

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Uptravi 200 microgramos comprimidos recubiertos con película
Uptravi 400 microgramos comprimidos recubiertos con película
Uptravi 600 microgramos comprimidos recubiertos con película
Uptravi 800 microgramos comprimidos recubiertos con película
Uptravi 1.000 microgramos comprimidos recubiertos con película
Uptravi 1.200 microgramos comprimidos recubiertos con película
Uptravi 1.400 microgramos comprimidos recubiertos con película
Uptravi 1.600 microgramos comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Uptravi 200 microgramos comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene 200 microgramos de selexipag.

Uptravi 400 microgramos comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene 400 microgramos de selexipag.

Uptravi 600 microgramos comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene 600 microgramos de selexipag.

Uptravi 800 microgramos comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene 800 microgramos de selexipag.

Uptravi 1.000 microgramos comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene 1.000 microgramos de selexipag.

Uptravi 1.200 microgramos comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene 1.200 microgramos de selexipag.

Uptravi 1.400 microgramos comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene 1.400 microgramos de selexipag.

Uptravi 1.600 microgramos comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene 1.600 microgramos de selexipag.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película

Uptravi 200 microgramos comprimidos recubiertos con película

Comprimidos recubiertos con película de color amarillo claro, redondos, de 7,3 mm de diámetro, con el grabado «2» en una cara.

Uptravi 400 microgramos comprimidos recubiertos con película

Comprimidos recubiertos con película de color rojo, redondos, de 7,3 mm de diámetro, con el grabado «4» en una cara.

Uptravi 600 microgramos comprimidos recubiertos con película

Comprimidos recubiertos con película de color violeta claro, redondos, de 7,3 mm de diámetro, con el grabado «6» en una cara.

Uptravi 800 microgramos comprimidos recubiertos con película

Comprimidos recubiertos con película de color verde, redondos, de 7,3 mm de diámetro, con el grabado «8» en una cara.

Uptravi 1.000 microgramos comprimidos recubiertos con película

Comprimidos recubiertos con película de color naranja, redondos, de 7,3 mm de diámetro, con el grabado «10» en una cara.

Uptravi 1.200 microgramos comprimidos recubiertos con película

Comprimidos recubiertos con película de color violeta oscuro, redondos, de 7,3 mm de diámetro, con el grabado «12» en una cara.

Uptravi 1.400 microgramos comprimidos recubiertos con película

Comprimidos recubiertos con película de color amarillo oscuro, redondos, de 7,3 mm de diámetro, con el grabado «14» en una cara.

Uptravi 1.600 microgramos comprimidos recubiertos con película

Comprimidos recubiertos con película de color marrón, redondos, de 7,3 mm de diámetro, con el grabado «16» en una cara.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Uptravi está indicado para el tratamiento a largo plazo de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) en pacientes adultos en clase funcional (CF) II-III de la OMS, en terapia de combinación en pacientes controlados, de forma insuficiente, con un antagonista del receptor de la endotelina (ARE) y/o un inhibidor de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE-5), o en monoterapia en pacientes que no son candidatos a estas terapias.

Se ha demostrado su eficacia en una población de pacientes con HAP que incluye HAP idiopática y heredable, HAP asociada a trastornos del tejido conjuntivo, y HAP asociada a cardiopatía congénita corregida simple (ver sección 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado únicamente por un médico con experiencia en el tratamiento de la HAP.

Posología

Ajuste individualizado de la dosis

Se debe ajustar la dosis de cada paciente hasta alcanzar la dosis más alta tolerada de forma individual, que puede oscilar entre 200 microgramos administrados dos veces al día y 1.600 microgramos administrados dos veces al día (dosis de mantenimiento individualizada).

La dosis inicial recomendada es de 200 microgramos administrados dos veces al día, con un intervalo entre tomas de aproximadamente 12 horas. La dosis se aumenta en incrementos de 200 microgramos administrados dos veces al día, generalmente con intervalos de una semana. Al inicio del tratamiento y en cada fase de aumento progresivo de la dosis, se recomienda la administración de la primera dosis por la noche. Durante el ajuste de la dosis se pueden presentar reacciones adversas que reflejan el mecanismo de acción de selexipag (como cefalea, diarrea, náuseas y vómitos, dolor mandibular, mialgia, dolor en las extremidades, artralgia y rubefacción). Estas suelen ser transitorias o controlables con un tratamiento sintomático (ver sección 4.8). Sin embargo, si un paciente alcanza una dosis que no puede tolerar, esta se debe reducir al nivel de dosis previo.

