

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Uptravi 100 microgramas comprimidos revestidos por película
Uptravi 200 microgramas comprimidos revestidos por película
Uptravi 400 microgramas comprimidos revestidos por película
Uptravi 600 microgramas comprimidos revestidos por película
Uptravi 800 microgramas comprimidos revestidos por película
Uptravi 1000 microgramas comprimidos revestidos por película
Uptravi 1200 microgramas comprimidos revestidos por película
Uptravi 1400 microgramas comprimidos revestidos por película
Uptravi 1600 microgramas comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Uptravi 100 microgramas comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 100 microgramas de selexipag.

Uptravi 200 microgramas comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 200 microgramas de selexipag.

Uptravi 400 microgramas comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 400 microgramas de selexipag.

Uptravi 600 microgramas comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 600 microgramas de selexipag.

Uptravi 800 microgramas comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 800 microgramas de selexipag.

Uptravi 1000 microgramas comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 1000 microgramas de selexipag.

Uptravi 1200 microgramas comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 1200 microgramas de selexipag.

Uptravi 1400 microgramas comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 1400 microgramas de selexipag.

Uptravi 1600 microgramas comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 1600 microgramas de selexipag.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película

Uptravi 100 microgramas comprimidos revestidos por película

Comprimidos revestidos por película, redondos, com 3,0 mm de diâmetro, de cor amarelo-clara, com “1” gravado num dos lados.

Uptravi 200 microgramas comprimidos revestidos por película

Comprimidos revestidos por película, redondos, com 7,3 mm de diâmetro, de cor amarelo-clara, com “2” gravado num dos lados.

Uptravi 400 microgramas comprimidos revestidos por película

Comprimidos revestidos por película, redondos, com 7,3 mm de diâmetro, de cor vermelha, com “4” gravado num dos lados.

Uptravi 600 microgramas comprimidos revestidos por película

Comprimidos revestidos por película, redondos, com 7,3 mm de diâmetro, de cor violeta-claro, com “6” gravado num dos lados.

Uptravi 800 microgramas comprimidos revestidos por película

Comprimidos revestidos por película, redondos, com 7,3 mm de diâmetro, de cor verde, com “8” gravado num dos lados.

Uptravi 1000 microgramas comprimidos revestidos por película

Comprimidos revestidos por película, redondos, com 7,3 mm de diâmetro, de cor laranja, com “10” gravado num dos lados.

Uptravi 1200 microgramas comprimidos revestidos por película

Comprimidos revestidos por película, redondos, com 7,3 mm de diâmetro, de cor violeta-escuro, com “12” gravado num dos lados.

Uptravi 1400 microgramas comprimidos revestidos por película

Comprimidos revestidos por película, redondos, com 7,3 mm de diâmetro, de cor amarelo-escura, com “14” gravado num dos lados.

Uptravi 1600 microgramas comprimidos revestidos por película

Comprimidos revestidos por película, redondos, com 7,3 mm de diâmetro, de cor castanha, com “16” gravado num dos lados.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Uptravi é indicado para o tratamento a longo prazo da hipertensão arterial pulmonar (HAP) em doentes adultos com Classe Funcional (CF) II–III da OMS, quer como terapêutica de associação em doentes insuficientemente controlados com um antagonista do recetor da endotelina (ARE) e/ou um inibidor da fosfodiesterase tipo 5 (PDE-5), ou em monoterapia em doentes não candidatos a estas terapêuticas.

A eficácia foi demonstrada em doentes com HAP, incluindo HAP idiopática e hereditária, HAP associada a doenças do tecido conjuntivo e HAP associada a cardiopatia congénita simples corrigida (ver secção 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento apenas deve ser iniciado e monitorizado por um médico com experiência no tratamento de HAP.

Posologia

Titulação individualizada da dose

Para cada doente, a dose deve ser titulada até à dose máxima individual tolerada, a qual pode variar desde 200 microgramas duas vezes por dia até 1600 microgramas duas vezes por dia (dose de manutenção individualizada).

A dose inicial recomendada é de 200 microgramas duas vezes por dia, com intervalos de aproximadamente 12 horas. A dose é aumentada em incrementos de 200 microgramas duas vezes por dia, geralmente em intervalos semanais. No início do tratamento e em cada passo da titulação ascendente, recomenda-se tomar a primeira dose à noite. Durante a titulação da dose, podem ocorrer algumas reações adversas (tais como cefaleias, diarreia, náuseas e vômitos, dor mandibular, mialgias, dor nas extremidades, artralgias e rubor), refletindo o modo de ação de selexipag. Geralmente são transitórias ou de fácil controlo com tratamento sintomático (ver secção 4.8). Contudo, se um doente atingir uma dose incapaz de tolerar, esta deve ser reduzida para o nível de dose anterior.

Nos doentes em que a titulação ascendente foi limitada por outras razões que não as reações adversas refletindo o modo de ação de selexipag, pode-se considerar uma segunda tentativa de titulação ascendente até à dose máxima individual tolerada, até uma dose máxima de 1600 microgramas duas vezes por dia.

Dose de manutenção individualizada

A dose máxima tolerada atingida durante a titulação da dose deve ser mantida. Se a terapêutica ao longo do tempo for menos tolerada com uma certa dose, deve considerar-se tratamento sintomático e/ou uma redução da dose para o nível de dose inferior.

Interrupções e suspensões

Se o doente falhar uma dose, deve tomá-la assim que possível. A dose esquecida não deve ser tomada se faltarem menos de 6 horas para a próxima dose.

Caso o tratamento seja esquecido durante 3 ou mais dias, Uptravi deve ser reiniciado numa dose mais baixa e fazer-se uma titulação ascendente.

Existe experiência limitada com a suspensão abrupta de selexipag em doentes com HAP. Não há evidência de *rebound* agudo.

Contudo, se a decisão de interromper Uptravi for tomada, esta deve ser feita gradualmente enquanto é introduzida uma terapêutica alternativa.

Ajuste posológico com coadministração de inibidores moderados do CYP2C8

Quando coadministrado com inibidores moderados do CYP2C8 (por exemplo, clopidogrel, deferasirox e teriflunomida), a dose diária total de Uptravi deve ser reduzida para metade, administrando metade de cada dose duas vezes por dia. Em alternativa, a frequência de administração de Uptravi uma vez por dia para atingir metade da dose diária, pode ser continuada em doentes já bem controlados com um regime posológico de uma vez por dia ou pode ser aplicada em doentes para os quais não esteja disponível a dosagem adequada que suporta uma dosagem duas vezes por dia com metade da dose. Se a terapêutica não for tolerada numa determinada dose, deverá ser considerado o tratamento sintomático e/ou uma redução da dose para a dose mais baixa seguinte. Quando a coadministração de

um inibidor moderado do CYP2C8 é interrompida, a dose diária total de Uptravi deve ser aumentada, como aplicável. A dose máxima diária de 1600 microgramas duas vezes por dia não deve ser excedida.(ver secção 4.5).

Populações especiais

Idosos (≥ 65 anos)

Não é necessário qualquer ajuste posológico em doentes idosos (ver secção 5.2). Existe experiência clínica limitada em doentes com mais de 75 anos de idade, e por isso Uptravi deve ser utilizado com precaução nesta população (ver secção 4.4).

Compromisso hepático

Uptravi não deve ser administrado em doentes com compromisso hepático grave (Child-Pugh classe C; ver secção 4.4). Em doentes com compromisso hepático moderado (Child-Pugh classe B), a dose inicial de tratamento deve ser 100 microgramas duas vezes por dia, sendo aumentada em intervalos semanais com incrementos de 100 microgramas duas vezes por dia até à ocorrência de reações adversas, refletindo o modo de ação do selexipag, que não podem ser toleradas ou controladas medicamente. Nestes doentes, a dose máxima é 800 microgramas, duas vezes por dia. Em alternativa, a frequência de administração de Uptravi uma vez por dia para atingir metade da dose diária, pode ser continuada em doentes já bem controlados com um regime posológico de uma vez por dia ou pode ser aplicada em doentes para os quais não esteja disponível a dosagem adequada que suporta uma dosagem duas vezes por dia com metade da dose. Não é necessário qualquer ajuste posológico em doentes com compromisso hepático ligeiro (Child-Pugh classe A).

Compromisso renal

Não é necessário qualquer ajuste posológico em doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado. Não é necessária qualquer alteração da dose inicial em doentes com compromisso renal grave (taxa de filtração glomerular estimada [$e\text{TFG}$] $< 30\text{ml/min}/1,73\text{m}^2$); a titulação da dose deve ser realizada com precaução nestes doentes (ver secção 4.4).

População pediátrica

A segurança e eficácia de selexipag em crianças com idade compreendida entre 2 e 18 anos de idade não foram ainda estabelecidas. Os dados interinos atualmente disponíveis encontram-se descritos nas secções 5.1 e 5.2, mas não pode ser feita qualquer recomendação posológica. A administração do selexipag na população pediátrica não é recomendada.

A segurança e eficácia de selexipag em crianças com idade inferior a 2 anos não foram estudadas, uma vez que os estudos em animais indicaram um aumento do risco de invaginação intestinal. A relevância clínica destes resultados é desconhecida (ver secção 5.3).

Modo de administração

Via oral.

Os comprimidos revestidos por película devem ser tomados por via oral de manhã e à noite. De modo a melhorar a tolerabilidade, recomenda-se tomar Uptravi com alimentos e, no início de cada fase de titulação ascendente, a nova dose aumentada deve ser tomada à noite.

Os comprimidos revestidos por película devem ser engolidos com água. Os comprimidos não devem ser divididos ou esmagados porque o revestimento do comprimido protege a substância ativa da luz.

Doentes invisuais ou com alterações da visão devem ser instruídos no sentido de obter ajuda de outra pessoa enquanto estiverem a tomar Uptravi durante o período de titulação.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Doença coronária grave ou angina instável.
- Enfarte do miocárdio nos últimos 6 meses.
- Insuficiência cardíaca descompensada, caso não esteja sob supervisão clínica estreita.
- Arritmias graves.
- Acontecimentos cerebrovasculares (ex.^o: acidente isquémico transitório, AVC) nos últimos 3 meses.
- Defeitos valvulares congénitos ou adquiridos com disfunções clinicamente relevantes da função miocárdica não relacionadas com hipertensão pulmonar.
- Uso concomitante de inibidores fortes do CYP2C8 (ex.^o gemfibrozil; ver secção 4.5)

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Hipotensão

O selexipag apresenta propriedades vasodilatadoras que podem resultar na redução da pressão sanguínea. Antes de prescrever Uptravi, os médicos devem considerar atentamente se os doentes com certas condições subjacentes podem ser afetados de modo adverso pelos efeitos vasodilatadores (ex.^o: doentes sob terapêutica anti-hipertensora ou com hipotensão em repouso, hipovolémia, obstrução grave do fluxo do ventrículo esquerdo ou disfunção autonómica) (ver secção 4.8).

Hipertiroidismo

Observou-se hipertiroidismo com Uptravi. Recomenda-se a realização de testes para a função tiroideia, tal como indicado clinicamente na presença de sinais ou sintomas de hipertiroidismo (ver secção 4.8).

Doença pulmonar veno-oclusiva

Têm sido notificados casos de edema pulmonar com vasodilatadores (sobretudo prostaciclinas) quando utilizados em doentes com doença pulmonar veno-oclusiva. Consequentemente, se surgirem sinais de edema pulmonar aquando da administração de Uptravi em doentes com HAP, deve ser considerada a possibilidade de doença pulmonar veno-oclusiva. Se esta for confirmada, tem que suspender o tratamento.

Idosos (≥ 65 anos)

Existe experiência clínica limitada com selexipag em doentes com mais de 75 anos de idade e, por isso, Uptravi deve ser utilizado com precaução nesta população (ver secção 4.2).

Compromisso hepático

Não existe experiência clínica com selexipag em doentes com compromisso hepático grave (Child-Pugh classe C), logo o tratamento não deve ser administrado nestes doentes. A exposição ao selexipag e ao seu metabolito ativo está aumentada em doentes com compromisso hepático moderado (Child-Pugh classe B; ver secção 5.2). Em doentes com compromisso hepático moderado, a dose diária total de Uptravi deve ser reduzida (ver secção 4.2).

Compromisso renal

Em doentes com compromisso renal grave ($e\text{TFG} < 30\text{mL/min}/1,73\text{m}^2$), a titulação da dose deve ser realizada com precaução. Não existe experiência com Uptravi em doentes que estejam a fazer diálise (ver secção 5.2) e por isso, Uptravi não deve ser utilizado nestes doentes.

Mulheres com potencial para engravidar

As mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar métodos contraceptivos eficazes enquanto tomam selexipag (ver secção 4.6).

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Efeitos de outros medicamentos no selexipag

Selexipag é hidrolisado no seu metabolito ativo pelas carboxilesterases (ver secção 5.2). Selexipag e o seu metabolito ativo sofrem ambos metabolismo oxidativo, principalmente mediado pelo CYP2C8 e numa extensão menor pelo CYP3A4. A glucoronidação do metabolito ativo é catalisada através da UGT1A3 e UGT2B7. Selexipag e o seu metabolito ativo são substratos do OATP1B1 e OATP1B3. Selexipag é um substrato fraco da bomba de efluxo P-gp. O metabolito ativo é um substrato fraco da proteína de resistência do cancro da mama (BCRP).

A farmacocinética do selexipag e do seu metabolito ativo não é afetada pela varfarina.

Inibidores do CYP2C8

Na presença de gemfibrozil 600 mg, duas vezes por dia, um inibidor forte do CYP2C8, a exposição ao selexipag aumentou aproximadamente 2 vezes, enquanto que a exposição ao metabolito ativo, o principal contribuinte para a eficácia, aumentou aproximadamente 11 vezes. A administração concomitante de Uptravi com inibidores fortes do CYP2C8 (ex.^o gemfibrozil) é contraindicada (ver secção 4.3).

A administração concomitante de Uptravi com clopidogrel (dose de carga de 300 mg ou dose de manutenção de 75 mg uma vez por dia), um inibidor moderado do CYP2C8, não apresentou efeito relevante na exposição ao selexipag mas aumentou a exposição ao metabolito ativo aproximadamente 2,2 e 2,7 vezes após a dose de carga e a dose de manutenção, respetivamente. A dose diária total de Uptravi deve ser diminuída, reduzindo cada dose a metade quando coadministrado com inibidores moderados do CYP2C8 (por exemplo, clopidogrel, deferasirox e teriflunomida). Em alternativa, a frequência de administração de Uptravi uma vez por dia para atingir metade da dose diária, pode ser continuada em doentes já bem controlados com um regime posológico de uma vez por dia ou pode ser aplicada em doentes para os quais não esteja disponível a dosagem adequada que suporta uma dosagem duas vezes por dia com metade da dose. Quando a coadministração de um inibidor moderado do CYP2C8 for interrompida, aumente a dose diária total de Uptravi, como aplicável. A dose máxima diária de 1600 microgramas duas vezes por dia não deve ser excedida (ver secção 4.2).

Indutores do CYP2C8

Na presença de rifampicina 600 mg, uma vez por dia, um indutor do CYP2C8 (e das enzimas UGT), a exposição ao selexipag não foi alterada, enquanto que a exposição ao seu metabolito ativo foi reduzida em metade. Pode ser necessário um ajuste de dose do selexipag com a administração concomitante de indutores do CYP2C8 (ex.^o rifampicina, carbamazepina, fenitoína).

Inibidores do UGT1A3 e UGT2B7

O efeito de inibidores fortes da UGT1A3 e UGT2B7 (ácido valpróico, probenecide e fluconazol) na exposição ao selexipag e ao seu metabolito ativo não foi estudado. É necessária precaução aquando da administração concomitante destes medicamentos com Uptravi. Não se pode excluir uma potencial interação farmacocinética com inibidores fortes da UGT1A3 e UGT2B7.

Inibidores e indutores do CYP3A4

Na presença de lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg duas vezes por dia, um forte inibidor do CYP3A4, a exposição ao selexipag aumentou aproximadamente 2 vezes, mas não afetou a exposição ao metabolito ativo do selexipag. Dado o metabolito ativo apresentar uma potência 37 vezes superior, este efeito não é clinicamente relevante. Uma vez que um inibidor forte do CYP3A4 não afetou a farmacocinética do metabolito ativo, indicando que a via do CYP3A4 não é importante na eliminação

do metabolito ativo, não são esperados quaisquer efeitos de indutores do CYP3A4 na farmacocinética do metabolito ativo.

Terapêuticas específicas para a HAP

Na fase 3 do ensaio controlado por placebo em doentes com HAP, a utilização do selexipag em associação com um ARE e um inibidor da PDE-5 resultou numa exposição 30% inferior ao metabolito ativo.

Inibidores do transporte (lopinavir/ ritonavir)

O tratamento concomitante com lopinavir/ ritonavir 400 mg/100mg duas vezes por dia, um forte inibidor do OATP (OATP1B1 e OATP1B3) e da P-gp, aumentou a exposição ao selexipag aproximadamente 2 vezes, mas não afetou a exposição ao metabolito ativo do selexipag. Dado que a maioria do efeito farmacológico deriva do metabolito ativo, este efeito não é clinicamente relevante.

