni fase dura solitamente circa 1 settimana. Potrebbero essere necessarie varie settimane per trovare la dose giusta per lei.

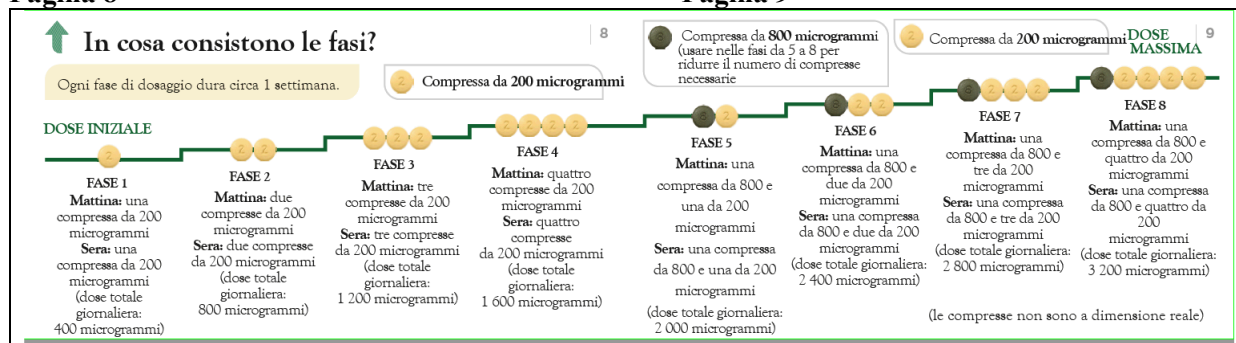
L'obiettivo è quello di trovare la dose più adatta a lei.

Questa dose sarà la dose di mantenimento.

Ogni paziente affetto da IAP è diverso dagli altri. **Non tutti avranno la stessa dose di mantenimento.**

Alcuni pazienti potrebbero avere una dose di mantenimento di 200 microgrammi al mattino e la sera, mentre altri raggiungeranno la dose massima di 1 600 microgrammi al mattino e alla sera.

Altri potrebbero raggiungere una dose di mantenimento intermedia. L'obiettivo è quello di trovare la dose più adatta a lei.

**↓ Quando deve diminuire la dose?**

Come per tutti i medicinali, potrebbero verificarsi effetti indesiderati con Upravi mano a mano che si aumenta la dose.

Si rivolga al medico o all'infermiere se nota l'insorgenza di effetti indesiderati. Sono disponibili diversi trattamenti che possono aiutarla ad alleviare tali effetti.

Gli effetti indesiderati più comuni (che possono interessare più di 1 persona su 10) che potrebbe notare durante l'assunzione di Upravi sono:

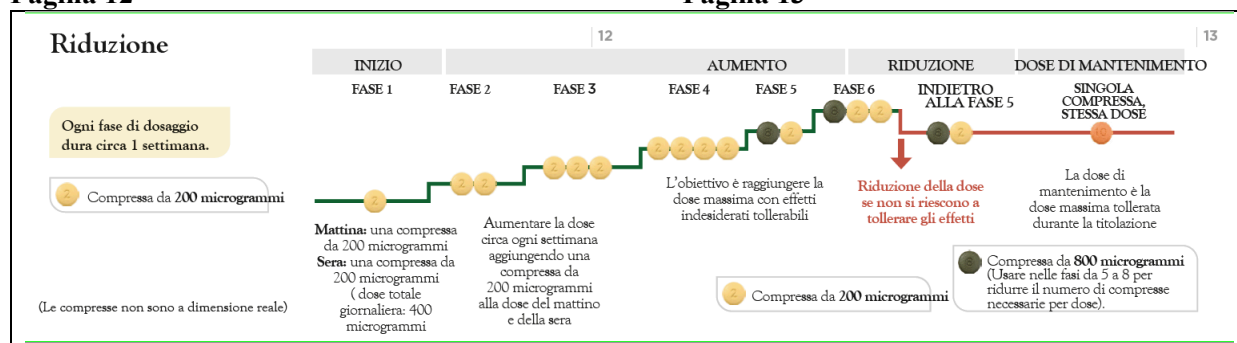
- Mal di testa • Diarrea • Nausea • Vomito
- Dolore alla mandibola • Dolore muscolare • Dolore alle gambe • Dolore alle articolazioni • Rossore al viso

Per maggiori informazioni e un elenco completo degli effetti indesiderati, leggere il foglio illustrativo.