En los pacientes en que el aumento progresivo de la dosis se vea limitado por razones ajenas a las reacciones adversas que reflejan el mecanismo de acción de selexipag, se puede considerar un segundo intento para continuar con el aumento progresivo de la dosis hasta la dosis más alta tolerada de forma individual hasta una dosis máxima de 1.600 microgramos administrados dos veces al día.

Dosis de mantenimiento individualizada

Se debe mantener la dosis más alta tolerada alcanzada durante el ajuste de la dosis. Si con el tiempo el tratamiento se tolera peor a una dosis determinada, se debe considerar el tratamiento sintomático y/o la reducción de la dosis hasta el nivel inmediatamente inferior.

Interrupciones y suspensiones

En caso de olvidar tomar una dosis, esta se debe tomar lo antes posible. La dosis olvidada no se debe tomar en caso de que la siguiente dosis programada se deba tomar en las siguientes 6 horas aproximadamente.

En caso de interrumpir el tratamiento durante 3 o más días, se debe volver a tomar Uptravi a una dosis inferior y a continuación, aumentar la dosis.

Se dispone de escasa experiencia sobre la suspensión brusca del tratamiento con selexipag en pacientes con HAP. No se han observado casos de rebote agudo.

Sin embargo, si se toma la decisión de retirar el tratamiento con Uptravi, se debe hacer de forma gradual a la vez que se introduce un tratamiento alternativo.

Ajuste de la dosis por administración conjunta de inhibidores moderados de CYP2C8

Cuando se administre de forma conjunta con inhibidores moderados de CYP2C8 (como clopidogrel, deferisirox y teriflunomida), la dosis de Uptravi se debe reducir a una sola administración al día. Si el tratamiento no se tolera a una dosis determinada, se deberá considerar el tratamiento sintomático y/o una reducción de la dosis a la siguiente dosis inferior. Se deberá volver a la frecuencia de administración de dos veces al día de Uptravi, una vez que se finalice la administración conjunta del inhibidor moderado de CYP2C8 (ver sección 4.5).

Poblaciones especiales

Edad avanzada (≥ 65 años)

No se requieren ajustes de la dosis en pacientes de edad avanzada (ver sección 5.2). Existe una experiencia clínica limitada en pacientes mayores de 75 años; por tanto, Uptravi se debe utilizar con precaución en esta población (ver sección 4.4).

Insuficiencia hepática

No se debe administrar selexipag en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh, ver sección 4.4). En pacientes con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh), la dosis inicial del tratamiento debe ser de 200 microgramos una vez al día y se debe aumentar con intervalos semanales mediante incrementos de 200 microgramos administrados una vez al día hasta

que se experimenten reacciones adversas que reflejen el mecanismo de acción de selexipag que no sean tolerables o no se puedan tratar médicamente. No se requiere un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh).

Insuficiencia renal

No se requiere un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No se requiere modificar la dosis inicial en pacientes con insuficiencia renal grave (tasa de filtración glomerular estimada [TFGe] < 30 ml/min/1,73 m²); el ajuste de la dosis se debe realizar con precaución en estos pacientes (ver sección 4.4).

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y la eficacia de selexipag en niños entre 0 y 18 años. No se dispone de datos. No se recomienda la administración de selexipag en la población pediátrica. Los estudios realizados en animales mostraron un mayor riesgo de intususcepción, aunque se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos (ver sección 5.3).

Forma de administración

Vía oral.

Los comprimidos recubiertos con película se deben administrar por vía oral por la mañana y por la noche. Para mejorar la tolerabilidad se recomienda tomar Upravi junto con las comidas y, al inicio de cada fase de aumento progresivo de la dosis, tomar la primera dosis aumentada por la noche.

No se deben partir, triturar ni masticar los comprimidos; estos se deben tragar con agua.