Efeito do selexipag em outros medicamentos

Selexipag e o seu metabolito ativo não inibem ou induzem as enzimas do citocromo P450 e transportam proteínas em concentrações clinicamente relevantes.

Anticoagulantes e inibidores da agregação plaquetária

Selexipag é um inibidor da agregação plaquetária *in vitro*. No estudo controlado por placebo de fase 3 em doentes com HAP, não foi detetado um aumento do risco de hemorragia com selexipag comparativamente com o placebo, incluindo quando o selexipag foi administrado com anticoagulantes (tais como heparina, anticoagulantes cumarínicos) ou inibidores da agregação plaquetária. Num estudo em indivíduos saudáveis, selexipag (400 microgramas duas vezes por dia) não alterou a exposição à S-varfarina (substrato do CYP2C9) ou R-varfarina (substrato do CYP3A4) após uma dose única de 20 mg de varfarina. Selexipag não influenciou o efeito farmacodinâmico da varfarina na razão normalizada internacional.

Midazolam

No estado estacionário após titulação até selexipag 1600 microgramas duas vezes por dia, não foi observada uma alteração clinicamente significativa na exposição ao midazolam, um substrato intestinal e hepático do CYP3A4 sensível, ou do seu metabolito, o 1-hidroximidazolam. A administração concomitante de selexipag com substratos CYP3A4 não requer um ajuste da dose.

Contracetivos hormonais

Não foram realizados estudos sobre interações medicamentosas específicas com contracetivos hormonais. Uma vez que o selexipag não afetou a exposição aos substratos do CYP3A4, midazolam e R-varfarina, ou ao substrato do CYP2C9, S-varfarina, não se espera uma redução da eficácia dos contracetivos hormonais.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar

As mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar métodos contracetivos eficazes enquanto tomam selexipag (ver secção 4.4).

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de selexipag em mulheres grávidas é inexistente. Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à toxicidade reprodutiva. Selexipag e o seu principal metabolito mostraram, *in vitro*, uma potência para os receptores da prostaciclina (IP) 20 a 80 vezes inferior para espécies animais utilizadas nos testes de toxicidade reprodutiva quando comparado com os humanos. Por isso, as margens de segurança para potenciais efeitos na reprodução mediados pelos receptores IP são, consequentemente, menores do que os efeitos não relacionados com os IP (ver secção 5.3).

Uptravi não é recomendado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos.

Amamentação

Desconhece-se se o selexipag e os seus metabolitos são excretados no leite humano. Em ratos, selexipag ou os seus metabolitos são excretados no leite (ver secção 5.3). Não se pode excluir um risco para o lactente. Uptravi não deve ser utilizado durante a amamentação.

Fertilidade

Não existem dados clínicos disponíveis. Em estudos feitos em ratos, selexipag em doses elevadas causou alterações transitórias no ciclo ovulatório que não afetaram a fertilidade (ver secção 5.3). A relevância para os humanos é desconhecida.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Uptravi sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos. O estado clínico do doente e o perfil de reações adversas do selexipag (tais como cefaleias ou hipotensão, ver secção 4.8) devem ser ponderados quando se considerar a capacidade do doente de conduzir e utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentemente notificadas são cefaleias, diarreia, náusea e vômitos, dor mandibular, mialgias, dor nas extremidades, artralgias e rubor. Estas reações são mais frequentes durante a fase da titulação ascendente. A maioria destas reações são de intensidade ligeira a moderada.

A segurança do selexipag tem sido avaliada num estudo controlado por placebo, a longo prazo, de fase 3, em 1156 doentes adultos com HAP sintomática (estudo GRIPHON). A duração média de tratamento foi 76,4 semanas (mediana de 70,7 semanas) no grupo tratado com selexipag *versus* 71,2 semanas (mediana de 63,7 semanas) no grupo tratado com placebo. A exposição ao selexipag foi até 4,2 anos.

Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas observadas no estudo clínico piloto GRIPHON e experiência pós-comercialização estão listadas na tabela em baixo. As reações adversas estão classificadas por frequência dentro de cada classe de sistema de órgãos (CSO) e apresentadas em ordem decrescente de gravidade. As frequências são definidas como muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/10\,000$); muito raras ($< 1/10\,000$).

Classes de sistemas de órgãos	Muito Frequentes	Frequentes	Pouco frequentes
Doenças do sangue e do sistema linfático		Anemia* Diminuição da hemoglobina*	
Doenças endócrinas		Hipertiroidismo* Diminuição da hormona estimulante da tireoide	
Doenças do metabolismo e da nutrição		Diminuição do apetite Diminuição do peso	

Doenças do sistema nervoso	Cefaleias*		
Cardiopatias			Taquicardia sinusal*
Vasculopatias	Rubor*	Hipotensão*	
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Nasofaringite (de origem não-infeciosa)	Congestão nasal	
Doenças gastrointestinais	Diarreia* Vómitos* Náuseas*	Dor abdominal Dispepsia*	
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Erupção cutânea Urticária Eritema Angioedema†	
Afeções músculo-esqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Dor mandibular* Mialgias* Artralgias* Dores nas extremidades*		
Perturbações gerais e alterações no local de administração		Dor	

* Ver secção Descrição das reações adversas selecionadas.

† Casos de angioedema foram notificados em experiência pós-comercialização com uma latência que pode exceder 30 dias de tratamento.

Descrição das reações adversas selecionadas

Efeitos farmacológicos associados à titulação e tratamento de manutenção

Observaram-se frequentemente reações adversas associadas ao modo de ação do selexipag, sobretudo durante a fase de titulação individualizada da dose, e estão listadas em baixo:

Reações adversas associadas do tipo prostaciclina	Titulação		Manutenção	
	Selexipag	Placebo	Selexipag	Placebo
Cefaleias	64%	28%	40%	20%
Diarreia	36%	12%	30%	13%
Náuseas	29%	13%	20%	10%
Dor mandibular	26%	4%	21%	4%
Mialgias	15%	5%	9%	3%
Dor nas extremidades	14%	5%	13%	6%
Vómitos	14%	4%	8%	6%
Rubor	11%	4%	10%	3%
Artralgias	7%	5%	9%	5%

Estes efeitos são geralmente transitórios ou controláveis com tratamento sintomático. 7,5% dos doentes tratados com selexipag suspenderam o tratamento devido a estas reações adversas. A taxa aproximada de reações adversas graves foi de 2,3% no grupo de selexipag e de 0,5% no grupo de placebo. Na prática clínica, verificou-se que os acontecimentos gastrointestinais responderam a medicamentos antidiarreicos, antieméticos e antivertiginosos e/ou medicamentos para doenças gastrointestinais funcionais. Acontecimentos associados a dor foram tratados frequentemente com analgésicos (tais como paracetamol).

Diminuição da hemoglobina

Num estudo controlado por placebo, de fase 3, em doentes com HAP, verificou-se uma alteração absoluta média dos valores de hemoglobina em consultas periódicas desde o início do estudo entre

–0,34 e –0,02 g/dl no grupo tratado com selexipag, comparativamente com –0,05 a 0,25 g/dl no grupo placebo. Verificou-se uma diminuição da concentração de hemoglobina do início do estudo até um valor inferior a 10 g/dl em 8,6% dos doentes tratados com selexipag, e em 5,0% dos doentes tratados com placebo.

Num estudo controlado por placebo, de fase 3, em doentes recentemente diagnosticados com HAP verificou-se uma alteração absoluta média dos valores de hemoglobina em consultas periódicas desde o início do estudo entre –1,77 e –1,26 g/dl no grupo de terapêutica tripla (selexipag, macitentano, tadalafil) em comparação com –1,61 a –1,28 g/dl no grupo de terapêutica dupla (placebo, macitentano e tadalafil). Verificou-se uma diminuição da concentração de hemoglobina do início do estudo até um valor inferior a 10 g/dl em 19,0% dos doentes do grupo de terapêutica tripla, e em 14,5% do grupo de terapêutica dupla. A anemia foi notificada como muito frequente (13,4%) no grupo de terapêutica tripla em comparação com frequente (8,3%) no grupo de dupla terapêutica.

Testes de função tiroideia

Num estudo controlado por placebo, de fase 3, em doentes com HAP, observou-se hipertiroidismo em 1,6% dos doentes no grupo de selexipag, comparativamente a nenhum caso no grupo placebo (ver secção 4.4). Verificou-se uma redução (até –0,3 MU/l de uma mediana de 2,5 MU/l no início do estudo) na mediana da hormona estimulante da tireoide na maior parte das consultas dos doentes no grupo de selexipag. No grupo placebo, não se observou grande alteração nos valores da mediana. Não se verificou qualquer alteração média na triiodotironina ou tiroxina em nenhum dos grupos.

Aumento da frequência cardíaca

No estudo controlado por placebo, de fase 3, em doentes com HAP, verificou-se um aumento transitório da frequência cardíaca média de 3–4 bpm após 2–4 horas depois da toma da dose. O eletrocardiograma revelou taquicardia sinusal em 11,3% dos doentes no grupo de selexipag comparativamente com 8,8% no grupo placebo (ver secção 5.1)

Hipotensão

Num estudo controlado por placebo, de fase 3, em doentes com HAP, observou-se hipotensão em 5,8% dos doentes no grupo de selexipag comparativamente a 3,8% no grupo placebo. As alterações médias absolutas, na pressão arterial sistólica, em visitas regulares, em comparação com o início do estudo variaram entre –2,0 a –1,5 mmHg no grupo de selexipag comparativamente com –1,3 a 0,0 mmHg no grupo placebo e na pressão arterial diastólica variaram entre –1,6 a –0,1 mmHg no grupo de selexipag em comparação com –1,1 a 0,3 mmHg no grupo placebo. Verificou-se uma diminuição da pressão arterial sistólica abaixo de 90 mmHg em 9,7% dos doentes no grupo de selexipag em comparação com 6,7% no grupo placebo.

Dispepsia

Num estudo controlado por placebo, de fase 3, em doentes recentemente diagnosticados com HAP, a dispepsia foi muito frequente (16,8%) nos doentes tratados com terapêutica tripla (selexipag, macitentano, tadalafil) em comparação com frequente (8,3%) nos doentes tratados com dupla terapêutica (placebo, macitentano e tadalafil).

Segurança a longo prazo

Dos 1156 doentes que participaram no estudo principal, 709 doentes fizeram parte do estudo de extensão aberto a longo prazo (330 doentes que continuaram com selexipag do estudo GRIPHON e 379 doentes que tinham recebido placebo no GRIPHON e mudaram para selexipag). O acompanhamento a longo prazo de doentes tratados com selexipag, com uma duração de tratamento mediana de 30,5 meses e por um período máximo de até 103 meses, revelou um perfil de segurança semelhante ao observado no estudo clínico principal acima descrito.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Foram notificados casos isolados de sobredosagem até 3200 microgramas em adultos. A única consequência notificada foi uma náusea ligeira e transitória. Em caso de sobredosagem, devem ser tomadas medidas de suporte, conforme necessário. Devido à elevada ligação do selexipag e do seu metabolito ativo às proteínas plasmáticas, a diálise muito provavelmente é ineficaz.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Agentes antitrombóticos, inibidores da agregação plaquetária excluindo heparina; Código ATC: B01AC27.

Mecanismo de ação

Selexipag é um agonista seletivo do recetor IP, distinto da prostaciclina e dos seus análogos. Selexipag é hidrolisado pelas carboxilesterases para produzir o seu metabolito ativo, o qual é aproximadamente 37 vezes mais potente do que o selexipag. Selexipag e o metabolito ativo são agonistas com elevada afinidade e seletividade para o recetor IP *versus* outros recetores de prostanóides (EP₁–EP₄, DP, FP e TP). A seletividade contra EP₁, EP₃, FP e TP é importante porque estes recetores provocam a contração no trato gastrointestinal e nos vasos sanguíneos, estando bem documentados. A seletividade contra EP₂, EP₄ e DP₁ é importante porque estes recetores medeiam efeitos imunossupressores.

A estimulação do recetor IP pelo selexipag e o seu metabolito ativo leva à vasodilatação, assim como a efeitos anti-proliferativos e anti-fibróticos. Selexipag previne a remodelagem cardíaca e pulmonar num modelo de rato de HAP e causa uma redução proporcional nas pressões pulmonar e periférica, indicando que a vasodilatação periférica reflete a eficácia farmacodinâmica pulmonar. Selexipag não causa dessensibilização do recetor IP *in vitro* nem taquifiliax num modelo de rato.

Efeitos farmacodinâmicos

Eletrofisiologia cardíaca

Num estudo completo do QT em indivíduos adultos saudáveis, doses múltiplas de 800 e 1600 microgramas de selexipag duas vezes por dia não demonstraram qualquer efeito na repolarização cardíaca (intervalo QT_c) nem na condução cardíaca (intervalos PR e QRS), e apresentaram um ligeiro efeito no aumento da frequência cardíaca (o aumento da frequência cardíaca, corrigido por placebo, ajustado desde a linha de base, atingiu 6–7 bpm após 1,5 a 3 horas depois da toma de 800 microgramas de selexipag e 9–10 bpm após o mesmo tempo depois da toma de 1600 microgramas de selexipag).

Fatores de coagulação

Nos estudos de fase 1 e 2, observou-se uma ligeira redução dos níveis plasmáticos do fator de von Willebrand (vWF) com o selexipag; os valores de vWF permaneceram acima do limite inferior do normal.

Hemodinâmica pulmonar

Um estudo clínico em dupla ocultação, de fase 2, controlado por placebo, avaliou as variáveis hemodinâmicas após 17 semanas de tratamento em doentes adultos com HAP, em CF II–III da OMS, e tratados concomitantemente com AREs e/ou inibidores da PDE-5. Os doentes a titular o selexipag até à dose individual tolerada (aumento em incrementos de 200 microgramas duas vezes por dia até 800 microgramas duas vezes por dia; N = 33) obtiveram uma redução média estatisticamente significativa da resistência vascular pulmonar de 30,3% (intervalo de confiança (IC) de

95%: -44,7%; -12,2%; $p = 0,0045$) e um aumento do índice cardíaco (efeito de tratamento médio) de 0,48 L/min/m² (IC 95%: 0,13; 0,83) comparativamente com o placebo (N = 10).

Eficácia e segurança clínicas

Eficácia em doentes adultos com HAP (GRIPHON)

O efeito do selexipag na progressão de HAP foi demonstrado num estudo multicêntrico, a longo prazo (exposição máxima de aproximadamente 4,2 anos), em dupla ocultação, controlado por placebo, de grupos paralelos, determinado por acontecimentos, de fase 3, (GRIPHON), em 1156 doentes com HAP sintomática (CF I-IV da OMS). Os doentes foram aleatorizados para receberem placebo (N = 582) ou selexipag (N = 574) duas vezes por dia. A dose foi aumentada semanalmente em incrementos de 200 microgramas duas vezes por dia, de modo a determinar a dose de manutenção individualizada (200–1600 microgramas duas vezes por dia).

O objetivo primário do estudo foi o tempo até à ocorrência do primeiro evento de morbilidade ou mortalidade até ao fim do tratamento, definido como um objetivo composto de morte (por todas as causas); ou hospitalização devida a HAP; ou progressão da HAP resultando na necessidade de transplante de pulmão ou septostomia auricular com balão; ou início de tratamento com prostanoídes parentéricos ou terapêutica crónica com oxigénio; ou outro agravamento de HAP (doentes em CF II ou III da OMS no início do estudo) confirmado por uma diminuição na distância percorrida em 6 minutos de marcha (Teste de Marcha de 6 Minutos ou TM6M) desde o início do estudo ($\geq 15\%$) e um agravamento da CF da OMS ou (doentes em CF III ou IV da OMS no início do estudo) confirmado por uma diminuição no TM6M desde o início do estudo ($\geq 15\%$) e a necessidade de terapêutica específica adicional para a HAP.

Todos os acontecimentos foram confirmados por um comité de avaliação independente, ocultado à alocação do tratamento.

A idade média foi de 48,1 anos (entre 18 e 80 anos de idade), sendo a maioria dos indivíduos Caucasianos (65,0%) e do sexo feminino (79,8%). 17,9% dos doentes tinham ≥ 65 anos e 1,1% tinham ≥ 75 anos de idade. Aproximadamente 1%, 46%, 53% e 1% dos doentes estavam em CF I, II, III e IV, respetivamente, no início do estudo.

HAP idiopática ou hereditária foi a etiologia mais frequente na população do estudo (58%), seguida pela HAP devido a doenças do tecido conjuntivo (29%), HAP associada a cardiopatia congénita simples corrigida (10%) e HAP associada a outras etiologias (medicamentos e toxinas [2%] e VIH [1%]).

No início do estudo, a maioria dos doentes inseridos (80%) estavam a ser tratados com uma dose estável de uma terapêutica específica para a HAP, seja um ARE (15%), ou um inibidor da PDE-5 (32%) ou ambos (33%).