Se non tollera gli effetti indesiderati, anche dopo un trattamento deciso assieme al medico o all'infermiere, questi ultimi potrebbero raccomandarle di diminuire la dose.

Se il medico o l'infermiere le raccomandano di diminuire la dose, deve prendere una compressa da 200 microgrammi in meno al mattino e una in meno alla sera.

Diminuisca la dose solo dopo aver consultato il medico esperto in IAP o l'infermiere. Questo processo di diminuzione della dose la aiuterà a trovare la dose giusta per lei, cioè la dose di mantenimento.



Il passaggio alla dose di mantenimento

La dose massima tollerata durante la titolazione diventerà la **dose di mantenimento**. La dose di mantenimento è la dose che deve continuare ad assumere con regolarità. Il medico o l'infermiere può prescrivere **un'unica compressa** corrispondente alla dose necessaria per la dose di mantenimento.

Questo le permette di assumere una sola compressa il mattino e una sola alla sera, invece di assumere più compresse per ogni dose.

Ad esempio, se la dose massima tollerata durante la titolazione è stata di 1 200 microgrammi al mattino e alla sera:



Nel tempo il medico o l'infermiere può decidere di aggiustare la dose di mantenimento come necessario.

Se dimentica di prendere Uptravi

Se dimentica una dose, la prenda non appena si ricorda, poi assuma le compresse agli orari abituali. Se ciò accade a meno di 6 ore dalla dose successiva normalmente prevista, non assuma la dose mancata e continui a prendere il medicinale all'orario stabilito.

Non prenda una dose doppia per compensare quella dimenticata.

Se interrompe il trattamento con Uptravi

Non interrompa il trattamento con Uptravi a meno che non le sia stato detto dal medico o dall'infermiere. Se, per qualsiasi motivo, interrompe l'assunzione di Uptravi per più di 3 giorni consecutivi (se non assume 6 dosi consecutive), **contatti immediatamente il medico esperto di IAP o l'infermiere poiché potrebbe essere necessario modificare la dose per evitare gli effetti indesiderati.**

Il medico o l'infermiere potrebbe farle ricominciare il trattamento a una dose inferiore, aumentandola gradualmente fino a raggiungere la dose di mantenimento precedente.

Diario per la titolazione

Legga attentamente le istruzioni contenute nel foglio illustrativo.

Le pagine seguenti di diario la aiutano a tenere traccia del numero di compresse che deve prendere al mattino e alla sera durante la titolazione.

Usi queste pagine per scrivere il numero di compresse che prende al mattino e alla sera.

Ogni fase dura solitamente 1 settimana, salvo diverse indicazioni da parte del medico o dell'infermiere. In caso di fasi di titolazione più lunghe di 1 settimana, sono disponibili altre pagine di diario.



Usi le pagine da 20 a 27 per segnare le prime settimane di trattamento con la sola assunzione di compresse da 200 microgrammi (fasi 1-4).



Se le sono state prescritte sia compresse da 200 microgrammi sia compresse da 800 microgrammi, usi le pagine da 30 a 37 (fasi 5-8).

Si ricordi di parlare regolarmente con il medico esperto di IAP o con l'infermiere.

Scriva qui le istruzioni fornite dal medico o dall'infermiere:

Numero di telefono dell'ufficio o e-mail del medico:

Numero di telefono del farmacista:

Note:

N. SETTIMANA 1	Ogni giorno annotare quante compresse si prendono al mattino e alla sera. Ho parlato con il medico o l'infermiere il GG/MM/AA.	20
Data:		
Mattina	200 microgrammi	0 # # # # # # #
Sera	200 microgrammi	# # # # # # #
La prima assunzione di Upravi deve avvenire di sera		

N. SETTIMANA #	Annotare il numero della settimana di trattamento nell'angolo in alto a sinistra. Ogni giorno annotare nelle caselle sottostanti quante compresse si prendono al mattino e alla sera. Ho parlato con il medico o l'infermiere il GG/MM/AA.	21
Data:		
Mattina	200 microgrammi	# # # # # # #
Sera	200 microgrammi	# # # # # # #
La prima assunzione della dose aumentata di Upravi deve avvenire la sera		