Se indicará a los pacientes con mala visión o invidentes que soliciten ayuda de otra persona para tomar Upravi durante el periodo de ajuste de la dosis.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Cardiopatía isquémica grave o angina inestable.
- Infarto de miocardio en los 6 últimos meses.
- Insuficiencia cardíaca descompensada sin estricta supervisión médica.
- Arritmias graves.
- Acontecimientos cerebrovasculares (p. ej., accidente isquémico transitorio o accidente cerebrovascular) en los 3 últimos meses.
- Defecto valvular congénito o adquirido, con alteraciones clínicamente relevantes en la función miocárdica no relacionadas con la hipertensión pulmonar.
- Uso concomitante con inhibidores potentes de CYP2C8 (p.ej., gemfibrozilo; ver sección 4.5).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Hipotensión

Selexipag presenta propiedades vasodilatadoras que pueden provocar una disminución de la presión arterial. Antes de prescribir Upravi, el médico debe considerar con detenimiento la posibilidad de que los pacientes con determinadas enfermedades subyacentes se pudieran ver afectados negativamente por los efectos vasodilatadores (p. ej., los pacientes en tratamiento con antihipertensivos o con hipotensión en reposo, hipovolemia, obstrucción grave del flujo de salida del ventrículo izquierdo o disfunción autonómica) (ver sección 4.8).

Hipertiroidismo

Se han observado casos de hipertiroidismo durante el tratamiento con Uptravi. Se recomienda la realización de pruebas de la función tiroidea en presencia de síntomas o signos de hipertiroidismo (ver sección 4.8).

Enfermedad pulmonar venooclusiva

Se han notificado casos de edema pulmonar asociado al tratamiento con vasodilatadores (principalmente con las prostaciclinas) en pacientes con enfermedad pulmonar venooclusiva. Por consiguiente, si aparecen signos de edema pulmonar cuando se administra Uptravi a pacientes con HAP, se debe valorar una posible enfermedad pulmonar venooclusiva. En caso de que se confirme, se debe suspender el tratamiento.

Edad avanzada (≥ 65 años)

Se dispone de escasa experiencia clínica sobre el tratamiento con selexipag en pacientes mayores de 75 años; por lo tanto, Uptravi se debe administrar con precaución en esta población de pacientes (ver sección 4.2).

Insuficiencia hepática

No se dispone de experiencia clínica en relación al tratamiento con selexipag en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh); por tanto, no se debe administrar el tratamiento en estos pacientes. La exposición a selexipag y su metabolito activo resulta aumentada en los pacientes con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh; ver sección 5.2). En los pacientes con insuficiencia hepática moderada, se debe administrar Uptravi una vez al día (ver sección 4.2).

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal grave ($\text{TFGe} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), se debe prestar especial atención durante la fase de ajuste de la dosis. No se dispone de experiencia en relación al tratamiento con Uptravi en pacientes sometidos a diálisis (ver sección 5.2), por lo que no se debe administrar Uptravi a estos pacientes.

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos fiables durante el tratamiento con selexipag (ver sección 4.6).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efecto de otros medicamentos sobre selexipag

Selexipag se hidroliza para dar lugar a su metabolito activo mediante carboxilesterasas (ver sección 5.2). Tanto selexipag como su metabolito activo están sujetos al metabolismo oxidativo llevado a cabo principalmente por CYP2C8 y en menor medida por CYP3A4. La glucuronidación del metabolito activo es catalizada por UGT1A3 y UGT2B7. Selexipag y su metabolito activo son sustratos de OATP1B1 y OATP1B3. Selexipag es un sustrato débil de la bomba de extrusión P-gp. El metabolito activo es un sustrato débil de la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP).

La farmacocinética de selexipag y su metabolito activo no se ve afectada por la warfarina.

Inhibidores de CYP2C8

En presencia de gemfibrozilo 600 mg, un inhibidor potente de CYP2C8, administrado dos veces al día, la exposición a selexipag aumentó 2 veces de forma aproximada, mientras que la exposición al

metabolito activo, el mayor contribuyente a la eficacia, aumentó 11 veces de forma aproximada. La administración concomitante de Uptravi con inhibidores potentes de CYP2C8 (p.ej., gemfibrozilo) está contraindicada (ver sección 4.3).