A duração mediana geral do tratamento em dupla ocultação foi de 63,7 semanas para o grupo placebo e de 70,7 semanas para o grupo do selexipag. 23% dos doentes sob selexipag atingiram doses de manutenção na ordem de 200–400 microgramas, 31% atingiram doses na ordem de 600–1000 microgramas e 43% atingiram doses na ordem de 1200–1600 microgramas.

O tratamento com selexipag 200–1600 microgramas duas vezes por dia resultou numa redução de 40% (razão de risco [HR] 0,60; IC 99%: 0,46; 0,78; valor p no teste log-rank unilateral $< 0,0001$) na ocorrência de acontecimentos de morbilidade ou mortalidade até 7 dias após a toma da última dose comparativamente ao placebo (Figura 1). O efeito benéfico do selexipag foi principalmente devido a uma redução das hospitalizações devidas a HAP e uma redução de outros acontecimentos relacionados com o agravamento da doença (Tabela 1).

Figura 1 Estimativas de Kaplan-Meier do primeiro acontecimento de morbidade-mortalidade

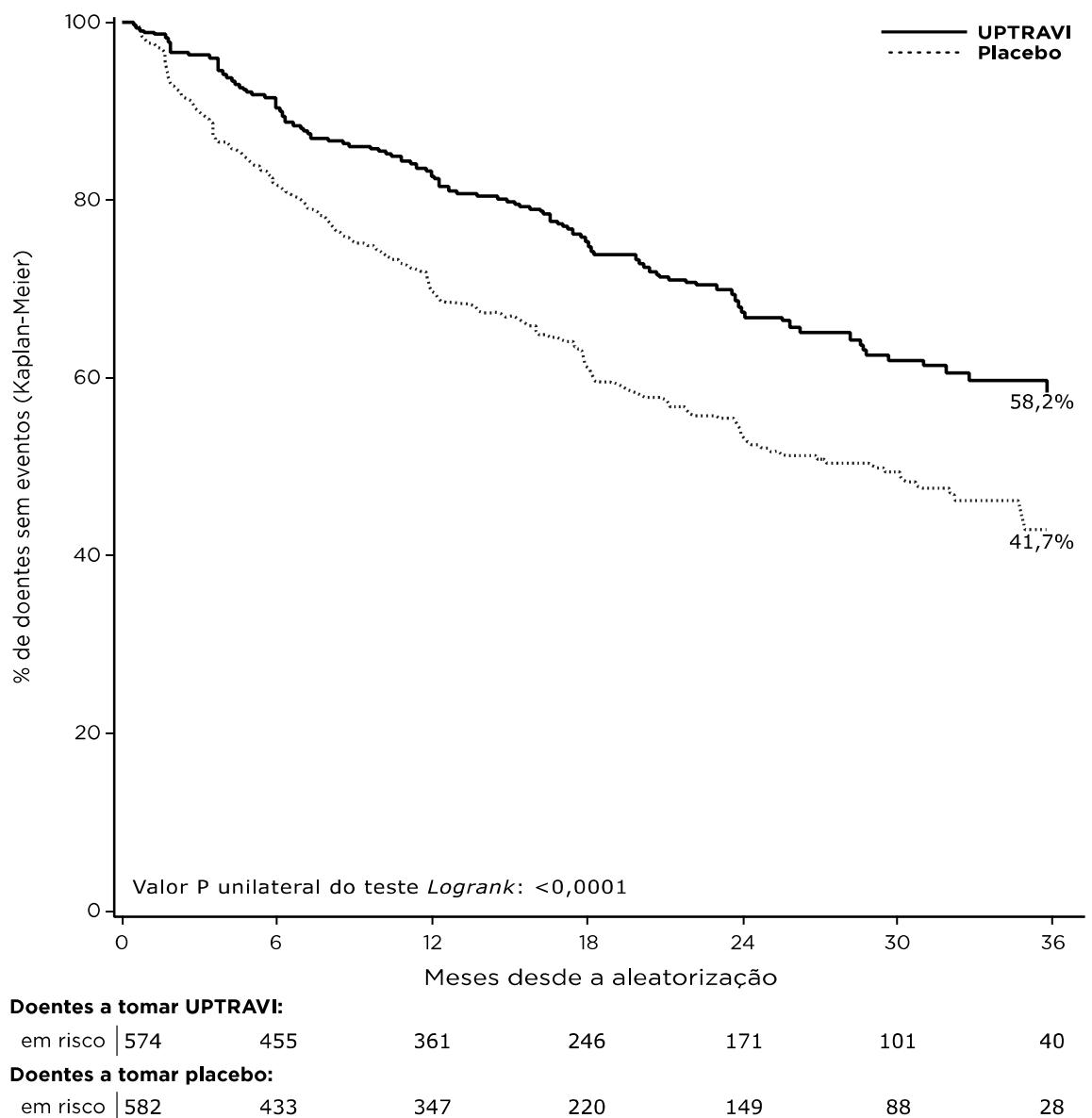


Tabela 1 Resumo dos acontecimentos

Objetivos & Estatística	Doentes com um acontecimento		Comparação do tratamento: selexipag vs. placebo			
	Placebo (N=582)	Selexipag (N=574)	Redução Absoluta do Risco	Redução Relativa do Risco (99% IC)	HR (99% IC)	Valor p
Acontecimentos morbidade-mortalidade ^a	58,3%	41,8%	16,5%	40% (22%; 54%)	0,60 (0,46; 0,78)	< 0,0001
Hospitalização devida a HAP ^b n (%)	109 (18,7%)	78 (13,6%)	5,1%	33% (2%; 54%)	0,67 (0,46; 0,98)	0,04

Agravamento da doença^b n (%)	100 (17,2%)	38 (6,6%)	10,6%	64% (41%; 78%)	0,36 (0,22; 0,59)	< 0,0001
Início de prostanóide i.v./s.c. ou oxigenoterapia^{b,c} n (%)	15 (2,6%)	11 (1,9%)	0,7%	32% (-90%; 76%)	0,68 (0,24; 1,90)	0,53
Morte até EOT + 7 dias^d n (%)	37 (6,4%)	46 (8,0%)	-1,7%	-17% (-107%, 34%)	1,17 (0,66; 2,07)	0,77
Morte até ao fim do estudo^d n (%)	105 (18,0%)	100 (17,4%)	0,6%	3% (-39%; 32%)	0,97 (0,68; 1,39)	0,42

IC = intervalo de confiança; EOT = fim do tratamento; HR = razão de risco; i.v. = intravenoso; HAP = hipertensão arterial pulmonar; s.c. = subcutâneo.

^a % de doentes com um evento aos 36 meses = $100 \times (1 - \text{estimativa Kaplan-Meier})$; razão de risco estimada com base no Modelo de Risco Proporcional de Cox; valor p no teste log-rank unilateral não estratificado

^b % de doentes com um evento como parte do objetivo primário até EOT + 7 dias; razão de risco estimada com base no método de Aalen Johansen; valor p bilateral utilizando o teste de Gray

^c Inclui ‘Necessidade de transplante pulmonar ou septostomia auricular’ (1 doente sob selexipag e 2 sob placebo)

^d % de doentes com um evento até EOT + 7 dias ou até ao fim do estudo; razão de risco estimada com base no Modelo de Risco Proporcional de Cox; valor p no teste log-rank unilateral não estratificado

O aumento numérico de mortes até ao fim do tratamento + 7 dias mas não até ao fim do estudo foi posteriormente investigado por modelação matemática, mostrando que o desequilíbrio nas mortes é consistente com a suposição de um efeito neutro na mortalidade por HAP e redução de acontecimentos não fatais.

O efeito observado do selexipag no objetivo primário *versus* placebo foi consistente ao longo da dose de manutenção individualizada, como demonstrado pela razão de risco para as três categorias predefinidas (0,60 para 200–400 microgramas duas vezes por dia, 0,53 para 600–1000 microgramas duas vezes por dia e 0,64 para 1200–1600 microgramas duas vezes por dia), sendo consistente com o efeito global do tratamento (0,60).

A eficácia do selexipag no objetivo primário foi consistente ao longo dos subgrupos de doentes definidos pela idade, sexo, origem étnica, etiologia, região geográfica, CF da OMS, e em monoterapia ou em associação com um ARE ou um inibidor da PDE-5 ou em tripla associação com ambos um ARE e um inibidor da PDE-5.

O tempo até à morte relacionada com HAP ou hospitalização devido a HAP foi avaliado como um objetivo secundário. O risco da ocorrência de um evento para este objetivo foi reduzido em 30% em doentes tratados com selexipag comparativamente com placebo (HR 0,70, IC 99%: 0,50, 0,98; valor p no teste log-rank unilateral = 0,0031). As percentagens de doentes com um evento ao Mês 36 foram de 28,9% e de 41,3%, nos grupos de selexipag e placebo, respetivamente, com uma redução do risco absoluto de 12,4%.

O número de doentes que experienciaram, como primeiro evento, morte devida a HAP ou hospitalização devido a HAP até ao fim do tratamento foi de 102 (17,8%) no grupo de selexipag, e de 137 (23,5%) no grupo placebo. Verificou-se morte devida a HAP como parte do objetivo em 16 (2,8%) dos doentes sob selexipag, e em 14 (2,4%) sob placebo. Verificou-se hospitalização devida a HAP em 86 (15,0%) dos doentes sob selexipag e em 123 (21,1%) dos doentes sob placebo. Selexipag reduziu o risco de hospitalização devida a HAP como primeiro evento comparativamente com o placebo (HR 0,67, IC 99%: 0,46; 0,98; valor p no teste log-rank unilateral = 0,04).

O número total de mortes por todas as causas até o fim do estudo foi de 100 (17,4%) no grupo de selexipag e de 105 (18,0%) no grupo de placebo (HR 0,97, IC 99%: 0,68; 1,39). O número de mortes devido a HAP até ao fim do estudo foi de 70 (12,2%) no grupo de selexipag e de 83 (14,3%) no grupo de placebo.

Objetivos sintomáticos

A capacidade para o exercício foi avaliada como objetivo secundário. Os valores medianos no TM6M no início do estudo foram de 376 m (entre 90 a 482 m) e de 369 m (entre 50 e 515 m) no grupo sob selexipag e no grupo placebo, respetivamente. O tratamento com selexipag resultou num efeito mediano no TM6M corrigido por placebo medido no vale (ou seja, cerca de 12h após a dose) de 12 m na Semana 26 (IC 99%: 1, 24 m; valor p unilateral = 0,0027). Em doentes sem tratamento específico para a HAP, o efeito do tratamento corrigido por placebo medido no vale foi de 34 m (IC 99%: 10, 63 m).

A qualidade de vida foi avaliada num subgrupo de doentes no estudo GRIPHON, utilizando o questionário CAMPHOR (*Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review*). Não se observou um efeito significativo de tratamento desde o início do estudo até à Semana 26.

Dados a longo prazo na HAP

Os doentes envolvidos no estudo principal (GRIPHON) foram considerados elegíveis para fazer parte de um estudo de extensão aberto a longo prazo. Um total de 574 doentes foram tratados com selexipag no estudo GRIPHON; destes, 330 doentes continuaram o tratamento com selexipag no estudo de extensão aberto. A mediana da duração do acompanhamento foi de 4,5 anos e a mediana da exposição ao selexipag foi de 3 anos. No decurso do acompanhamento, pelo menos um outro medicamento para a HAP foi associado ao selexipag em 28,4% dos doentes. No entanto, a maior parte da exposição ao tratamento (86,3%), no total dos 574 doentes, foi acumulada sem a adição de novos medicamentos para a HAP. Estimativas de Kaplan-Meier da sobrevida destes 574 doentes no decurso do GRIPHON e do estudo de extensão a longo prazo nos anos 1, 2, 5 e 7 foram, respetivamente, 92%, 85%, 71% e 63%. A sobrevida nos anos 1, 2, 5 e 7 para 273 doentes em CF II da OMS no início do estudo principal foi, respetivamente, 97%, 91%, 80% e 70% e para 294 doentes em CF III da OMS no início do estudo foi, respetivamente, 88%, 80%, 62% e 56%. Considerando que o tratamento adicional para a HAP foi iniciado numa pequena quantidade de doentes e que não existiu grupo de controlo no estudo de extensão, o benefício de selexipag para a sobrevida não pode ser confirmado com estes dados.

Tratamento de associação triplo inicial com selexipag, macitentano e tadalafil em doentes recentemente diagnosticados com HAP

Num estudo controlado por placebo, em dupla ocultação, um total de 247 doentes recentemente diagnosticados com HAP foram aleatorizados para avaliar o efeito do tratamento da terapêutica inicial tripla (selexipag, macitentano e tadalafil) (N = 123) versus dupla (placebo, macitentano e tadalafil) (N = 124).

O objetivo primário, alteração desde o início do estudo na resistência vascular pulmonar (RVP) na semana 26, não demonstrou uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos, embora tenha demonstrado uma melhoria desde o início do estudo em ambos os grupos de tratamento (redução relativa de 54% no grupo de terapêutica inicial tripla vs. 52% no grupo de terapêutica inicial dupla). Ao longo de um acompanhamento mediano de 2 anos, 4 (3,4%) doentes do grupo de terapêutica tripla e 12 (9,4%) do grupo de terapêutica dupla morreram.

População pediátrica

Eficácia e segurança interinas em doentes pediátricos com HAP (SALTO)

A eficácia e segurança em doentes pediátricos com idade ≥ 2 a < 18 anos com HAP foram avaliadas de forma descritiva num estudo de fase 3 multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo, de grupos paralelos (SALTO). Um total de 138 doentes foram aleatorizados 1:1 para receber selexipag (N = 69) ou placebo (N = 69) duas vezes por dia. As doses de selexipag de 100, 150 ou 200 microgramas foram tituladas até 800, 1200 ou 1600 microgramas duas vezes por dia com base na categoria de peso e na tolerabilidade (ver secção 5.2). Foi realizada a análise interina quando 92 doentes atingiram 24 semanas de tratamento.

O objetivo primário do estudo foi o tempo até à primeira progressão da doença confirmada pela Comissão de Acontecimentos Clínicos (*Clinical Events Committee* ou CEC) até 7 dias após a última dose de tratamento do estudo. Os objetivos secundários e exploratórios incluíram a segurança e a tolerabilidade, alterações no TM6M, na CF da OMS e nos dados da pro-hormona N-terminal do péptido natriurético cerebral (NT-proBNP), ecocardiografia, atividade física e medições da qualidade de vida.

Globalmente, a duração mediana do tratamento foi de 50 semanas e aproximadamente 50% dos doentes atingiram 12 meses de tratamento. A maioria dos doentes tinha HAP idiopática (55,8%), estava a fazer terapêutica de associação de base (74,6%) e era CF II da OMS (76,8%). A idade média era de 11,8 anos (entre 3 e 18 anos de idade).

Foram notificados acontecimentos de progressão da doença confirmada pela CEC em 16 (23,2%) doentes no grupo de selexipag e 11 (15,9%) no grupo de placebo.

A natureza dos acontecimentos adversos notificados foi consistente com o perfil de segurança conhecido do selexipag (predominantemente caracterizado por reações adversas associadas à sua semelhança à prostaciclina; ver secção 4.8) e com os acontecimentos esperados numa população de doentes com HAP, incluindo acontecimentos adversos associados à progressão da doença HAP. Durante o período de titulação, a reação adversa vômitos foi notificada com uma frequência mais elevada (19 [27,5%] no grupo de selexipag e 5 [7,2%] no grupo de placebo), comparativamente com os adultos (ver secção 4.8). A progressão da doença HAP foi o acontecimento adverso grave mais frequentemente notificado em 8 (11,6%) dos doentes no grupo de selexipag, comparativamente com 4 (5,8%) no grupo de placebo. O número total de mortes por todas as causas foi de 7 (10,1%) no grupo de selexipag e 5 (7,2%) no grupo de placebo, das quais 5 (7,2%) e 3 (4,3%) ocorreram durante o tratamento com selexipag e placebo, respetivamente. Todas as mortes, exceto uma, foram associadas à HAP.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética do selexipag e do seu metabolito ativo foi estudada principalmente em indivíduos saudáveis. A farmacocinética do selexipag e do seu metabolito ativo, tanto após administração de dose única como de doses múltiplas, foi proporcional à dose até uma dose única de 800 microgramas e doses múltiplas até 1800 microgramas duas vezes por dia. Após administração de doses múltiplas, as condições de estado estacionário do selexipag e o seu metabolito ativo foram atingidas em 3 dias. Não ocorreu acumulação plasmática do composto de origem nem do seu metabolito ativo no plasma, após administração de doses múltiplas.

Em indivíduos saudáveis, a variabilidade interindividual na exposição (área sob a curva relativa a um intervalo posológico) no estado estacionário ao selexipag e ao seu metabolito ativo foi de 43% e 39%, respetivamente. A variabilidade intraindividual na exposição ao selexipag e ao seu metabolito ativo foi de 24% e 19%, respetivamente.