N. SETTIMANA #	Annotare il numero della settimana di trattamento nell'angolo in alto a sinistra. Ogni giorno annotare nelle caselle sottostanti quante compresse si prendono al mattino e alla sera. Ho parlato con il medico o l'infermiere il GG/MM/AA.	22
Data:		
Mattina	200 microgrammi	# # # # # # #
Sera	200 microgrammi	# # # # # # #

N. SETTIMANA #	Annotare il numero della settimana di trattamento nell'angolo in alto a sinistra. Ogni giorno annotare nelle caselle sottostanti quante compresse si prendono al mattino e alla sera. Ho parlato con il medico o l'infermiere il GG/MM/AA.	23
Data:		
Mattina	200 microgrammi	# # # # # # #
Sera	200 microgrammi	# # # # # # #
Andare a pagina 28 se il medico prescrive compresse da 800 microgrammi		

Pagina 24

N. SETTIMANA #		Annotare il numero della settimana di trattamento nell'angolo in alto a sinistra. Ogni giorno annotare nelle caselle sottostanti quante compresse si prendono al mattino e alla sera. Ho parlato con il medico o l'infermiere il GG/MM/AA.								24									
Data:																			
 Mattina	 200 microgrammi	#	#	#	#	#	#	#	#	 Sera	 200 microgrammi	#	#	#	#	#	#	#	#
	Andare a pagina 28 se il medico prescrive compresse da 800 microgrammi																		

Pagina 25

N. SETTIMANA #		Annotare il numero della settimana di trattamento nell'angolo in alto a sinistra. Ogni giorno annotare nelle caselle sottostanti quante compresse si prendono al mattino e alla sera. Ho parlato con il medico o l'infermiere il GG/MM/AA.								25									
Data:																			
 Mattina	 200 microgrammi	#	#	#	#	#	#	#	#	 Sera	 200 microgrammi	#	#	#	#	#	#	#	#
	Andare a pagina 28 se il medico prescrive compresse da 800 microgrammi																		

Pagina 26

N. SETTIMANA #		Annotare il numero della settimana di trattamento nell'angolo in alto a sinistra. Ogni giorno annotare nelle caselle sottostanti quante compresse si prendono al mattino e alla sera. Ho parlato con il medico o l'infermiere il GG/MM/AA.								26									
Data:																			
 Mattina	 200 microgrammi	#	#	#	#	#	#	#	#	 Sera	 200 microgrammi	#	#	#	#	#	#	#	#
	Andare a pagina 28 se il medico prescrive compresse da 800 microgrammi																		

Pagina 27

N. SETTIMANA #		Annotare il numero della settimana di trattamento nell'angolo in alto a sinistra. Ogni giorno annotare nelle caselle sottostanti quante compresse si prendono al mattino e alla sera. Ho parlato con il medico o l'infermiere il GG/MM/AA.								27									
Data:																			
 Mattina	 200 microgrammi	#	#	#	#	#	#	#	#	 Sera	 200 microgrammi	#	#	#	#	#	#	#	#
	Andare a pagina 28 se il medico prescrive compresse da 800 microgrammi																		

Pagina 28

Usi le seguenti pagine di diario se il medico o l'infermiere le prescrive compresse da 800 microgrammi assieme alle compresse da 200 microgrammi.

Utilizzando il diario controlli di aver preso **una** compressa da 800 microgrammi ogni giorno al mattino e alla sera e scriva il numero di compresse da 200 microgrammi prescritto.



Pagina 29

Si ricordi di parlare regolarmente con il medico esperto di IAP o con l'infermiere.

Scriva qui le istruzioni fornite dal medico o dall'infermiere:

Numero di telefono dell'ufficio o e-mail del medico:

Numero di telefono del farmacista:

Note:

Pagina 30

N. SETTIMANA #		Annotare il numero della settimana di trattamento nell'angolo in alto a sinistra. Ogni giorno annotare nelle caselle sottostanti quante compresse si prendono al mattino e alla sera. Ho parlato con il medico o l'infermiere il GG/MM/AA.								30									
Data:																			
 Mattina	 200 microgrammi	#	#	#	#	#	#	#	#	 Sera	 200 microgrammi	#	#	#	#	#	#	#	#
	 800 microgrammi	1	1	1	1	1	1	1	1		 800 microgrammi	1	1	1	1	1	1	1	1