La administración conjunta de Uptravi y clopidogrel (dosis de carga de 300 mg o dosis de mantenimiento de 75 mg una vez al día), un inhibidor moderado de CYP2C8, no produjo ningún efecto relevante sobre la exposición al selexipag pero aumentó la exposición al metabolito activo aproximadamente 2,2 y 2,7 veces después de la dosis de carga y la dosis de mantenimiento, respectivamente. La frecuencia de administración de Uptravi se debe reducir a una vez al día cuando se administre de modo conjunto con inhibidores moderados de CYP2C8 (como clopidogrel, deferasirox, teriflunomida). La frecuencia de administración de Uptravi debe volver a ser dos veces al día, una vez que se finalice la administración conjunta con un inhibidor moderado de CYP2C8 (ver sección 4.2).

Inductores de CYP2C8

En presencia de rifampicina 600 mg, un inductor de CYP2C8 (y enzimas UGT), administrado una vez al día, la exposición a selexipag no se modificó, mientras que la exposición al metabolito activo se redujo a la mitad. Se debe considerar un ajuste de la dosis de selexipag cuando se administra con inductores de CYP2C8 (p.ej., rifampicina, carbamazepina, fenitoína).

Inhibidores de UGT1A3 y UGT2B7

No se ha estudiado el efecto de los inhibidores potentes de UGT1A3 y UGT2B7 (ácido valproico, probenecid y fluconazol) sobre la exposición a selexipag y su metabolito activo. Se requiere precaución al administrar estos medicamentos de forma concomitante con Uptravi. No se puede excluir una posible interacción farmacocinética con inhibidores potentes de UGT1A3 y UGT2B7.

Inhibidores e inductores de CYP3A4

En presencia de lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg (un inhibidor potente de CYP3A4) administrado dos veces al día, la exposición a selexipag aumentó hasta aproximadamente doblarse, mientras que la exposición al metabolito activo de selexipag no se modificó. Teniendo en cuenta la potencia 37 veces mayor del metabolito activo, este efecto no resulta clínicamente relevante. No se prevé un efecto de los inductores de CYP3A4 sobre la farmacocinética del metabolito activo, ya que un inhibidor potente de CYP3A4 no afecta a su farmacocinética, lo que indica que la vía de CYP3A4 no resulta importante en la eliminación del metabolito activo.

Tratamientos específicos de la HAP

En el ensayo de fase III controlado con placebo realizado en pacientes con HAP, el tratamiento con selexipag en combinación con un ARE y un inhibidor de la PDE-5 dio lugar a una disminución del 30% en la exposición al metabolito activo.

Inhibidores del transportador (lopinavir/ritonavir)

En presencia de lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg, administrado dos veces al día, un inhibidor potente de OATP (OATP1B1 y OATP1B3) y de P-gp, la exposición a selexipag aumentó hasta aproximadamente doblarse, mientras que la exposición al metabolito activo de selexipag no se modificó. Teniendo en cuenta que la mayor parte del efecto farmacológico se debe al metabolito activo, este efecto no resulta clínicamente relevante.

Efecto de selexipag sobre otros medicamentos

Selexipag y su metabolito activo no inhiben ni inducen las enzimas del citocromo P450 y las proteínas transportadoras a concentraciones clínicamente relevantes.

Anticoagulantes o inhibidores de la agregación plaquetaria

Selexipag es un inhibidor de la agregación plaquetaria *in vitro*. En el estudio de fase III controlado con placebo realizado en pacientes con HAP, no se detectó un aumento del riesgo de hemorragia con selexipag en comparación con el placebo, incluyendo los casos en que selexipag se administró junto con anticoagulantes (como la heparina o anticoagulantes de tipo cumarina) o inhibidores de la

agregación plaquetaria. En un estudio realizado en sujetos sanos, selexipag (400 microgramos dos veces al día) no alteró la exposición a S-warfarina (sustrato de CYP2C9) o R-warfarina (sustrato de CYP3A4) tras la administración de una única dosis de 20 mg de warfarina. Selexipag no alteró el efecto farmacodinámico de la warfarina sobre el índice internacional normalizado (INR).