A exposição ao selexipag e ao seu metabolito ativo no estado estacionário em doentes com HAP e em indivíduos saudáveis foi semelhante. A farmacocinética do selexipag e do seu metabolito ativo em doentes com HAP não foi influenciada pela gravidade da doença e não se alterou com o tempo.

Absorção

Selexipag é rapidamente absorvido e é hidrolisado pelas carboxilesterases no seu metabolito ativo no fígado.

As concentrações plasmáticas máximas observadas do selexipag e do seu metabolito ativo são alcançadas em cerca de 1–3 horas e 3–4 horas, respetivamente, após administração oral.

A biodisponibilidade absoluta do selexipag em humanos é aproximadamente 49%. Isto é, muito provavelmente, devido a um efeito de primeira passagem de selexipag dado que as concentrações plasmáticas do metabolito ativo são semelhantes após a administração da mesma dose por via oral e por via intravenosa.

Na presença de alimentos, a exposição ao selexipag após dose única de 400 microgramas aumentou em 10% nos indivíduos Caucasianos e diminuiu em 15% nos indivíduos Japoneses, enquanto a exposição ao metabolito ativo diminuiu em 27% (indivíduos Caucasianos) e em 12% (indivíduos Japoneses). Mais indivíduos relataram acontecimentos adversos após administração em jejum do que após ingestão de alimentos.

Distribuição

Selexipag e o seu metabolito ativo ligam-se em grande medida às proteínas plasmáticas (aproximadamente 99% no total e na mesma extensão à albumina e à alfa1-glicoproteína ácida). O volume de distribuição do selexipag no estado estacionário é de 11,7 L.

Biotransformação

Selexipag é hidrolisado no seu metabolito ativo no fígado e no intestino pelas carboxilesterases. O metabolismo oxidativo catalisado principalmente pelo CYP2C8 e numa extensão menor pelo CYP3A4 leva à formação de produtos hidroxilados e desalquilados. UGT1A3 e UGT2B7 estão envolvidas na glucoronidação do metabolito ativo. À exceção do metabolito ativo, nenhum dos metabolitos circulantes no plasma humano excede 3% do material total relacionado ao medicamento. Tanto em indivíduos saudáveis como em doentes com HAP, após a administração oral, a exposição no estado estacionário ao metabolito ativo é de aproximadamente 3 a 4 vezes superior à do composto de origem.

Eliminação

Selexipag é eliminado predominantemente através de metabolismo com uma semivida média de eliminação terminal de 0,8–2,5 horas. O metabolito ativo tem uma semivida de 6,2–13,5 horas. A depuração corporal total do selexipag é 17,9 L/h. A excreção em indivíduos saudáveis foi completa 5 dias após a administração e ocorreu primariamente através das fezes (correspondente a cerca de 93% da dose administrada), comparativamente com 12% através da urina.

Populações especiais

Não se observou um efeito clinicamente relevante do sexo, origem étnica, idade ou peso corporal na farmacocinética do selexipag e do seu metabolito ativo em indivíduos saudáveis ou doentes com HAP.

População pediátrica

A farmacocinética do selexipag em doentes pediátricos com idade ≥ 2 a < 18 anos com HAP foi estudada no estudo de fase 2, aberto, de braço único (AC-065A203 [N = 62]) e no SALTO [N = 36] [ver secção 5.1]).

Aos doentes pediátricos foi administrado selexipag numa dose inicial de 100 microgramas duas vezes por dia (peso corporal ≥ 9 kg e < 25 kg), 150 microgramas duas vezes por dia (peso corporal ≥ 25 kg e < 50 kg) e 200 microgramas duas vezes por dia (peso corporal ≥ 50 kg). A dose foi titulada até à dose mais elevada tolerada individualmente, até um máximo de 800 microgramas duas vezes por dia (peso corporal ≥ 9 kg e < 25 kg), 1200 microgramas duas vezes por dia (peso corporal ≥ 25 kg e < 50 kg) e 1600 microgramas duas vezes por dia (peso corporal ≥ 50 kg). O regime posológico ajustado ao peso corporal aplicado resultou numa exposição combinada de selexipag e do seu metabolito ativo comparável à observada em doentes adultos.

Compromisso renal

A exposição ao selexipag e ao seu metabolito ativo foi 1,4 a 1,7 vezes superior (concentração plasmática máxima e área sob a curva de concentração plasmática-tempo) em doentes com compromisso renal grave ($e\text{TFG} < 30 \text{ mL/min}/1,73 \text{ m}^2$).

Compromisso hepático

Em indivíduos com compromisso hepático ligeiro (Child-Pugh classe A) ou moderado (Child-Pugh classe B), a exposição ao selexipag foi 2 e 4 vezes superior, respetivamente, em comparação com indivíduos saudáveis. A exposição ao metabolito ativo permaneceu quase inalterada em indivíduos com compromisso hepático ligeiro e duplicou em indivíduos com compromisso hepático moderado. Apesar de dois indivíduos com compromisso hepático grave (Child-Pugh classe C) foram tratados com selexipag. A exposição ao selexipag e ao seu metabolito ativo nestes dois indivíduos foi semelhante à observada em indivíduos com compromisso hepático moderado (Child-Pugh classe B).

Com base em modelos e simulações de um estudo em indivíduos com compromisso hepático, prevê-se que, no estado estacionário, a exposição ao selexipag em indivíduos com compromisso hepático moderado (Child-Pugh classe B), após regime posológico de uma vez por dia seja aproximadamente 2 vezes superior à de indivíduos saudáveis sob selexipag com um regime posológico de duas vezes por dia. Nestes doentes sob selexipag uma vez por dia, prevê-se que a exposição ao metabolito ativo no estado estacionário seja semelhante à de indivíduos saudáveis com um regime de duas vezes por dia. Indivíduos com compromisso hepático grave (Child-Pugh classe C) demonstraram uma exposição prevista semelhante no estado estacionário à de indivíduos com compromisso hepático moderado com regime posológico de uma vez por dia.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Nos estudos de toxicidade de dose repetida em roedores, a forte diminuição da pressão arterial resultante de efeitos farmacológicos exagerados induziu sinais clínicos transitórios e reduziu o consumo de alimentos e o ganho de peso corporal. Em cães adultos e juvenis, o intestino e o osso/medula óssea foram identificados como os principais órgãos-alvo após tratamento com selexipag. Em cães juvenis, observou-se um atraso no encerramento da placa de crescimento epifisário femoral e/ou tibial. O nível de efeito-adverso-não-observado não foi estabelecido. Em cães juvenis observou-se esporadicamente invaginação intestinal devido a efeitos relacionados com a prostaciclina na motilidade intestinal. As margens de segurança adaptadas para a potência do recetor IP para o metabolito ativo foram 2 vezes superiores (com base na exposição total) à exposição terapêutica em humanos. Este resultado não ocorreu em estudos de toxicidade com ratinhos ou ratos. Devido à sensibilidade espécie-específica dos cães para desenvolver invaginação intestinal, este resultado não é considerado relevante para os humanos adultos.

O aumento da ossificação e as alterações resultantes na medula óssea deveram-se à ativação dos recetores EP₄ em cães. Como os recetores humanos EP₄ não são ativados pelo selexipag ou pelo seu metabolito ativo, este efeito é espécie-específico e, por isso, não relevante para os humanos.

Selexipag e o seu metabolito ativo não são genotóxicos com base na evidência global dos estudos de genotoxicidade realizados.

Nos estudos de carcinogenicidade a 2 anos de duração, selexipag provocou um aumento da incidência de adenomas da tireoide em ratinhos e adenomas de células de Leydig em ratos. Os mecanismos são específicos para os roedores. Verificou-se tortuosidade arteriolar da retina após 2 anos de tratamento apenas em ratos. Mecanicamente, considerou-se que o efeito foi induzido pela vasodilatação ao longo da vida e alterações subsequentes na hemodinâmica ocular. Resultados histopatológicos adicionais do selexipag foram observados apenas em exposições consideradas excessivas em relação à exposição humana máxima, indicando pouca relevância para os humanos.

Num estudo de fertilidade realizado em ratos, observou-se um prolongamento do ciclo ovulatório, resultando num maior número de dias até à copulação, em exposições 173 vezes superiores às exposições terapêuticas (com base nas exposições totais), sendo o nível de efeito-não-observado 30 vezes superior à exposição terapêutica. Caso contrário, os parâmetros de fertilidade não foram afetados.

Selexipag não foi teratogénico em ratos e coelhos (margens de exposição 13 vezes superiores à exposição terapêutica para o selexipag e 43 vezes para o metabolito ativo, com base na exposição total). As margens de segurança para potenciais efeitos na reprodução relacionados com os receptores IP foram 20 para a fertilidade e 5 e 1 (baseado na exposição livre) para o desenvolvimento embriofetal em ratos e coelhos, respetivamente, quando adaptado para diferenças na potência dos receptores. No estudo de desenvolvimento pré e pós-natal em ratos, selexipag não induziu quaisquer efeitos na função materna e capacidade reprodutiva das crias.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

Manitol (E421)
Amido de milho
Hidroxipropilcelulose de baixa substituição
Hidroxipropilcelulose
Esterato de magnésio

Película de revestimento

Uptravi 100 microgramas comprimido revestido por película
Hipromelose (E464)
Propilenoglicol (E1520)
Dióxido de titânio (E171)
Óxido de ferro amarelo (E172)
Óxido de ferro preto (E172)
Cera de carnaúba
Talco

Uptravi 200 microgramas comprimido revestido por película
Hipromelose (E464)
Propilenoglicol (E1520)
Dióxido de titânio (E171)
Óxido de ferro amarelo (E172)
Cera de carnaúba

Uptravi 400 microgramas comprimido revestido por película
Hipromelose (E464)
Propilenoglicol (E1520)
Dióxido de titânio (E171)
Óxido de ferro vermelho (E172)
Cera de carnaúba

Uptravi 600 microgramas comprimido revestido por película
Hipromelose (E464)
Propilenoglicol (E1520)
Dióxido de titânio (E171)
Óxido de ferro vermelho (E172)
Óxido de ferro preto (E172)
Cera de carnaúba

Uptravi 800 microgramas comprimido revestido por película

Hipromelose (E464)
Propilenoglicol (E1520)
Dióxido de titânio (E171)
Óxido de ferro amarelo (E172)
Óxido de ferro preto (E172)
Cera de carnaúba

Uptravi 1000 microgramas comprimido revestido por película

Hipromelose (E464)
Propilenoglicol (E1520)
Dióxido de titânio (E171)
Óxido de ferro vermelho (E172)
Óxido de ferro amarelo (E172)
Cera de carnaúba

Uptravi 1200 microgramas comprimido revestido por película

Hipromelose (E464)
Propilenoglicol (E1520)
Dióxido de titânio (E171)
Óxido de ferro preto (E172)
Óxido de ferro vermelho (E172)
Cera de carnaúba

Uptravi 1400 microgramas comprimido revestido por película

Hipromelose (E464)
Propilenoglicol (E1520)
Dióxido de titânio (E171)
Óxido de ferro amarelo (E172)
Cera de carnaúba

Uptravi 1600 microgramas comprimido revestido por película

Hipromelose (E464)
Propilenoglicol (E1520)
Dióxido de titânio (E171)
Óxido de ferro preto (E172)
Óxido de ferro vermelho (E172)
Óxido de ferro amarelo (E172)
Cera de carnaúba

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

Blister: 4 anos.

Frasco fechado: 18 meses. Após a primeira abertura do frasco: 3 meses ou até à data de validade (o que ocorrer primeiro).

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Uptravi 100 microgramas comprimidos revestidos por película

Frasco de polietileno de alta densidade (HDPE) com fecho resistente à abertura por crianças, contendo cápsula de 1 g de excicante de sílica na tampa e um revestimento vedante térmico.

Embalagens de 60 comprimidos revestidos por película (frascos).

Embalagens de 140 comprimidos revestidos por película (embalagem de titulação, frascos).

Uptravi 200 microgramas comprimidos revestidos por película

Poliamida / alumínio / HDPE / PE com agente exsicante incorporado / *blister* HDPE selado com uma película de alumínio.

Cada fita de *blister* contém 10 comprimidos revestidos por película

Embalagens de 10 ou 60 comprimidos revestidos por película (1 ou 6 fitas de *blister*).

Embalagens de 60 ou 140 comprimidos revestidos por película (embalagens de titulação, 6 ou 14 fitas de *blister*).

Uptravi 400 microgramas, 600 microgramas, 800 microgramas, 1000 microgramas, 1200 microgramas, 1400 microgramas e 1600 microgramas comprimidos revestidos por película

Poliamida / alumínio / HDPE / PE com agente exsicante incorporado / *blister* HDPE selado com uma película de alumínio.

Cada fita de *blister* contém 10 comprimidos revestidos por película

Embalagens de 60 comprimidos revestidos por película (6 fitas de *blister*).

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Bélgica

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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 DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 12 de maio 2016

Data da última renovação: 14 de dezembro de 2020

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Bélgica

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
 - Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).
- Medidas adicionais de minimização do risco**

Antes do lançamento no mercado de Uptravi em cada Estado-Membro, o Titular da AIM deve acordar o conteúdo e formato do Sistema de Acesso Controlado com a Autoridade Competente Nacional.

O Sistema de Acesso Controlado tem por objetivo facilitar a identificação de prescritores, abordando-os com a informação adequada na utilização segura e eficaz de Uptravi, e facultar-lhes ferramentas de minimização do risco, especialmente relativas ao risco potencial de erro de medicação. O Sistema de Acesso Controlado deve incluir três princípios chave que serão incorporados em cada sistema em todos os Estados Membros. São eles:

- A identificação e manutenção de uma lista de todos os prescritores de Uptravi;

- A distribuição de *kits* a todos os prescritores identificados para minimizar, em particular, os riscos de erro de medicação;
- Seguimento da receção dos *kits* pelos prescritores.

O Titular da AIM assegurará que em cada Estado Membro onde o Uptravi é comercializado, a todos os profissionais que se espera prescreverem e/ou dispensarem Uptravi será facultado um *Kit* do Prescritor contendo o seguinte:

- O Resumo das Características do Medicamento de Uptravi;
- Carta de apresentação ao profissional de saúde;
- Guia(s) de titulação do profissional de saúde em cartão laminado A4;
- Guia(s) de titulação do doente;
- Folheto do doente.

A carta de apresentação ao profissional de saúde deve explicar que o propósito dos materiais educacionais é reduzir o risco de erro de medicação devido à disponibilidade de vários comprimidos e dosagens, e deve fornecer uma lista de conteúdos do *Kit* do Prescritor.

Os guias de titulação do profissional de saúde em cartão laminado A4 sobre as doses iniciais de 100 microgramas e 200 microgramas de selexipag têm como intenção reduzir o risco de erro de medicação devido à fase de titulação no início de tratamento com Uptravi e deve conter os seguintes elementos chave:

- O conceito de doseamento e titulação;
- A passagem para a dose de manutenção (fase de titulação);
- Expectativas e gestão de reações adversas durante a fase de titulação;
- Encorajamento e orientação dos profissionais de saúde para comunicarem de forma clara com o doente durante a sua primeira visita, assim como tomarem a responsabilidade de contactar o doente durante a fase de titulação, facilitando a comunicação entre o profissional de saúde e o doente (necessidade de contacto e agendamento de chamadas telefónicas).

Estão disponíveis guias de titulação do doente sobre as doses iniciais de 100 microgramas e 200 microgramas de selexipag. O guia de titulação do doente a ser utilizado pelo profissional de saúde durante as discussões com o doente deve conter os seguintes elementos chave:

- Versão em linguagem simples do guia de titulação do profissional de saúde em cartão laminado A4;
- Diário para facilitar a utilização de Uptravi e servir de recordatório para os doentes (ex.º para contactar o seu médico), e um espaço para registar a toma de comprimidos;
- Informação sobre a utilização segura e eficaz de Uptravi em linguagem simples.

O guia de titulação do doente correspondente à dose inicial de selexipag do doente, de 100 microgramas ou 200 microgramas, juntamente com o Folheto de Informação para o Doente devem ser entregues ao doente depois da demonstração. Os doentes receberão um guia de titulação e Folheto do Doente nas suas embalagens de titulação de Uptravi.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR – EMBALAGEM DE TITULAÇÃO****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Uptravi 100 microgramas comprimidos revestidos por película
selexipag

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 100 microgramas de selexipag.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimido revestido por película

Embalagem de titulação
140 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Não dividir ou esmagar.
Consultar o folheto informativo e o guia de titulação antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP
Utilizar dentro de 3 meses após a primeira abertura.

Data de abertura:

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/15/1083/013

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Uptravi 100 microgramas

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

Uptravi 100 microgramas comprimidos revestidos por película
selexipag

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 100 microgramas de selexipag.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido revestido por película

60 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Não dividir ou esmagar.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP
Utilizar dentro de 3 meses após a primeira abertura.