Pagina 31

N. SETTIMANA #		Annotare il numero della settimana di trattamento nell'angolo in alto a sinistra. Ogni giorno annotare nelle caselle sottostanti quante compresse si prendono al mattino e alla sera. Ho parlato con il medico o l'infermiere il GG/MM/AA.								31									
Data:																			
 Mattina	 200 microgrammi	#	#	#	#	#	#	#	#	 Sera	 200 microgrammi	#	#	#	#	#	#	#	#
	 800 microgrammi	1	1	1	1	1	1	1	1		 800 microgrammi	1	1	1	1	1	1	1	1

Pagina 32

N. SETTIMANA #	Annotare il numero della settimana di trattamento nell'angolo in alto a sinistra. Ogni giorno annotare nelle caselle sottostanti quante compresse si prendono al mattino e alla sera. Ho parlato con il medico o l'infermiere il GG/MM/AA.								32
Data:									
Mattina	200 microgrammi 800 microgrammi	#	#	#	#	#	#	#	
Sera	200 microgrammi 800 microgrammi	#	#	#	#	#	#	#	

Pagina 33

N. SETTIMANA #	Annotare il numero della settimana di trattamento nell'angolo in alto a sinistra. Ogni giorno annotare nelle caselle sottostanti quante compresse si prendono al mattino e alla sera. Ho parlato con il medico o l'infermiere il GG/MM/AA.								33
Data:									
Mattina	200 microgrammi 800 microgrammi	#	#	#	#	#	#	#	
Sera	200 microgrammi 800 microgrammi	#	#	#	#	#	#	#	

Pagina 34

N. SETTIMANA #	Annotare il numero della settimana di trattamento nell'angolo in alto a sinistra. Ogni giorno annotare nelle caselle sottostanti quante compresse si prendono al mattino e alla sera. Ho parlato con il medico o l'infermiere il GG/MM/AA.								34
Data:									
Mattina	200 microgrammi 800 microgrammi	#	#	#	#	#	#	#	
Sera	200 microgrammi 800 microgrammi	#	#	#	#	#	#	#	

Pagina 35

N. SETTIMANA #	Annotare il numero della settimana di trattamento nell'angolo in alto a sinistra. Ogni giorno annotare nelle caselle sottostanti quante compresse si prendono al mattino e alla sera. Ho parlato con il medico o l'infermiere il GG/MM/AA.								35
Data:									
Mattina	200 microgrammi 800 microgrammi	#	#	#	#	#	#	#	
Sera	200 microgrammi 800 microgrammi	#	#	#	#	#	#	#	

Pagina 36

N. SETTIMANA #	Annotare il numero della settimana di trattamento nell'angolo in alto a sinistra. Ogni giorno annotare nelle caselle sottostanti quante compresse si prendono al mattino e alla sera. Ho parlato con il medico o l'infermiere il GG/MM/AA.								36
Data:									
Mattina	200 microgrammi 800 microgrammi	#	#	#	#	#	#	#	
Sera	200 microgrammi 800 microgrammi	#	#	#	#	#	#	#	

Pagina 37

N. SETTIMANA #	Annotare il numero della settimana di trattamento nell'angolo in alto a sinistra. Ogni giorno annotare nelle caselle sottostanti quante compresse si prendono al mattino e alla sera. Ho parlato con il medico o l'infermiere il GG/MM/AA.								37
Data:									
Mattina	200 microgrammi 800 microgrammi	#	#	#	#	#	#	#	
Sera	200 microgrammi 800 microgrammi	#	#	#	#	#	#	#	

Pagina 38

Note	
------	--

Pagina 39

--	--

Pagina 40

--	--

Pagina 1

Uptravi 100 microgrammi compresse rivestite con film selexipag

Guida all'aumento graduale della dose (titolazione)

Iniziare il trattamento con Uptravi

Leggere il foglio illustrativo allegato prima di iniziare il trattamento.
Informi il medico qualora insorgano effetti indesiderati, perché potrebbe raccomandarle una modifica della dose di Uptravi.

Pagina 2

Indice

Come deve prendere Uptravi?	4
Come deve aumentare la dose?	6
In che consistono le fasi?	8
Quando deve diminuire la dose?	10
Riduzione (della dose)	12

Pagina 3

Il passaggio alla dose di mantenimento.....	14
Se dimentica di prendere Uptravi.....	16
Se interrompe il trattamento con Uptravi	17
Diario per la titolazione.....	18

Pagina 4

Come deve prendere Uptravi?

Uptravi è un medicinale da assumere ogni mattina e ogni sera per il trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare (IAP).