Midazolam

En el estado estacionario tras alcanzar la dosis máxima de 1.600 microgramos de selexipag dos veces al día, no se observaron cambios clínicamente relevantes sobre la exposición a midazolam, sustrato sensible de CYP3A4 en el intestino y el hígado, o a su metabolito, 1 hidroximidazolam. La administración concomitante de selexipag con sustratos del CYP3A4 no requiere ajuste de dosis.

Anticonceptivos hormonales

No se han realizado estudios específicos de interacción con los anticonceptivos hormonales. Teniendo en cuenta que selexipag no afecta a la exposición a los sustratos del CYP3A4, midazolam y R-warfarina, o al sustrato de CYP2C9, S-warfarina, no se prevé una disminución de la eficacia de los anticonceptivos hormonales.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos fiables durante el tratamiento con selexipag (ver sección 4.4).

Embarazo

No se dispone de datos sobre el tratamiento con selexipag en mujeres embarazadas. Los estudios llevados a cabo en animales no indican ningún efecto perjudicial directo o indirecto en relación a la toxicidad para la reproducción. Selexipag y su metabolito principal presentaron una potencia *in vitro* del receptor de prostaciclina (IP) entre 20 y 80 veces inferior en especies animales en un modelo de toxicidad para la reproducción comparada con humanos. Por tanto, los márgenes de seguridad para los posibles efectos asociados al receptor IP sobre la reproducción son menores a los efectos no asociados al IP. (ver sección 5.3).

No se recomienda el uso de Uptravi durante el embarazo y en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos.

Lactancia

Se desconoce si selexipag o sus metabolitos se excretan en la leche materna. En ratas, selexipag o sus metabolitos se excretan en la leche (ver sección 5.3). No se puede excluir un riesgo para el lactante. Uptravi no se debe utilizar durante la lactancia.

Fertilidad

No se dispone de datos clínicos. En estudios realizados en ratas, selexipag a altas dosis provocó alteraciones transitorias en los ciclos estrales que no afectaron a la fertilidad (ver sección 5.3). Se desconoce la relevancia en humanos.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Uptravi sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Se debe tener en cuenta el estado clínico del paciente y el perfil de reacciones adversas de selexipag (como cefalea, hipotensión, ver sección 4.8) a la hora de considerar la capacidad del paciente para conducir y utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas que se observan con mayor frecuencia son cefalea, diarrea, náuseas y vómitos, dolor mandibular, mialgia, dolor en las extremidades, artralgia y rubefacción. Estas reacciones son más frecuentes durante la fase de aumento de la dosis. La mayor parte de estas reacciones son de intensidad leve o moderada.

La seguridad de selexipag se ha evaluado en un ensayo de fase III controlado con placebo a largo plazo en 1.156 pacientes con HAP sintomática. La duración media del tratamiento fue de 76,4 semanas (mediana 70,7 semanas) en los pacientes en tratamiento con selexipag frente a 71,2 semanas (mediana 63,7 semanas) en los pacientes con placebo. La exposición a selexipag fue de hasta 4,2 años.

Tabla de reacciones adversas

En la tabla siguiente se muestran las reacciones adversas asociadas a selexipag obtenidas a partir del estudio clínico pivotal. Las reacciones adversas se clasifican por frecuencia dentro de cada clase de órganos del sistema (SOC) y se presentan en orden de gravedad decreciente. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) y muy raras ($< 1/10.000$).

Clasificación por órganos y sistemas	<u>Muy frecuentes</u>	<u>Frecuentes</u>	<u>Poco frecuentes</u>
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Anemia* Disminución de la hemoglobina*	
Trastornos endocrinos		Hipertiroidismo* Disminución de la tirotrópina	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Disminución del apetito Pérdida de peso	
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea*		
Trastornos cardíacos			Taquicardia sinusal*
Trastornos vasculares	Rubefacción*	Hipotensión*	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Nasofaringitis (de origen no infeccioso)	Congestión nasal	
Trastornos gastrointestinales	Diarrea* Vómitos* Náuseas*	Dolor abdominal Dispepsia*	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción Urticaria Eritema	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor mandibular* Mialgia* Artralgia* Dolor en las extremidades*		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Dolor	
* Ver sección «Descripción de reacciones adversas seleccionadas».			