Data de abertura:

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/15/1083/012

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Uptravi 100 microgramas

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**RÓTULO DO FRASCO****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Uptravi 100 microgramas comprimidos revestidos por película
selexipag

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 100 microgramas de selexipag.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimido revestido por película

60 comprimidos revestidos por película
140 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Não dividir ou esmagar.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP
Utilizar dentro de 3 meses após a primeira abertura.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR - EMBALAGEM DE TITULAÇÃO****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Uptravi 200 microgramas comprimidos revestidos por película
selexipag

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 200 microgramas de selexipag.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimidos revestidos por película

Embalagem de titulação

60 comprimidos revestidos por película

140 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Não dividir ou esmagar.

Consultar o folheto informativo e o guia de titulação antes de utilizar.

Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APPLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Bélgica

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/15/1083/003

EU/1/15/1083/011

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Uptravi 200 microgramas

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC

SN

NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

Uptravi 200 microgramas comprimidos revestidos por película
Uptravi 400 microgramas comprimidos revestidos por película
Uptravi 600 microgramas comprimidos revestidos por película
Uptravi 800 microgramas comprimidos revestidos por película
Uptravi 1000 microgramas comprimidos revestidos por película
Uptravi 1200 microgramas comprimidos revestidos por película
Uptravi 1400 microgramas comprimidos revestidos por película
Uptravi 1600 microgramas comprimidos revestidos por película
selexipag

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 200 microgramas de selexipag.
Cada comprimido revestido por película contém 400 microgramas de selexipag.
Cada comprimido revestido por película contém 600 microgramas de selexipag.
Cada comprimido revestido por película contém 800 microgramas de selexipag.
Cada comprimido revestido por película contém 1000 microgramas de selexipag.
Cada comprimido revestido por película contém 1200 microgramas de selexipag.
Cada comprimido revestido por película contém 1400 microgramas de selexipag.
Cada comprimido revestido por película contém 1600 microgramas de selexipag.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimidos revestidos por película

10 comprimidos revestidos por película
60 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Não dividir ou esmagar.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Uptravi 200 microgramas
Uptravi 400 microgramas
Uptravi 600 microgramas

Uptravi 800 microgramas
Uptravi 1000 microgramas
Uptravi 1200 microgramas
Uptravi 1400 microgramas
Uptravi 1600 microgramas

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTERS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Uptravi 200 microgramas comprimidos
Uptravi 400 microgramas comprimidos
Uptravi 600 microgramas comprimidos
Uptravi 800 microgramas comprimidos
Uptravi 1000 microgramas comprimidos
Uptravi 1200 microgramas comprimidos
Uptravi 1400 microgramas comprimidos
Uptravi 1600 microgramas comprimidos
selexipag

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Janssen-Cilag Int

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

**Uptravi 100 microgramas comprimidos revestidos por película
Uptravi 200 microgramas comprimidos revestidos por película
Uptravi 400 microgramas comprimidos revestidos por película
Uptravi 600 microgramas comprimidos revestidos por película
Uptravi 800 microgramas comprimidos revestidos por película
Uptravi 1000 microgramas comprimidos revestidos por película
Uptravi 1200 microgramas comprimidos revestidos por película
Uptravi 1400 microgramas comprimidos revestidos por película
Uptravi 1600 microgramas comprimidos revestidos por película**
selexipag

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro (ver secção 4).

O que contém este folheto:

1. O que é Uptravi e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Uptravi
3. Como tomar Uptravi
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Uptravi
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Uptravi e para que é utilizado

Uptravi é um medicamento que contém a substância ativa selexipag. Esta atua nos vasos sanguíneos de uma forma parecida à substância natural prostaciclina, fazendo-os relaxar e dilatar.

Uptravi é usado no tratamento a longo prazo da hipertensão arterial pulmonar (HAP) em doentes adultos insuficientemente controlados com outros tipos de medicamentos para a HAP conhecidos como antagonistas dos recetores da endotelina e inibidores da fosfodiesterase tipo 5. Uptravi pode ser usado sozinho se o doente não for candidato para estes medicamentos.

A HAP é uma pressão sanguínea elevada nos vasos sanguíneos que transportam o sangue do coração para os pulmões (as artérias pulmonares). Em pessoas com HAP, estas artérias ficam mais estreitas, o que faz com que o coração tenha de trabalhar mais para bombear o sangue através delas. Isto faz com que as pessoas se sintam cansadas, com tonturas, com falta de ar ou outros sintomas.

Ao atuar de forma semelhante à substância natural prostaciclina, este medicamento dilata as artérias pulmonares e reduz o seu espessamento. Isto faz com que seja mais fácil para o coração bombear sangue através delas. Uptravi baixa a pressão nas artérias pulmonares, isto alivia os sintomas da HAP e atrasa a progressão da doença HAP.

2. O que precisa de saber antes de tomar Uptravi

Não tome Uptravi:

- se tem alergia ao selexipag ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se tem um problema no coração, tal como:
 - circulação do sangue deficiente nos músculos do coração (doença coronária grave ou angina instável); inclui sintomas como dor no peito
 - ataque cardíaco nos últimos 6 meses
 - coração fraco (insuficiência cardíaca descompensada) que não é vigiado de perto pelo seu médico
 - ritmo cardíaco irregular grave
 - defeito das válvulas cardíacas (congénito ou adquirido) que faz com que o coração não funcione normalmente (sem relação com a hipertensão pulmonar).
- se teve um acidente vascular cerebral nos últimos 3 meses ou qualquer outra ocorrência que reduzisse o fornecimento de sangue ao cérebro (por exemplo, acidente isquémico transitório)
- se está a tomar gemfibrozil (um medicamento usado para baixar o nível de gorduras [lípidos] no sangue)

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou enfermeiro de HAP antes de tomar Uptravi se

- estiver a tomar medicamentos para a pressão arterial alta
- sofrer de pressão sanguínea baixa associada a sintomas como tonturas
- tiver perdido uma grande quantidade de sangue ou de líquidos recentemente tais como diarreia ou vômitos graves
- sofrer de problemas da tiroide
- tiver problemas graves nos rins ou estiver a fazer diálise
- tiver ou tiver tido problemas graves nos quais o fígado não funcionava bem

Se notar algum dos sinais acima referidos ou se a sua condição se alterar, **consulte imediatamente o seu médico.**

Crianças e adolescentes

Não dê este medicamento a crianças menores de 18 anos de idade.

Doentes idosos

Existe pouca experiência com Uptravi em doentes com mais de 75 anos. Uptravi deve ser utilizado com precaução neste grupo etário.

Outros medicamentos e Uptravi

Informe o seu médico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Tomar outros medicamentos pode afetar a forma como Uptravi funciona.

Fale com o seu médico ou enfermeiro de HAP se estiver a tomar alguns destes medicamentos:

- Gemfibrozil (um medicamento utilizado para diminuir o nível de gorduras [lípidos] no sangue)
- Clopidogrel (um medicamento utilizado para inibir coágulos sanguíneos na doença da artéria coronária)
- Deferasirox (um medicamento utilizado para remover ferro da circulação sanguínea)
- Teriflunomida (um medicamento utilizado para tratar esclerose múltipla remitente-recorrente)

- Carbamazepina (um medicamento utilizado para tratar algumas formas de epilepsia, nevralgia ou para ajudar a controlar perturbações graves do humor quando alguns dos outros medicamentos não funcionam)
- Fenitoína (um medicamento utilizado para tratar a epilepsia)
- Ácido valpróico (um medicamento utilizado para tratar a epilepsia)
- Probenecide (um medicamento utilizado para tratar a gota)
- Fluconazol, rifampicina ou rifapentina (antibióticos utilizados para tratar infecções)

Gravidez e amamentação

Uptravi não está recomendado durante a gravidez e a amamentação. Se é uma mulher que pode ter filhos deve usar um método contraceptivo eficaz enquanto está a tomar Uptravi. Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Uptravi pode causar efeitos indesejáveis tais como dores de cabeça e pressão sanguínea baixa (ver secção 4), que pode afetar a sua capacidade de conduzir; os sintomas da sua doença poderão também torná-lo(a) menos capaz para conduzir.

3. Como tomar Uptravi

Uptravi deve apenas ser receitado por um médico com experiência no tratamento da HAP. Tome sempre este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico se tiver dúvidas ou alguma questão.

Informe o seu médico, se sentir efeitos indesejáveis, pois o seu médico poderá recomendar que altere a sua dose de Uptravi.

Informe o seu médico se tiver problemas de fígado ou se estiver a tomar outros medicamentos, pois o seu médico poderá recomendar que tome uma dose mais baixa de Uptravi duas vezes por dia ou apenas uma vez por dia.

Se tiver visão diminuída ou algum tipo de cegueira, obtenha ajuda de outra pessoa enquanto estiver a tomar Uptravi durante o período de titulação (processo de aumentar a dose gradualmente).

Encontrar a dose correta para si

Se o seu médico receitar comprimidos de 200 microgramas

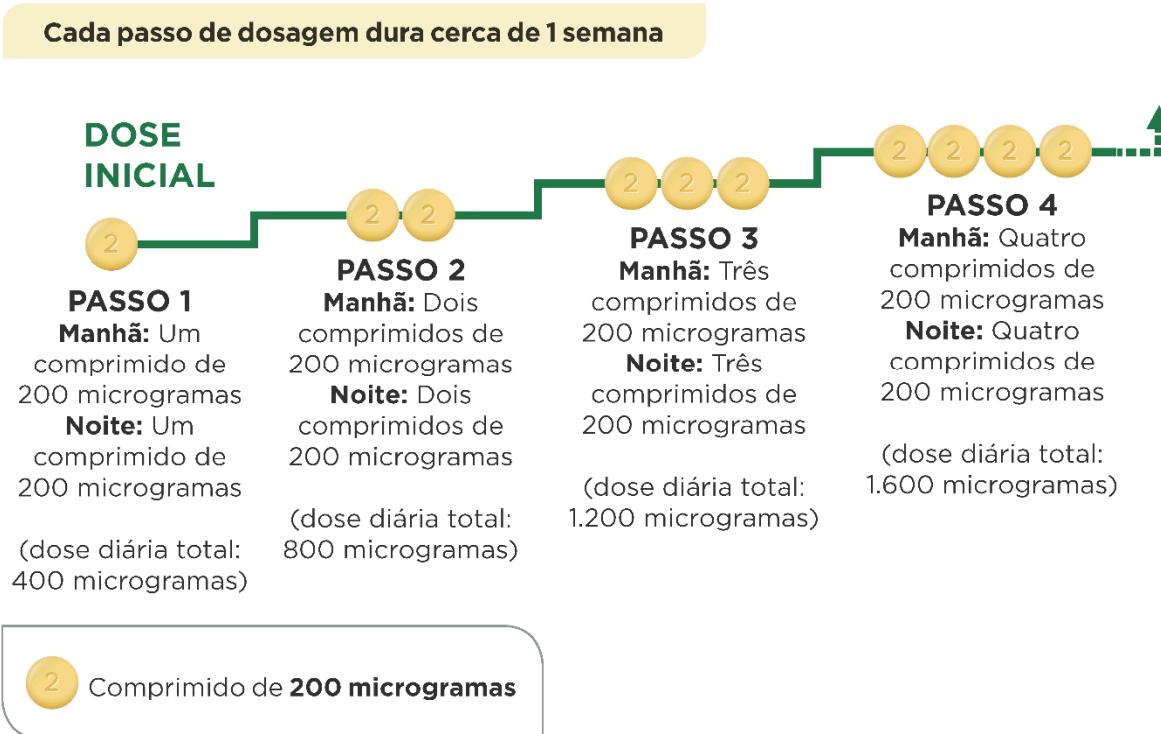
No início do tratamento, a maioria dos doentes irá tomar **um comprimido de 200 microgramas de manhã e outro comprimido de 200 microgramas à noite, com um intervalo de cerca de 12 horas**. É recomendado iniciar o tratamento à noite. O seu médico irá dar-lhe instruções para aumentar a sua dose gradualmente. Este processo é chamado de titulação e permite que o seu corpo se adapte ao novo medicamento. O objetivo da titulação é alcançar a dose mais apropriada. Esta corresponderá à dose mais elevada que conseguir tolerar, podendo atingir a dose máxima de 1600 microgramas de manhã e à noite.

A primeira embalagem de comprimidos que irá receber terá os comprimidos de 200 microgramas de cor amarelo-clara.

O seu médico irá informá-lo para aumentar a sua dose em intervalos, em geral semanais, podendo este intervalo ser mais longo.

Em cada passo, irá adicionar um comprimido de 200 microgramas à sua dose da manhã e outro comprimido de 200 microgramas à sua dose da noite. **É recomendado que a primeira toma da dose**

aumentada seja tomada à noite. O diagrama em baixo mostra o número de comprimidos a tomar a cada manhã e a cada noite durante os primeiros 4 passos de titulação.

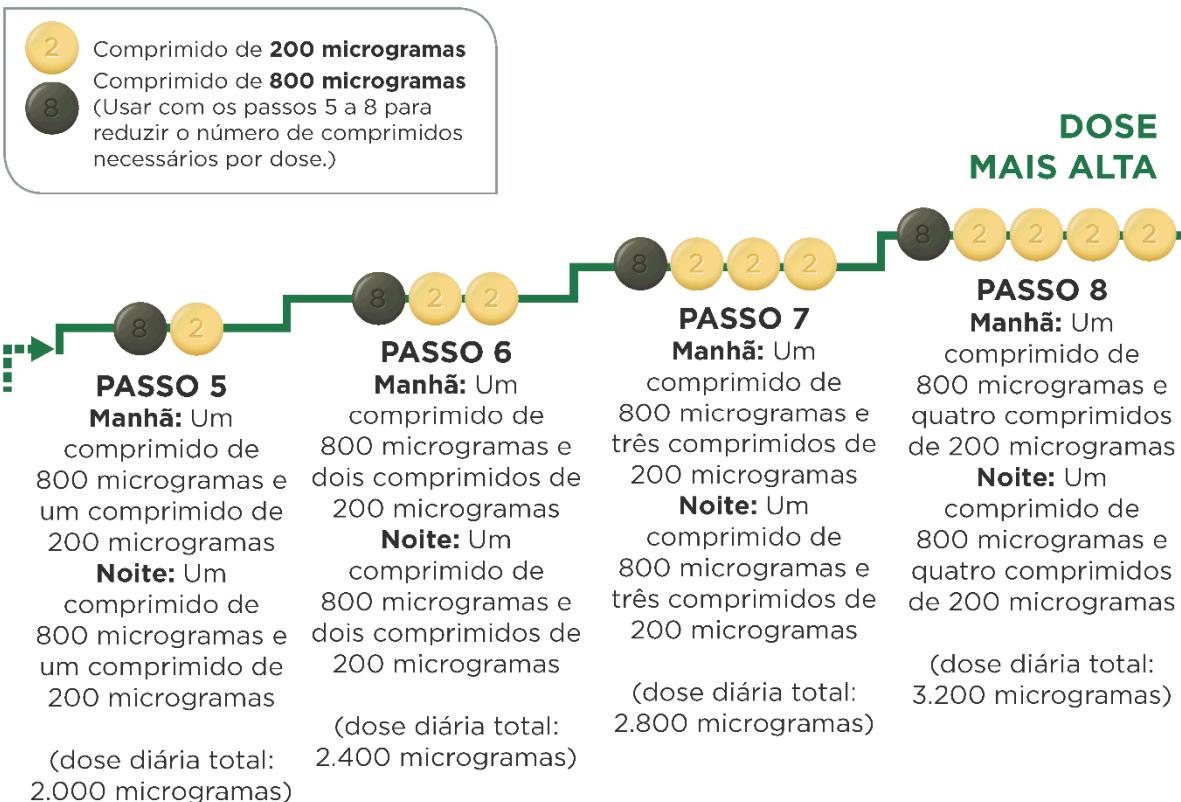


Se o seu médico lhe disser para aumentar ainda mais a sua dose, adicionará um comprimido de 200 microgramas à sua dose, de manhã e à noite, em cada novo passo. É recomendado que a primeira toma da dose aumentada seja tomada à noite.

Se o seu médico lhe der instruções para aumentar ainda mais a sua dose e seguir para o passo 5, deve tomar um comprimido de 800 microgramas, de cor verde, e um comprimido de 200 microgramas, de cor amarelo-clara, de manhã e um comprimido de 800 microgramas e um comprimido de 200 microgramas à noite.

A dose máxima de Uptravi é de 1600 microgramas de manhã e 1600 microgramas à noite. Contudo, nem todos os doentes irão atingir esta dose, dado que doentes diferentes requerem doses diferentes.

O diagrama em baixo mostra o número de comprimidos a tomar todas as manhãs e todas as noites em cada passo, começando com o passo 5.



Se o seu médico receitar comprimidos de 100 microgramas

Se o seu fígado não estiver a funcionar bem, ou se estiver a tomar determinados medicamentos, o seu médico pode receitar comprimidos de 100 microgramas como dose inicial.