La dose iniziale di Uptravi è di 100 microgrammi, **una compressa al mattino e una la sera.**

La prima assunzione deve avvenire la sera. Deve assumere ogni dose con un bicchiere d'acqua, preferibilmente durante i pasti.

Pagina 5

Ci sono 2 fasi di trattamento con Uptravi:

Titolazione

Nelle prime settimane, collaborerà con il medico per trovare la dose di Uptravi giusta per lei. Il medico potrebbe farle aumentare la dose iniziale a dosi superiori di Uptravi. Il medico potrebbe farle diminuire la dose di Uptravi. Questo processo viene chiamato "titolazione" e permette all'organismo di adattarsi gradualmente al medicinale.

Mantenimento

Una volta che il medico avrà trovato la dose giusta per lei, questa sarà la dose che lei dovrà assumere regolarmente. Questa dose viene chiamata "dose di mantenimento".

Come deve aumentare la dose?

Inizierà ad assumere una dose di 100 microgrammi al mattino e alla sera e, solo dopo averne discusso con il medico o l'infermiere, aumenterà la dose a quella successiva.

La prima assunzione della dose incrementata deve avvenire la sera. Ogni fase dura solitamente circa 1 settimana. Potrebbero essere necessarie varie settimane per trovare la dose giusta per lei.

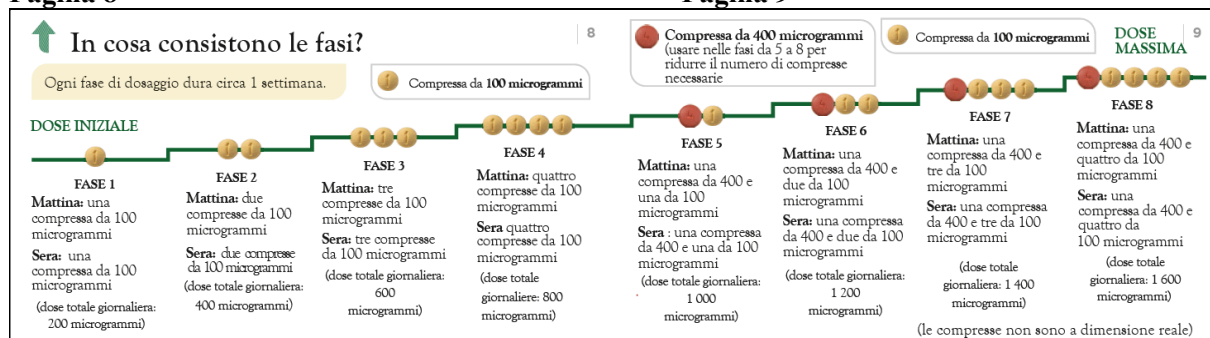
L'obiettivo è quello di trovare la dose più adatta a lei.

Questa dose sarà la dose di mantenimento.

Ogni paziente affetto da IAP è diverso dagli altri. **Non tutti avranno la stessa dose di mantenimento.**

Alcuni pazienti potrebbero avere una dose di mantenimento di 100 microgrammi al mattino e la sera, mentre altri raggiungeranno la dose massima di 800 microgrammi al mattino e alla sera.

Altri potrebbero raggiungere una dose di mantenimento intermedia. L'obiettivo è quello di trovare la dose più adatta a lei.

**↓ Quando deve diminuire la dose?**

Come per tutti i medicinali, potrebbero verificarsi effetti indesiderati con Upravi mano a mano che si aumenta la dose.

Si rivolga al medico o all'infermiere se nota l'insorgenza di effetti indesiderati. Sono disponibili diversi trattamenti che possono aiutarla ad alleviare tali effetti.

Gli effetti indesiderati più comuni (che possono interessare più di 1 persona su 10) che potrebbe notare durante l'assunzione di Upravi sono:

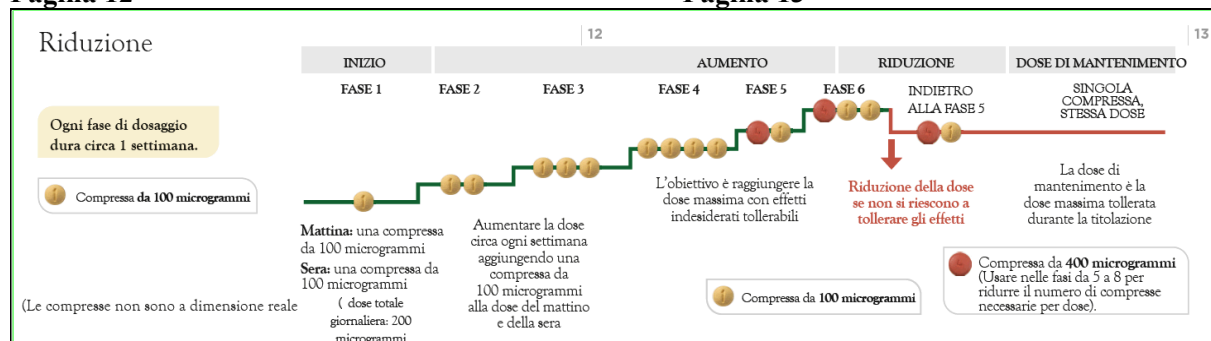
- Mal di testa • Diarrea • Nausea • Vomito
- Dolore alla mandibola • Dolore muscolare • Dolore alle gambe • Dolore alle articolazioni • Rossore al viso

Per maggiori informazioni e un elenco completo degli effetti indesiderati, leggere il foglio illustrativo.

Se non tollera gli effetti indesiderati, anche dopo un trattamento deciso assieme al medico o all'infermiere, questi ultimi potrebbero raccomandarle di diminuire la dose.

Se il medico o l'infermiere le raccomandano di diminuire la dose, deve prendere una compressa da 100 microgrammi in meno al mattino e una in meno alla sera.

Diminuisca la dose solo dopo aver consultato il medico esperto in IAP o l'infermiere. Questo processo di diminuzione della dose la aiuterà a trovare la dose giusta per lei, cioè la dose di mantenimento.



Il passaggio alla dose di mantenimento

La dose massima tollerata durante la titolazione diventerà la **dose di mantenimento**. La dose di mantenimento è la dose che deve continuare ad assumere con regolarità. Il medico o l'infermiere può prescrivere **un'unica compressa oppure più compresse** corrispondenti alla dose necessaria per la dose di mantenimento.

Questo potrebbe permetterle di assumere una compressa il mattino e una alla sera.

Ad esempio, se la dose massima tollerata durante la titolazione è stata di 600 microgrammi al mattino e alla sera:



Nel tempo, il medico o l'infermiere può decidere di aggiustare la dose di mantenimento come necessario.

Se dimentica di prendere Upravi

Se dimentica una dose, la prenda non appena si ricorda e poi assuma le compresse agli orari abituali. Se ciò accade a meno di 6 ore dalla dose successiva normalmente prevista, non assuma la dose mancata e continui a prendere il medicinale all'orario stabilito.

Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se interrompe il trattamento con Upravi

Non interrompa il trattamento con Upravi a meno che non le sia stato detto dal medico o dall'infermiere. Se, per qualsiasi motivo, interrompe l'assunzione di Upravi per più di 3 giorni consecutivi (se non assume 6 dosi consecutive), **contatti immediatamente il medico esperto di IAP o l'infermiere poiché potrebbe essere necessario modificare la dose per evitare gli effetti indesiderati.**

Il medico o l'infermiere potrebbe farle ricominciare il trattamento a una dose inferiore, aumentandola gradualmente fino a raggiungere la dose di mantenimento precedente.

Diario per la titolazione

Legga attentamente le istruzioni contenute nel foglio illustrativo.

Le pagine seguenti di diario la aiutano a tenere traccia del numero di compresse che deve prendere al mattino e alla sera durante la titolazione.

Usi queste pagine per scrivere il numero di compresse che prende al mattino e alla sera.

Ogni fase dura solitamente 1 settimana, salvo diverse indicazioni da parte del medico o dell'infermiere. In caso di fasi di titolazione più lunghe di 1 settimana, sono disponibili altre pagine di diario.



Usi le pagine da 20 a 27 per segnare le prime settimane di trattamento con la sola assunzione di compresse da 100 microgrammi (fasi 1-4).



Se le sono state prescritte sia compresse da 100 microgrammi sia compresse da 400 microgrammi, usi le pagine da 30 a 37 (fasi 5-8).

Si ricordi di parlare regolarmente con il medico esperto di IAP o con l'infermiere.