No início do tratamento irá tomar **um comprimido de 100 microgramas de manhã e outro comprimido de 100 microgramas à noite, com cerca de 12 horas de intervalo**. Recomenda-se que inicie o tratamento à noite. O seu médico irá dar-lhe instruções para aumentar gradualmente a dose. A isto dá-se o nome de titulação. Permite que o seu corpo se ajuste ao novo medicamento. O objetivo da titulação é atingir a dose mais adequada. Esta será a dose mais alta que consegue tolerar, que pode atingir uma dose máxima de 800 microgramas de manhã e à noite.

O seu médico irá dar-lhe instruções para aumentar a dose por passos, geralmente todas as semanas, mas o intervalo entre os aumentos pode ser maior.

Com cada passo, irá adicionar um comprimido de 100 microgramas à dose da manhã e outro comprimido de 100 microgramas à dose da noite. **Recomenda-se que a primeira toma da dose aumentada seja feita à noite.** Consulte o guia de titulação do doente incluído na embalagem de titulação para obter instruções sobre como aumentar a dose.

Fale com o seu médico se parar de tomar, ou se for parar de tomar qualquer medicamento, uma vez que a sua dose de selezipag pode ter de ser ajustada.

Se o seu médico lhe disser para aumentar ainda mais a dose, acrescente um comprimido de 100 microgramas à sua dose da manhã e um comprimido de 100 microgramas à sua dose da noite em cada novo passo. Recomenda-se que a primeira toma da dose aumentada seja feita à noite.

Se o seu médico lhe der instruções para aumentar a sua dose para mais de 400 microgramas, pode fazê-lo tomando um comprimido vermelho de 400 microgramas e mais um comprimido de cor amarelo-clara de 100 microgramas de manhã, e um comprimido de 400 microgramas e mais um

comprimido de 100 microgramas à noite. Consulte o guia de titulação do doente incluído na embalagem de titulação para obter instruções sobre como aumentar a dose.

Quando aumentar a titulação com comprimidos de 100 microgramas, a dose máxima de Uptravi é 800 microgramas de manhã e 800 microgramas à noite. No entanto, nem todos os doentes atingem esta dosagem, porque cada doente necessita de uma dosagem diferente.

Utilizar o guia de titulação durante a titulação

Irá receber a embalagem de titulação que contém um guia de titulação e um folheto informativo para o doente. O guia de titulação fornece informação sobre o processo de titulação, permitindo-lhe registar o número de comprimidos que toma todos os dias.

Lembre-se de registar o número de comprimidos que toma todos os dias no seu diário de titulação. Cada passo de titulação dura normalmente 1 semana. Se o seu médico lhe der instruções para prolongar cada passo de titulação para além de 1 semana, existem páginas adicionais no diário que lhe permitem registá-los. **Lembre-se de falar com o seu médico ou enfermeiro de HAP regularmente durante a titulação.**

Recuar para uma dose inferior devido a efeitos indesejáveis

Durante a titulação, poderá sentir efeitos indesejáveis tais como dores de cabeça, diarreia, enjoos (náuseas), vômitos, dor no maxilar, dor muscular, dor nas pernas, dor nas articulações ou vermelhidão da face (ver secção 4). Se estes efeitos indesejáveis forem difíceis de tolerar, fale com o seu médico sobre como os controlar ou tratar. Existem tratamentos disponíveis que podem ajudar a aliviar os efeitos indesejáveis. Por exemplo, medicamentos para as dores tais como o paracetamol podem ajudar a tratar a dor e as dores de cabeça.

Se os efeitos indesejáveis não puderem ser tratados ou não melhorarem gradualmente na dose que estiver a tomar, o seu médico poderá ajustar a dose, reduzindo-lhe o número de comprimidos de cor amarelo-clara, tomando menos um de manhã e menos outro à noite. O diagrama em baixo mostra os passos a tomar na redução da dose. Faça isto apenas se o seu médico lhe tiver dado instruções para tal.

Titulação com comprimidos de 200 microgramas



Se fizer a titulação com comprimidos de 100 microgramas, consulte o guia de titulação do doente incluído na embalagem de titulação para obter instruções sobre como diminuir a dose.

Se os efeitos indesejáveis forem controláveis após redução da dose, o seu médico poderá decidir mantê-lo(a) nessa dose. Por favor leia a secção Dose de manutenção em baixo para mais informações.

Dose de manutenção

A dose mais elevada que conseguir tolerar durante a titulação será a sua dose de manutenção. A sua dose de manutenção é a dose que deve continuar a tomar regularmente.

O seu médico irá prescrever comprimido(s) com dosagem adequada à sua dose de manutenção. **Tal pode permitir-lhe tomar um comprimido uma vez de manhã e uma vez à noite, em vez de tomar vários comprimidos de cada vez.**

Para uma descrição completa dos comprimidos Uptravi, incluindo cores e impressões, por favor leia a secção 6 neste folheto.

Ao longo do tempo, o seu médico poderá ajustar a dose de manutenção se necessário.

Se, em qualquer altura, depois de tomar a mesma dose por um período longo de tempo, sentir efeitos indesejáveis que não consegue tolerar ou efeitos indesejáveis que influenciam as suas atividades diárias regulares, deve contactar o seu médico, dado a sua dose poder ter de ser reduzida. O médico poderá então prescrever-lhe uma dosagem menor. Por favor lembre-se de eliminar os comprimidos não utilizados (ver secção 5).

Tome Uptravi uma vez de manhã e uma vez à noite, com separação de cerca de 12 horas.

Tome os comprimidos com as refeições uma vez que poderá tolerar melhor o medicamento. A película do comprimido fornece proteção. Engula os comprimidos inteiros com um copo de água. Não divida ou esmague os comprimidos.

Se tomar mais Uptravi do que deveria

Se tomar mais comprimidos do que aqueles que lhe disseram para tomar, aconselhe-se com o seu médico.

Caso se tenha esquecido de tomar Uptravi

Caso se tenha esquecido de tomar Uptravi, tome uma dose logo que se recorde, continuando depois a tomar os seus comprimidos às horas habituais. Se estiver quase na altura de tomar a sua próxima dose (no espaço de 6 horas antes de a tomar normalmente), deve ignorar a dose que falhou e continuar a tomar o seu medicamento à hora habitual. **Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.**

Se parar de tomar Uptravi

Interromper subitamente o seu tratamento com Uptravi pode conduzir a um agravamento dos seus sintomas. Não pare de tomar Uptravi a menos que o seu médico assim o indique. O seu médico poderá dizer-lhe para reduzir a dose gradualmente antes de parar por completo.

Se, por qualquer razão, parar de tomar Uptravi durante mais de 3 dias consecutivos (se se esqueceu de tomar 3 doses de manhã e 3 doses à noite, ou 6 doses ou mais de seguida), **contacte imediatamente o seu médico uma vez que a sua dose poderá ter de ser ajustada a fim de evitar efeitos indesejáveis.** O seu médico poderá decidir reiniciar o seu tratamento com uma dose inferior, aumentando gradualmente até atingir a dose de manutenção prévia.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. Pode sentir efeitos indesejáveis não só durante o período de titulação quando a dose está a ser aumentada, mas também mais tarde depois de tomar a mesma dose por um período longo de tempo.

Se sentir o rosto, lábios, boca, língua ou garganta inchados, o que pode levar a dificuldades para engolir ou respirar (angioedema), deve contactar imediatamente o seu médico.

Se sentir qualquer um destes efeitos indesejáveis: dores de cabeça, diarreia, sentir-se enjoado(a) (náuseas), vômitos, dor no maxilar, dor muscular, dor nas pernas, dor nas articulações, ou vermelhidão da face, e não for capaz de os tolerar ou que não possam ser tratados, deve contactar o seu médico, dado que a dose que está a tomar poder ser demasiado elevada para si, e pode ser necessário reduzi-la.

Efeitos indesejáveis muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas)

- Dores de cabeça
- Rubor (vermelhidão da face)
- Náusea e vômitos (sentir-se maledisposto e enjoado)
- Diarreia
- Dor no maxilar, dor muscular, dor nas articulações, dor nas pernas
- Nasofaringite (nariz entupido)

Efeitos indesejáveis frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)

- Anemia (níveis de glóbulos vermelhos baixos)
- Hipertiroidismo (glândula tiroideia hiperativa)
- Redução do apetite
- Perda de peso
- Hipotensão (pressão sanguínea baixa)
- Dor de estômago, incluindo indigestão
- Dor
- Alterações nas análises ao sangue, incluindo a contagem das células sanguíneas ou da função tiroideia
- Erupções cutâneas, incluindo urticária, podem causar uma sensação de ardor ou picada e vermelhidão da pele
- Angioedema e os seus sintomas, conforme descrito no início desta secção

Efeitos indesejáveis pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas)

- Aumento da frequência cardíaca

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Uptravi

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no *blister* ou no rótulo do frasco, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado. Utilizar os comprimidos revestidos com película de Uptravi 100 microgramas dentro de 3 meses após a primeira abertura ou até à data de validade (o que ocorrer primeiro).

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Uptravi

A substância ativa é selexipag.

Uptravi 100 microgramas comprimidos revestidos por película contém 100 microgramas de selexipag

Uptravi 200 microgramas comprimidos revestidos por película contém 200 microgramas de selexipag

Uptravi 400 microgramas comprimidos revestidos por película contém 400 microgramas de selexipag

Uptravi 600 microgramas comprimidos revestidos por película contém 600 microgramas de selexipag

Uptravi 800 microgramas comprimidos revestidos por película contém 800 microgramas de selexipag

Uptravi 1000 microgramas comprimidos revestidos por película contém 1000 microgramas de selexipag

Uptravi 1200 microgramas comprimidos revestidos por película contém 1200 microgramas de selexipag

Uptravi 1400 microgramas comprimidos revestidos por película contém 1400 microgramas de selexipag

Uptravi 1600 microgramas comprimidos revestidos por película contém 1600 microgramas de selexipag

Os outros componentes são:

Núcleo do comprimido

Manitol (E421)

Amido de milho

Hidroxipropilcelulose de baixa substituição

Hidroxipropilcelulose

Esterato de magnésio

Película de revestimento

Hipromelose (E464)

Propilenoglicol (E1520)

Dióxido de titânio (E171)

Óxidos de ferro (E172)

Cera de carnaúba

Uptravi 100 microgramas comprimidos revestidos por película contém óxido de ferro amarelo, óxido de ferro preto (E172) e talco.

Uptravi 200 microgramas comprimidos revestidos por película contém óxido de ferro amarelo (E172).

Uptravi 400 microgramas comprimidos revestidos por película contém óxido de ferro vermelho (E172).

Uptravi 600 microgramas comprimidos revestidos por película contém óxido de ferro vermelho e óxido de ferro preto (E172).

Uptravi 800 microgramas comprimidos revestidos por película contém óxido de ferro amarelo e óxido de ferro preto (E172).

Uptravi 1000 microgramas comprimidos revestidos por película contém óxido de ferro vermelho e óxido de ferro amarelo (E172).

Uptravi 1200 microgramas comprimidos revestidos por película contém óxido de ferro preto e óxido de ferro vermelho (E172).

Uptravi 1400 microgramas comprimidos revestidos por película contém óxido de ferro amarelo (E172).

Uptravi 1600 microgramas comprimidos revestidos por película contém óxido de ferro preto, óxido de ferro vermelho e óxido de ferro amarelo (E172).

Qual o aspetto de Uptravi e conteúdo da embalagem

Uptravi 100 microgramas comprimidos revestidos por película: Comprimidos revestidos por película, redondos, com 3,0 mm de diâmetro, de cor amarelo-clara, com um “1” marcado num dos lados.

Uptravi 200 microgramas comprimidos revestidos por película: Comprimidos revestidos por película, redondos, com 7,3 mm de diâmetro, de cor amarelo-clara, com um “2” marcado num dos lados.

Uptravi 400 microgramas comprimidos revestidos por película: Comprimidos revestidos por película, redondos, com 7,3 mm de diâmetro, de cor vermelha, com um “4” marcado num dos lados.

Uptravi 600 microgramas comprimidos revestidos por película: Comprimidos revestidos por película, redondos, com 7,3 mm de diâmetro, de cor violeta-clara, com um “6” marcado num dos lados.

Uptravi 800 microgramas comprimidos revestidos por película: Comprimidos revestidos por película, redondos, com 7,3 mm de diâmetro, de cor verde, com um “8” marcado num dos lados.

Uptravi 1000 microgramas comprimidos revestidos por película: Comprimidos revestidos por película, redondos, com 7,3 mm de diâmetro, de cor laranja, com um “10” marcado num dos lados.

Uptravi 1200 microgramas comprimidos revestidos por película: Comprimidos revestidos por película, redondos, com 7,3 mm de diâmetro, de cor violeta-escura, com um “12” marcado num dos lados.

Uptravi 1400 microgramas comprimidos revestidos por película: Comprimidos revestidos por película, redondos, com 7,3 mm de diâmetro, de cor amarelo-escura, com um “14” marcado num dos lados.

Uptravi 1600 microgramas comprimidos revestidos por película: Comprimidos revestidos por película, redondos, com 7,3 mm de diâmetro, de cor castanha, com um “16” marcado num dos lados.

Uptravi 100 microgramas comprimidos revestidos por película é fornecido em frascos de 60 comprimidos e de 140 comprimidos (embalagem de titulação).

Uptravi 200 microgramas comprimidos revestidos por película são fornecidos em embalagens de *blisters* de 10 ou 60 comprimidos e 60 ou 140 comprimidos (embalagens de titulação).

Uptravi 400 microgramas, 600 microgramas, 800 microgramas, 1000 microgramas, 1200 microgramas, 1400 microgramas e 1600 microgramas comprimidos revestidos por película são fornecidos em embalagens de *blisters* de 60 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Bélgica

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κόπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

Slovenija

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

United Kingdom (Irlanda do Norte)

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.

GUIA DE TITULAÇÃO – EMBALAGEM DE TITULAÇÃO

Página 1

Uptravi 200 microgramas comprimidos revestidos por película selexipag

Guia de Titulação

Começar Tratamento com Uptravi

Por favor leia o folheto informativo antes de começar o tratamento.

Informe o seu médico, se sentir efeitos indesejáveis, pois o seu médico poderá recomendar que altere a sua dose de Uptravi. Informe o seu médico, se estiver a tomar outros medicamentos, pois o seu médico poderá recomendar que tome Uptravi apenas uma vez por dia.

Página 2

Conteúdos

Como deve tomar Uptravi?	4
Como deve aumentar a sua dose?	6
Quais são os passos?.....	8
Quando deve reduzir a dose?.....	10
Reducir a dose.....	12

Página 3

Quando começa a tomar a sua dose de manutenção.....	14
Caso se tenha esquecido de tomar Uptravi.....	16
Se parar de tomar Uptravi	17
Diário de titulação.....	18

Página 4

Como deve tomar Uptravi?

Uptravi é um medicamento tomado todas as manhãs e todas as noites para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar, também conhecida por HAP.

A dose inicial de Uptravi é 200 microgramas **uma vez de manhã e uma vez à noite**.

A primeira dose de Uptravi deve ser tomada à noite.

Deve tomar cada dose com um copo de água, de preferência às refeições.

Página 5

Existem 2 fases de tratamento com Uptravi:

Titulação

Nas primeiras semanas, irá ver com o seu médico qual a dose de Uptravi adequada para si. O seu médico poderá aumentar a dose inicial para doses mais altas de Uptravi. O seu médico poderá reduzir a sua dose para uma dose mais baixa. Este processo chama-se de titulação. Permite que o seu corpo se ajuste gradualmente ao medicamento.

Manutenção

Quando o seu médico tiver encontrado a dose certa para si, esta será a dose que irá tomar regularmente. Esta é chamada de dose de manutenção.

Como deve aumentar a sua dose?

Irá começar com uma dose de 200 microgramas de manhã e à noite e, após falar com o seu médico ou enfermeiro, aumentará para a dose seguinte.

A primeira dose aumentada deve ser tomada à noite. Cada passo de titulação dura normalmente 1 semana. Pode demorar várias semanas até encontrar a dose correta para si.

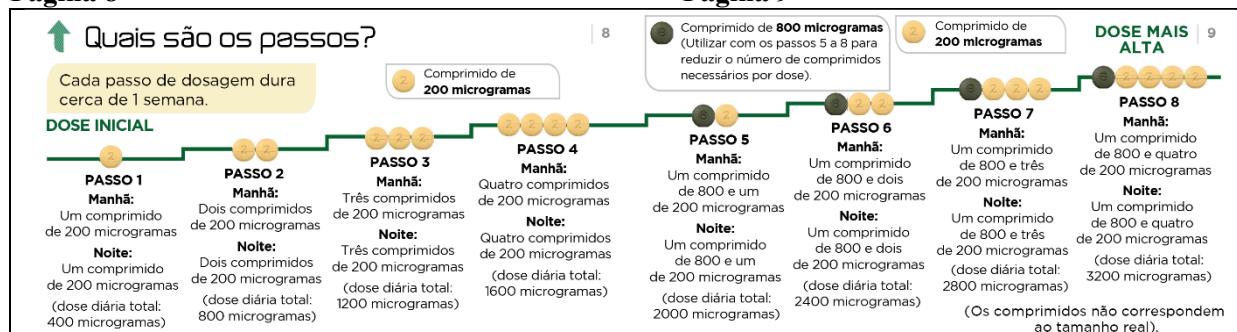
O objetivo é atingir a dose mais adequada para o seu tratamento.

Esta dose será a sua dose de manutenção.

Cada doente com HAP é diferente. **Nem todos os doentes irão atingir a mesma dose de manutenção.**

Alguns doentes poderão tomar 200 microgramas de manhã e à noite como dose de manutenção, enquanto alguns irão tomar a dose mais elevada de 1600 microgramas de manhã e à noite.

Outros poderão tomar uma dose de manutenção no meio destas. O que é importante é que atinja a dose que é mais adequada para o seu tratamento.



↓ Quando deve reduzir a dose?

Tal como com todos os medicamentos, poderá sentir efeitos indesejáveis com Uptravi ao aumentar a dose.

Fale com o seu médico ou enfermeiro se tiver efeitos indesejáveis. Existem tratamentos disponíveis que podem ajudar a aliviá-los.

Os efeitos indesejáveis mais frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas) que pode sentir durante o tratamento com Uptravi são:

- Dores de cabeça • Diarreia • Náuseas • Vômitos
- Dor no maxilar • Dor muscular • Dor nas pernas
- Dor nas articulações • Vermelhidão da face

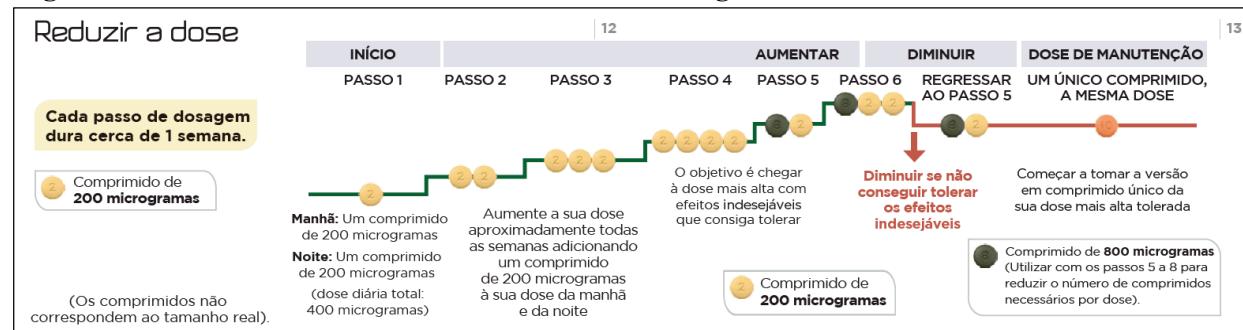
Para uma lista completa dos efeitos indesejáveis veja o folheto informativo para mais informação.

Se não conseguir tolerar os efeitos indesejáveis mesmo após o seu médico ou enfermeiro os terem tentado tratar, ele(a) poderá recomendar-lhe reduzir a sua dose.

Se o seu médico ou enfermeiro lhe disser para reduzir a dose, deve tomar menos um comprimido de 200 microgramas de manhã e menos outro comprimido à noite.

Apenas deve reduzir a sua dose após falar com o seu médico ou enfermeiro de HAP. Este processo de redução de dose irá ajudá-lo a encontrar a dose correta para si, também chamada de dose de manutenção.

Página 12



Página 14

Quando começa a tomar a sua dose de manutenção

A dose máxima que conseguir tolerar durante o período de titulação será a sua **dose de manutenção**. A sua dose de manutenção é a dose que deve continuar a tomar regularmente. O seu médico ou enfermeiro podem receitar-lhe um **comprimido único de dosagem** equivalente para a sua dose de manutenção.

Isto permite-lhe tomar apenas um comprimido de manhã e um comprimido à noite, em vez de múltiplos comprimidos para cada dose.

Página 13

Diminuir se não conseguir tolerar os efeitos indesejáveis

Começar a tomar a versão em comprimido único da sua dose mais alta tolerada

Página 15

Por exemplo, se a sua dose máxima tolerada durante a titulação foi 1200 microgramas uma vez de manhã e uma vez à noite:



Ao longo do tempo, o seu médico ou enfermeiro poderá ajustar a sua dose de manutenção se necessário.

Página 16

Caso se tenha esquecido de tomar Uptravi

Se se esqueceu de uma dose, tome uma dose logo que se recorde, continuando depois a tomar os seus comprimidos às horas habituais. Se faltarem menos de 6 horas até à altura em que normalmente tomaria a próxima dose, deve ignorar a dose que falhou e continuar a tomar o seu medicamento à hora habitual.

Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Página 17

Se parar de tomar Uptravi

Não pare de tomar Uptravi a menos que o seu médico ou enfermeiro assim o indique. Se, por qualquer razão, parar de tomar Uptravi durante mais de 3 dias consecutivos (se se esqueceu de tomar 6 doses de seguida), **contacte imediatamente o seu médico ou enfermeiro de HAP uma vez que a sua dose poderá ter de ser ajustada a fim de evitar efeitos indesejáveis.**

O seu médico ou enfermeiro poderá decidir reiniciar o seu tratamento com uma dose inferior, aumentando gradualmente até atingir a dose de manutenção prévia.

Diário de titulação**Por favor leia as instruções no folheto informativo com atenção.**

As seguintes páginas do diário ajudam-no a monitorizar o número de comprimidos que precisa de tomar de manhã e à noite durante a titulação.

Utilize-as para escrever o número de comprimidos que tem de tomar de manhã e à noite.

Cada passo de titulação dura normalmente uma semana, a não ser que o seu médico ou enfermeiro lhe dê instruções contrárias. Se os seus passos de titulação durarem mais do que 1 semana, existem páginas do diário adicionais de modo a registar esses dados.



Utilize as páginas 20 a 27 para registar as primeiras semanas de tratamento, quando está a tomar apenas comprimidos de 200 microgramas (passos 1–4).



Se lhe tiver sido prescrito comprimidos de 200 e 800 microgramas, utilize as páginas 30 a 37 (passos 5–8).

Lembre-se de falar com o seu médico ou enfermeiro de HAP regularmente.

Escreva as instruções do seu médico ou enfermeiro:

Telefone e e-mail do médico:

Telefone do farmacêutico:

Notas:

SEMANA N. ^º 1	Escreva todos os dias nas caixas abaixo quantos comprimidos toma de manhã e à noite. Falei com o meu médico ou enfermeiro DD / MM / AA.								20
	Data: _____								
Manhã	200 microgramas	O	#	#	#	#	#	#	
Noite	200 microgramas	#	#	#	#	#	#	#	
A primeira toma de Uptravi deve ser à noite									

SEMANA N. ^º #	Escreva o número da semana do tratamento no canto superior esquerdo. Escreva todos os dias nas caixas abaixo quantos comprimidos toma de manhã e à noite. Falei com o meu médico ou enfermeiro DD / MM / AA.								21
	Data: _____								
Manhã	200 microgramas	#	#	#	#	#	#	#	
Noite	200 microgramas	#	#	#	#	#	#	#	
A primeira toma de uma dose aumentada de Uptravi deve ser à noite									

SEMANA N. ^º #	Escreva o número da semana do tratamento no canto superior esquerdo. Escreva todos os dias nas caixas abaixo quantos comprimidos toma de manhã e à noite. Falei com o meu médico ou enfermeiro DD / MM / AA.								22
	Data: _____								
Manhã	200 microgramas	#	#	#	#	#	#	#	
Noite	200 microgramas	#	#	#	#	#	#	#	

SEMANA N. ^º #	Escreva o número da semana do tratamento no canto superior esquerdo. Escreva todos os dias nas caixas abaixo quantos comprimidos toma de manhã e à noite. Falei com o meu médico ou enfermeiro DD / MM / AA.								23
	Data: _____								
Manhã	200 microgramas	#	#	#	#	#	#	#	
Noite	200 microgramas	#	#	#	#	#	#	#	
Vá diretamente para a página 28 se o seu médico prescrever comprimidos de 800 microgramas									

Página 24

SEMANA N. ^o		Escreva o número da semana do tratamento no canto superior esquerdo. 24							SEMANA N. ^o		Escreva o número da semana do tratamento no canto superior esquerdo. 25						
		Escreva todos os dias nas caixas abaixo quantos comprimidos toma de manhã e à noite. Falei com o meu médico ou enfermeiro DD / MM / AA.									Escreva todos os dias nas caixas abaixo quantos comprimidos toma de manhã e à noite. Falei com o meu médico ou enfermeiro DD / MM / AA.						
Data:									Data:								

Vá diretamente para a página 28 se o seu médico prescrever comprimidos de 800 microgramas

Vá diretamente para a página 28 se o seu médico prescrever comprimidos de 800 microgramas

Página 26

SEMANA N. ^o		Escreva o número da semana do tratamento no canto superior esquerdo. 26							SEMANA N. ^o		Escreva o número da semana do tratamento no canto superior esquerdo. 27						
		Escreva todos os dias nas caixas abaixo quantos comprimidos toma de manhã e à noite. Falei com o meu médico ou enfermeiro DD / MM / AA.									Escreva todos os dias nas caixas abaixo quantos comprimidos toma de manhã e à noite. Falei com o meu médico ou enfermeiro DD / MM / AA.						
Data:									Data:								

Vá diretamente para a página 28 se o seu médico prescrever comprimidos de 800 microgramas

Vá diretamente para a página 28 se o seu médico prescrever comprimidos de 800 microgramas

Página 28

Utilize as seguintes páginas do diário se o seu médico ou enfermeiro receitar comprimidos de 800 microgramas além dos comprimidos de 200 microgramas.

Nas páginas do diário, registe que tomou **um** comprimido de 800 microgramas todos os dias de manhã e à noite, juntamente com o número prescrito de comprimidos de 200 microgramas.

- Comprimido de **200 microgramas**
- Comprimido de **800 microgramas**
(Utilizar com os passos 5 a 8 para reduzir o número de comprimidos necessários por dose).

Página 27

Lembre-se de falar com o seu médico ou enfermeiro de HAP regularmente.

Escreva as instruções do seu médico ou enfermeiro:

Telefone e e-mail do médico:

Telefone do farmacêutico:

Notas:

Página 30

SEMANA N. ^o		Escreva o número da semana do tratamento no canto superior esquerdo. 30							SEMANA N. ^o		Escreva o número da semana do tratamento no canto superior esquerdo. 31						
		Escreva todos os dias nas caixas abaixo quantos comprimidos toma de manhã e à noite. Falei com o meu médico ou enfermeiro DD / MM / AA.									Escreva todos os dias nas caixas abaixo quantos comprimidos toma de manhã e à noite. Falei com o meu médico ou enfermeiro DD / MM / AA.						
Data:									Data:								

Página 31

SEMANA N. ^o		Escreva o número da semana do tratamento no canto superior esquerdo. 31													
		Escreva todos os dias nas caixas abaixo quantos comprimidos toma de manhã e à noite. Falei com o meu médico ou enfermeiro DD / MM / AA.													
Data:															

Página 32

SEMANA N.^o Manhã Noite	<p>Escreva o número da semana do tratamento no canto superior esquerdo. 32 Escreva todos os dias nas caixas abaixo quantos comprimidos toma de manhã e à noite. Falei com o meu médico ou enfermeiro DD / MM / AA.</p> <p>Data: _____</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 10%; text-align: center;">200 microgramas</td> <td style="width: 10%; text-align: center;">800 microgramas</td> <td style="width: 10%; text-align: center;">1</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td style="text-align: center;">#</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td style="text-align: center;">1</td> </tr> </table>		200 microgramas	800 microgramas	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1				#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#				1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	SEMANA N.^o Manhã Noite	<p>Escreva o número da semana do tratamento no canto superior esquerdo. 33 Escreva todos os dias nas caixas abaixo quantos comprimidos toma de manhã e à noite. Falei com o meu médico ou enfermeiro DD / MM / AA.</p> <p>Data: _____</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 10%; text-align: center;">200 microgramas</td> <td style="width: 10%; text-align: center;">800 microgramas</td> <td style="width: 10%; text-align: center;">1</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td style="text-align: center;">#</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td style="text-align: center;">1</td> </tr> </table>		200 microgramas	800 microgramas	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1				#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#				1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	200 microgramas	800 microgramas	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1																																																																																																				
			#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#																																																																																																						
			1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1																																																																																																					
	200 microgramas	800 microgramas	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1																																																																																																					
			#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#																																																																																																							
			1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1																																																																																																						

Página 34

SEMANA N.^o Manhã Noite	<p>Escreva o número da semana do tratamento no canto superior esquerdo. 34 Escreva todos os dias nas caixas abaixo quantos comprimidos toma de manhã e à noite. Falei com o meu médico ou enfermeiro DD / MM / AA.</p> <p>Data: _____</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 10%; text-align: center;">200 microgramas</td> <td style="width: 10%; text-align: center;">800 microgramas</td> <td style="width: 10%; text-align: center;">1</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td style="text-align: center;">#</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td style="text-align: center;">1</td> </tr> </table>		200 microgramas	800 microgramas	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1				#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#				1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	SEMANA N.^o Manhã Noite	<p>Escreva o número da semana do tratamento no canto superior esquerdo. 35 Escreva todos os dias nas caixas abaixo quantos comprimidos toma de manhã e à noite. Falei com o meu médico ou enfermeiro DD / MM / AA.</p> <p>Data: _____</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 10%; text-align: center;">200 microgramas</td> <td style="width: 10%; text-align: center;">800 microgramas</td> <td style="width: 10%; text-align: center;">1</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td style="text-align: center;">#</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td style="text-align: center;">1</td> </tr> </table>		200 microgramas	800 microgramas	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1				#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#				1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	200 microgramas	800 microgramas	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1																																																																																										
			#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#																																																																																												
			1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1																																																																																											
	200 microgramas	800 microgramas	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1																																																																																											
			#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#																																																																																													
			1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1																																																																																												

Página 36

SEMANA N.^o Manhã Noite	<p>Escreva o número da semana do tratamento no canto superior esquerdo. 36 Escreva todos os dias nas caixas abaixo quantos comprimidos toma de manhã e à noite. Falei com o meu médico ou enfermeiro DD / MM / AA.</p> <p>Data: _____</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 10%; text-align: center;">200 microgramas</td> <td style="width: 10%; text-align: center;">800 microgramas</td> <td style="width: 10%; text-align: center;">1</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td style="text-align: center;">#</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td style="text-align: center;">1</td> </tr> </table>		200 microgramas	800 microgramas	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1				#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#				1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	SEMANA N.^o Manhã Noite	<p>Escreva o número da semana do tratamento no canto superior esquerdo. 37 Escreva todos os dias nas caixas abaixo quantos comprimidos toma de manhã e à noite. Falei com o meu médico ou enfermeiro DD / MM / AA.</p> <p>Data: _____</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 10%; text-align: center;">200 microgramas</td> <td style="width: 10%; text-align: center;">800 microgramas</td> <td style="width: 10%; text-align: center;">1</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td style="text-align: center;">#</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td style="text-align: center;">1</td> </tr> </table>		200 microgramas	800 microgramas	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1				#	#	#	#	#	#	#	#	#	#				1	1	1	1	1	1	1	1	1
	200 microgramas	800 microgramas	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1																																																																									
			#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#																																																																												
			1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1																																																																												
	200 microgramas	800 microgramas	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1																																																																										
			#	#	#	#	#	#	#	#	#	#																																																																													
			1	1	1	1	1	1	1	1	1																																																																														

Página 38

Notas	
-------	--

Página 39

--	--

GUIA DE TITULAÇÃO – EMBALAGEM DE TITULAÇÃO

Página 1

Uptravi 100 microgramas comprimidos revestidos por película
selexipag

Guia de Titulação

Começar Tratamento com Uptravi

Por favor leia o folheto informativo antes de começar o tratamento. Informe o seu médico, se sentir efeitos indesejáveis, pois o seu médico poderá recomendar que altere a sua dose de Uptravi.

Página 2

Conteúdos

Como deve tomar Uptravi?	4
Como deve aumentar a sua dose?	6
Quais são os passos?.....	8
Quando deve reduzir a dose?	10
Reducir a dose	12

Página 3

Quando começa a tomar a sua dose de manutenção.....	14
Caso se tenha esquecido de tomar Uptravi.....	16
Se parar de tomar Uptravi	17
Diário de titulação.....	18

Página 4

Como deve tomar Uptravi?

Uptravi é um medicamento tomado todas as manhãs e todas as noites para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar, também conhecida por HAP.

A dose inicial de Uptravi é 100 microgramas **uma vez de manhã e uma vez à noite.**
A primeira dose de Uptravi deve ser tomada à noite.
Deve tomar cada dose com um copo de água, de preferência às refeições.