Scriva qui le istruzioni fornite dal medico o dall'infermiere:

Numero di telefono dell'ufficio e e-mail del medico:

Numero di telefono del farmacista:

Note:

SETTIMANA	Ogni giorno annotare nelle caselle sottostanti quante compresse si prendono al mattino e alla sera. Ho parlato con il medico o l'infermiere il GG / MM / AA. Data:	20	SETTIMANA	Annotare il numero della settimana di trattamento nell'angolo in alto a sinistra. Ogni giorno annotare nelle caselle sottostanti quante compresse si prendono al mattino e alla sera. Ho parlato con il medico o l'infermiere il GG / MM / AA. Data:	21
1					
Mattina	100 microgrammi	0			
Sera	100 microgrammi				

La prima assunzione di Upravi deve avvenire la sera

SETTIMANA	Annotare il numero della settimana di trattamento nell'angolo in alto a sinistra. Ogni giorno annotare nelle caselle sottostanti quante compresse si prendono al mattino e alla sera. Ho parlato con il medico o l'infermiere il GG / MM / AA. Data:	22	SETTIMANA	Annotare il numero della settimana di trattamento nell'angolo in alto a sinistra. Ogni giorno annotare nelle caselle sottostanti quante compresse si prendono al mattino e alla sera. Ho parlato con il medico o l'infermiere il GG / MM / AA. Data:	23
Mattina	100 microgrammi				
Sera	100 microgrammi				

Andare a pagina 28 se il medico prescrive compresse da 400 microgrammi

Pagina 24

SETTIMANA	Annotare il numero della settimana di trattamento nell'angolo in alto a sinistra. Ogni giorno annotare nelle caselle sottostanti quante compresse si prendono al mattino e alla sera. Ho parlato con il medico o l'infermiere il GG / MM / AA . Data:	22
Mattina	100 microgrammi	
Sera	100 microgrammi	
Andare a pagina 28 se il medico prescrive compresse da 400 microgrammi		

Pagina 25

SETTIMANA	Annotare il numero della settimana di trattamento nell'angolo in alto a sinistra. Ogni giorno annotare nelle caselle sottostanti quante compresse si prendono al mattino e alla sera. Ho parlato con il medico o l'infermiere il GG / MM / AA . Data:	23
Mattina	100 microgrammi	
Sera	100 microgrammi	
Andare a pagina 28 se il medico prescrive compresse da 400 microgrammi		

Pagina 26

SETTIMANA	Annotare il numero della settimana di trattamento nell'angolo in alto a sinistra. Ogni giorno annotare nelle caselle sottostanti quante compresse si prendono al mattino e alla sera. Ho parlato con il medico o l'infermiere il GG / MM / AA . Data:	26
Mattina	100 microgrammi	
Sera	100 microgrammi	
Andare a pagina 28 se il medico prescrive compresse da 400 microgrammi		

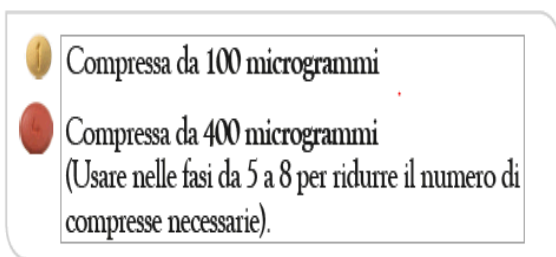
Pagina 27

SETTIMANA	Annotare il numero della settimana di trattamento nell'angolo in alto a sinistra. Ogni giorno annotare nelle caselle sottostanti quante compresse si prendono al mattino e alla sera. Ho parlato con il medico o l'infermiere il GG / MM / AA . Data:	27
Mattina	100 microgrammi	
Sera	100 microgrammi	
Andare a pagina 28 se il medico prescrive compresse da 400 microgrammi		

Pagina 28

Usi le seguenti pagine di diario se il medico o l'infermiere le prescrive compresse da 400 microgrammi assieme alle compresse da 100 microgrammi.

Utilizzando il diario, controlli di aver preso **una** compressa da 400 microgrammi ogni giorno al mattino e alla sera e scriva il numero di compresse da 100 microgrammi prescritto.



Pagina 29

Si ricordi di parlare regolarmente con il medico esperto di IAP o con l'infermiere.

Scriva qui le istruzioni fornite dal medico o dall'infermiere:

Numero di telefono dell'ufficio e e-mail del medico:

Numero di telefono del farmacista:

Note:

Pagina 30

Settimana 30

Annotare il numero della settimana di trattamento nell'angolo in alto a sinistra. Ogni giorno annotare nelle caselle sottostanti quante compresse si prendono al mattino e alla sera.

Ho parlato con il medico o l'infermiere il DD/MM/YY.
Data: _____

Mattina	100 microgrammi	#	#	#	#	#	#	#
	400 microgrammi	1	1	1	1	1	1	1
Sera	100 microgrammi	#	#	#	#	#	#	#
	400 microgrammi	1	1	1	1	1	1	1

Pagina 31

Settimana 31

Annotare il numero della settimana di trattamento nell'angolo in alto a sinistra. Ogni giorno annotare nelle caselle sottostanti quante compresse si prendono al mattino e alla sera.

Ho parlato con il medico o l'infermiere il DD/MM/YY.
Data: _____

Mattina	100 microgrammi	#	#	#	#	#	#	#
	400 microgrammi	1	1	1	1	1	1	1
Sera	100 microgrammi	#	#	#	#	#	#	#
	400 microgrammi	1	1	1	1	1	1	1

Pagina 32

Settimana 32

Annotare il numero della settimana di trattamento nell'angolo in alto a sinistra. Ogni giorno annotare nelle caselle sottostanti quante compresse si prendono al mattino e alla sera.

Ho parlato con il medico o l'infermiere il DD/MM/YY.
Data: _____

Mattina	100 microgrammi	#	#	#	#	#	#	#
	400 microgrammi	1	1	1	1	1	1	1
Sera	100 microgrammi	#	#	#	#	#	#	#
	400 microgrammi	1	1	1	1	1	1	1

Pagina 33

Settimana 33

Annotare il numero della settimana di trattamento nell'angolo in alto a sinistra. Ogni giorno annotare nelle caselle sottostanti quante compresse si prendono al mattino e alla sera.

Ho parlato con il medico o l'infermiere il DD/MM/YY.
Data: _____

Mattina	100 microgrammi	#	#	#	#	#	#	#
	400 microgrammi	1	1	1	1	1	1	1
Sera	100 microgrammi	#	#	#	#	#	#	#
	400 microgrammi	1	1	1	1	1	1	1

Pagina 34

Settimana 34

Annotare il numero della settimana di trattamento nell'angolo in alto a sinistra. Ogni giorno annotare nelle caselle sottostanti quante compresse si prendono al mattino e alla sera.

Ho parlato con il medico o l'infermiere il DD/MM/YY.
Data: _____

Mattina	100 microgrammi	#	#	#	#	#	#	#
	400 microgrammi	1	1	1	1	1	1	1
Sera	100 microgrammi	#	#	#	#	#	#	#
	400 microgrammi	1	1	1	1	1	1	1

Pagina 35

Settimana 35

Annotare il numero della settimana di trattamento nell'angolo in alto a sinistra. Ogni giorno annotare nelle caselle sottostanti quante compresse si prendono al mattino e alla sera.

Ho parlato con il medico o l'infermiere il DD/MM/YY.
Data: _____

Mattina	100 microgrammi	#	#	#	#	#	#	#
	400 microgrammi	1	1	1	1	1	1	1
Sera	100 microgrammi	#	#	#	#	#	#	#
	400 microgrammi	1	1	1	1	1	1	1

Pagina 36

Settimana 36

Annotare il numero della settimana di trattamento nell'angolo in alto a sinistra. Ogni giorno annotare nelle caselle sottostanti quante compresse si prendono al mattino e alla sera.

Ho parlato con il medico o l'infermiere il DD/MM/YY.
Data: _____

Mattina	100 microgrammi	#	#	#	#	#	#	#
	400 microgrammi	1	1	1	1	1	1	1
Sera	100 microgrammi	#	#	#	#	#	#	#
	400 microgrammi	1	1	1	1	1	1	1

Pagina 37

Settimana 37

Annotare il numero della settimana di trattamento nell'angolo in alto a sinistra. Ogni giorno annotare nelle caselle sottostanti quante compresse si prendono al mattino e alla sera.

Ho parlato con il medico o l'infermiere il DD/MM/YY.
Data: _____

Mattina	100 microgrammi	#	#	#	#	#	#	#
	400 microgrammi	1	1	1	1	1	1	1
Sera	100 microgrammi	#	#	#	#	#	#	#
	400 microgrammi	1	1	1	1	1	1	1

Pagina 38

Note	
------	--

Pagina 39

--	--

Pagina 40

--	--