Página 5

Existem 2 fases de tratamento com Uptravi:

Titulação

Nas primeiras semanas, irá ver com o seu médico qual a dose de Uptravi adequada para si. O seu médico poderá aumentar a dose inicial para doses mais altas de Uptravi. O seu médico poderá reduzir a sua dose para uma dose mais baixa. Este processo chama-se titulação. Permite que o seu corpo se ajuste gradualmente ao medicamento.

Manutenção

Quando o seu médico tiver encontrado a dose certa para si, esta será a dose que irá tomar regularmente. Esta é chamada de dose de manutenção.

Como deve aumentar a sua dose?

Irá começar com uma dose de 100 microgramas de manhã e à noite e, após falar com o seu médico ou enfermeiro, aumentará para a dose seguinte.

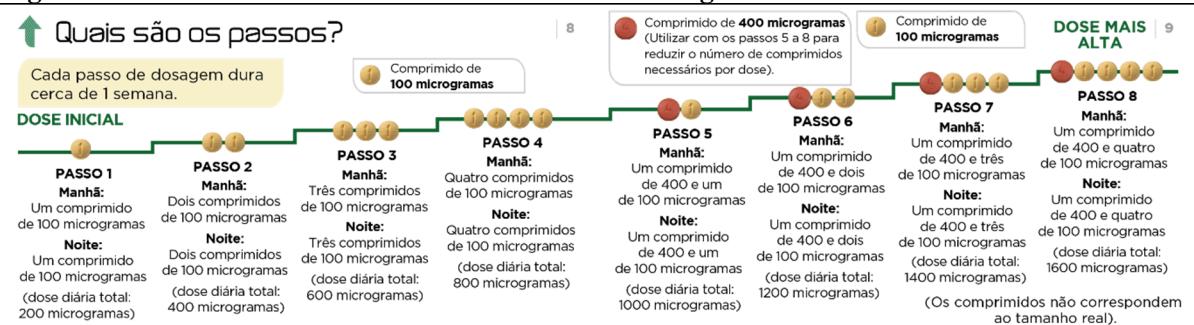
A primeira dose aumentada deve ser tomada à noite. Cada passo de titulação dura normalmente 1 semana. Pode demorar várias semanas até encontrar a dose correta para si.

O objetivo é atingir a dose mais adequada para o seu tratamento.

Esta dose será a sua dose de manutenção.

Cada doente com HAP é diferente. **Nem todos os doentes irão atingir a mesma dose de manutenção.**

Alguns doentes poderão tomar 100 microgramas de manhã e à noite como dose de manutenção, enquanto alguns irão tomar a dose mais elevada de 800 microgramas de manhã e à noite. Outros poderão tomar uma dose de manutenção no meio destas. O que é importante é que atinja a dose que é mais adequada para o seu tratamento.



↓ Quando deve reduzir a dose?

Tal como com todos os medicamentos, poderá sentir efeitos indesejáveis com Uptravi ao aumentar a dose.

Fale com o seu médico ou enfermeiro se tiver efeitos indesejáveis. Existem tratamentos disponíveis que podem ajudar a aliviá-los.

Os efeitos indesejáveis mais frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas) que pode sentir durante o tratamento com Uptravi são:

- Dores de cabeça • Diarreia • Náuseas • Vômitos • Dor no maxilar • Dor muscular • Dor nas pernas • Dor nas articulações • Vermelhidão da face

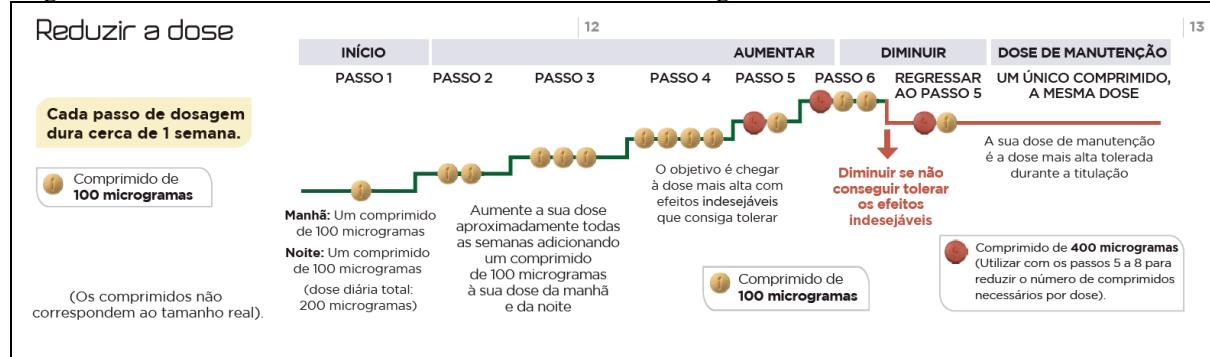
Para uma lista completa dos efeitos indesejáveis veja o folheto informativo para mais informação.

Se não conseguir tolerar os efeitos indesejáveis mesmo após o seu médico ou enfermeiro os terem tentado tratar, ele(a) poderá recomendar-lhe reduzir a sua dose.

Se o seu médico ou enfermeiro lhe disser para reduzir a dose, deve tomar menos um comprimido de 100 microgramas de manhã e menos outro comprimido à noite.

Apenas deve reduzir a sua dose após falar com o seu médico ou enfermeiro de HAP. Este processo de redução de dose irá ajudá-lo a encontrar a dose correta para si, também chamada de dose de manutenção.

Página 12



Página 14

Quando começa a tomar a sua dose de manutenção

A dose máxima que conseguir tolerar durante o período de titulação será a sua **dose de manutenção**. A sua dose de manutenção é a dose que deve continuar a tomar regularmente. O seu médico ou enfermeiro podem receitar-lhe **dosagens equivalentes de um comprimido único ou de múltiplos comprimidos** para a sua dose de manutenção. **Isto pode permitir-lhe tomar apenas um comprimido de manhã e um comprimido à noite.**

Página 15

Por exemplo, se a sua dose máxima tolerada durante a titulação foi 600 microgramas uma vez de manhã e uma vez à noite:



Ao longo do tempo, o seu médico ou enfermeiro poderá ajustar a sua dose de manutenção se necessário.

Página 16

Caso se tenha esquecido de tomar Uptravi

Se se esqueceu de uma dose, tome uma dose logo que se recorde, continuando depois a tomar os seus comprimidos às horas habituais. Se faltarem menos de 6 horas até à altura em que normalmente tomaria a próxima dose, deve ignorar a dose que falhou e continuar a tomar o seu medicamento à hora habitual.

Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Página 17

Se parar de tomar Uptravi

Não pare de tomar Uptravi a menos que o seu médico ou enfermeiro assim o indique. Se, por qualquer razão, parar de tomar Uptravi durante mais de 3 dias consecutivos (se se esqueceu de tomar 6 doses de seguida), **contacte imediatamente o seu médico ou enfermeiro de HAP uma vez que a sua dose poderá ter de ser ajustada a fim de evitar efeitos indesejáveis.**

O seu médico ou enfermeiro poderá decidir reiniciar o seu tratamento com uma dose inferior, aumentando gradualmente até atingir a dose de manutenção prévia.

Diário de titulação

Por favor leia as instruções no folheto informativo com atenção.

As seguintes páginas do diário ajudam-no a monitorizar o número de comprimidos que precisa de tomar de manhã e à noite durante a titulação.

Utilize-as para escrever o número de comprimidos que tem de tomar de manhã e à noite.

Cada passo de titulação dura normalmente uma semana, a não ser que o seu médico ou enfermeiro lhe dê instruções contrárias. Se os seus passos de titulação durarem mais do que 1 semana, existem páginas do diário adicionais de modo a registar esses dados.

 Utilize as páginas 20 a 27 para registar as primeiras semanas de tratamento, quando está a tomar apenas comprimidos de 100 microgramas (passos 1–4).

 Se lhe tiverem sido prescritos comprimidos de 100 e 400 microgramas, utilize as páginas 30 a 37 (passos 5–8).

Lembre-se de falar com o seu médico ou enfermeiro de HAP regularmente.

Escreva as instruções do seu médico ou enfermeiro:

Telefone e e-mail do médico:

Telefone do farmacêutico:

Notas:

SEMANA N.º 1	Escreva todos os dias nas caixas abaixo quantos comprimidos toma de manhã e à noite. Falei com o meu médico ou enfermeiro DD / MM / AA.								20
	Data: _____								
 Manhã	 100 microgramas	O	#	#	#	#	#		
 Noite	 100 microgramas	#	#	#	#	#	#		

A primeira toma de Uptravi deve ser à noite

SEMANA N.º #	Escreva o número da semana do tratamento no canto superior esquerdo. Escreva todos os dias nas caixas abaixo quantos comprimidos toma de manhã e à noite. Falei com o meu médico ou enfermeiro DD / MM / AA.								21
	Data: _____								
 Manhã	 100 microgramas	#	#	#	#	#	#		
 Noite	 100 microgramas	#	#	#	#	#	#		

A primeira toma de uma dose aumentada de Uptravi deve ser à noite

SEMANA N.º #	Escreva o número da semana do tratamento no canto superior esquerdo. Escreva todos os dias nas caixas abaixo quantos comprimidos toma de manhã e à noite. Falei com o meu médico ou enfermeiro DD / MM / AA.								22
	Data: _____								
 Manhã	 100 microgramas	#	#	#	#	#	#		
 Noite	 100 microgramas	#	#	#	#	#	#		

SEMANA N.º #	Escreva o número da semana do tratamento no canto superior esquerdo. Escreva todos os dias nas caixas abaixo quantos comprimidos toma de manhã e à noite. Falei com o meu médico ou enfermeiro DD / MM / AA.								23
	Data: _____								
 Manhã	 100 microgramas	#	#	#	#	#	#		
 Noite	 100 microgramas	#	#	#	#	#	#		

Vá diretamente para a página 28 se o seu médico prescrever comprimidos de 400 microgramas

Página 24

SEMANA N. ^o		Escreva o número da semana do tratamento no canto superior esquerdo. 24							SEMANA N. ^o		Escreva o número da semana do tratamento no canto superior esquerdo. 25																								
		Escreva todos os dias nas caixas abaixo quantos comprimidos toma de manhã e à noite. Falei com o meu médico ou enfermeiro DD / MM / AA.									Escreva todos os dias nas caixas abaixo quantos comprimidos toma de manhã e à noite. Falei com o meu médico ou enfermeiro DD / MM / AA.																								
Data:									Data:																										
	Manhã		100 microgramas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		Manhã		100 microgramas	<input type="checkbox"/>																				
	Noite		100 microgramas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		Noite		100 microgramas	<input type="checkbox"/>																				

Vá diretamente para a página 28 se o seu médico prescrever comprimidos de 400 microgramas

Vá diretamente para a página 28 se o seu médico prescrever comprimidos de 400 microgramas

Página 26

SEMANA N. ^o		Escreva o número da semana do tratamento no canto superior esquerdo. 26							SEMANA N. ^o		Escreva o número da semana do tratamento no canto superior esquerdo. 27																							
		Escreva todos os dias nas caixas abaixo quantos comprimidos toma de manhã e à noite. Falei com o meu médico ou enfermeiro DD / MM / AA.									Escreva todos os dias nas caixas abaixo quantos comprimidos toma de manhã e à noite. Falei com o meu médico ou enfermeiro DD / MM / AA.																							
Data:									Data:																									
	Manhã		100 microgramas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		Manhã		100 microgramas	<input type="checkbox"/>																				
	Noite		100 microgramas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		Noite		100 microgramas	<input type="checkbox"/>																				

Vá diretamente para a página 28 se o seu médico prescrever comprimidos de 400 microgramas

Vá diretamente para a página 28 se o seu médico prescrever comprimidos de 400 microgramas

Página 28

Utilize as seguintes páginas do diário se o seu médico ou enfermeiro receber comprimidos de 400 microgramas além dos comprimidos de 100 microgramas.

Nas páginas do diário, registe que tomou **um** comprimido de 400 microgramas todos os dias de manhã e à noite, juntamente com o número prescrito de comprimidos de 100 microgramas.

- Comprimido de 100 microgramas**
- Comprimido de 400 microgramas**
(Utilizar com os passos 5 a 8 para reduzir o número de comprimidos necessários por dose).

Página 27

SEMANA N. ^o		Escreva o número da semana do tratamento no canto superior esquerdo. 27							SEMANA N. ^o		Escreva o número da semana do tratamento no canto superior esquerdo. 28																							
		Escreva todos os dias nas caixas abaixo quantos comprimidos toma de manhã e à noite. Falei com o meu médico ou enfermeiro DD / MM / AA.									Escreva todos os dias nas caixas abaixo quantos comprimidos toma de manhã e à noite. Falei com o meu médico ou enfermeiro DD / MM / AA.																							
Data:									Data:																									
	Manhã		100 microgramas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		Manhã		100 microgramas	<input type="checkbox"/>																				
	Noite		100 microgramas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		Noite		100 microgramas	<input type="checkbox"/>																				

Vá diretamente para a página 28 se o seu médico prescrever comprimidos de 400 microgramas

Vá diretamente para a página 28 se o seu médico prescrever comprimidos de 400 microgramas

Página 29

Lembre-se de falar com o seu médico ou enfermeiro de HAP regularmente.

Escreva as instruções do seu médico ou enfermeiro:

Telefone e e-mail do médico:

Telefone do farmacêutico:

Notas:

Página 30

SEMANA N. ^o		Escreva o número da semana do tratamento no canto superior esquerdo. 30							SEMANA N. ^o		Escreva o número da semana do tratamento no canto superior esquerdo. 31																							
		Escreva todos os dias nas caixas abaixo quantos comprimidos toma de manhã e à noite. Falei com o meu médico ou enfermeiro DD / MM / AA.									Escreva todos os dias nas caixas abaixo quantos comprimidos toma de manhã e à noite. Falei com o meu médico ou enfermeiro DD / MM / AA.																							
Data:									Data:																									
	Manhã		100 microgramas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		Manhã		100 microgramas	<input type="checkbox"/>																					
	Manhã		400 microgramas	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		Manhã		400 microgramas	<input checked="" type="checkbox"/>																					
	Noite		100 microgramas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		Noite		100 microgramas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																			
	Noite		400 microgramas	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		Noite		400 microgramas	<input checked="" type="checkbox"/>																					

Página 31

SEMANA N. ^o		Escreva o número da semana do tratamento no canto superior esquerdo. 31							SEMANA N. ^o		Escreva o número da semana do tratamento no canto superior esquerdo. 32																						
		Escreva todos os dias nas caixas abaixo quantos comprimidos toma de manhã e à noite. Falei com o meu médico ou enfermeiro DD / MM / AA.									Escreva todos os dias nas caixas abaixo quantos comprimidos toma de manhã e à noite. Falei com o meu médico ou enfermeiro DD / MM / AA.																						
Data:									Data:																								
	Manhã		100 microgramas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		Manhã		100 microgramas	<input type="checkbox"/>																				
	Manhã		400 microgramas	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		Manhã		400 microgramas	<input checked="" type="checkbox"/>																				
	Noite		100 microgramas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		Noite		100 microgramas	<input type="checkbox"/>																				
	Noite		400 microgramas	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		Noite		400 microgramas	<input checked="" type="checkbox"/>																				

Página 32

	Escreva o número da semana do tratamento no canto superior esquerdo. 32																
SEMANA N. ^o	Escreva todos os dias nas caixas abaixo quantos comprimidos toma de manhã e à noite. Falei com o meu médico ou enfermeiro DD / MM / AA.							SEMANA N. ^o									
Data: _____								Data: _____									
Manhã									Manhã								
	100 microgramas	1	1	1	1	1	1	1		100 microgramas	1	1	1	1	1	1	1
Noite									Noite								
	100 microgramas	1	1	1	1	1	1	1		100 microgramas	1	1	1	1	1	1	1

Página 34

	Escreva o número da semana do tratamento no canto superior esquerdo. 34																
SEMANA N. ^o	Escreva todos os dias nas caixas abaixo quantos comprimidos toma de manhã e à noite. Falei com o meu médico ou enfermeiro DD / MM / AA.							SEMANA N. ^o									
Data: _____								Data: _____									
Manhã									Manhã								
	100 microgramas	1	1	1	1	1	1	1		100 microgramas	1	1	1	1	1	1	1
Noite									Noite								
	100 microgramas	1	1	1	1	1	1	1		100 microgramas	1	1	1	1	1	1	1

Página 36

	Escreva o número da semana do tratamento no canto superior esquerdo. 36																
SEMANA N. ^o	Escreva todos os dias nas caixas abaixo quantos comprimidos toma de manhã e à noite. Falei com o meu médico ou enfermeiro DD / MM / AA.							SEMANA N. ^o									
Data: _____								Data: _____									
Manhã									Manhã								
	100 microgramas	1	1	1	1	1	1	1		100 microgramas	1	1	1	1	1	1	1
Noite									Noite								
	100 microgramas	1	1	1	1	1	1	1		100 microgramas	1	1	1	1	1	1	1

Página 38

Notas	
-------	--

Página 40

--	--