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Efectos farmacológicos relacionados con el ajuste de la dosis y el tratamiento de mantenimiento

Las reacciones adversas relacionadas con el mecanismo de acción de selexipag se han observado con frecuencia, en particular durante la fase de ajuste individualizado de la dosis, y se enumeran en la siguiente tabla:

Reacciones adversas relacionadas con la prostaciclina	Ajuste de la dosis		Mantenimiento	
	Selexipag	Placebo	Selexipag	Placebo
Cefalea	64%	28%	40%	20%
Diarrea	36%	12%	30%	13%
Náuseas	29%	13%	20%	10%
Dolor mandibular	26%	4%	21%	4%
Mialgia	15%	5%	9%	3%
Dolor en las extremidades	14%	5%	13%	6%
Vómitos	14%	4%	8%	6%
Rubefacción	11%	4%	10%	3%
Artralgia	7%	5%	9%	5%

Estos efectos suelen ser transitorios o controlables mediante tratamiento sintomático. El 7,5% de los pacientes en tratamiento con selexipag abandonaron el tratamiento a causa de estas reacciones adversas. La tasa aproximada de reacciones adversas que resultaron ser graves fue del 2,3% en el grupo de tratamiento con selexipag y del 0,5% en el grupo con placebo. En la práctica clínica, se ha observado que los acontecimientos gastrointestinales responden al tratamiento con medicamentos antidiarreicos, antieméticos y antinauseosos y/o medicamentos para los trastornos gastrointestinales funcionales. Los acontecimientos relacionados con dolor se han tratado con frecuencia con medicamentos analgésicos (como paracetamol).

Disminución de la hemoglobina

En un estudio de fase III controlado con placebo realizado en pacientes con HAP, la media de los cambios absolutos en la hemoglobina en las visitas periódicas en comparación con los niveles iniciales osciló entre -0,34 y -0,02 g/dl en el grupo de selexipag frente a entre -0,05 y 0,25 g/dl en el grupo de placebo. Se observó una disminución en la concentración de hemoglobina respecto al nivel inicial hasta niveles inferiores a 10 g/dl en el 8,6% de los pacientes tratados con selexipag y en el 5,0% de los pacientes tratados con placebo.

En un estudio de fase III controlado con placebo realizado en pacientes diagnosticados recientemente de HAP, la media de los cambios absolutos en la hemoglobina en las visitas periódicas en comparación con los niveles iniciales osciló entre -1,77 y -1,26 g/dl en el grupo de tratamiento triple (selexipag, macitentan, tadalafilo) frente a entre -1,61 y -1,28 g/dl en el grupo de tratamiento doble (placebo, macitentan y tadalafilo). Se observó una disminución en la concentración de hemoglobina respecto al nivel inicial hasta niveles inferiores a 10 g/dl en el 19,0% de los pacientes del grupo de tratamiento triple y en el 14,5% del grupo de tratamiento doble. Se observó anemia con una frecuencia muy frecuente (13,4%) en el grupo de tratamiento triple en comparación con una frecuencia frecuente (8,3%) en el grupo de tratamiento doble.

Pruebas de la función tiroidea

En un estudio de fase III controlado con placebo realizado en pacientes con HAP, se observó hipertiroidismo en el 1,6% de los pacientes en el grupo de selexipag, frente a ningún caso en el grupo de placebo (ver sección 4.4). Se observó una reducción (hasta -0,3 MU/l respecto a la mediana inicial de 2,5 MU/l) en la mediana para la tirotrópina (TSH) en la mayoría de las visitas realizadas en los pacientes incluidos en el grupo de selexipag. En el grupo de placebo se observó un cambio mínimo en los valores medianos. No se observaron cambios en la triyodotironina (T3) o la tiroxina (T4).

Aumento de la frecuencia cardíaca

En el estudio de fase III controlado con placebo realizado en pacientes con HAP, se observó un aumento transitorio en la frecuencia cardíaca media de 3-4 lpm a las 2-4 horas tras la administración

de una dosis. Las exploraciones mediante electrocardiograma realizadas mostraron taquicardia sinusal en el 11,3% de los pacientes en el grupo de selexipag frente al 8,8% en el grupo de placebo (ver sección 5.1).

Hipotensión

En el estudio de fase III controlado con placebo realizado en pacientes con HAP, se notificó hipotensión en el 5,8 % de los pacientes en el grupo de selexipag frente al 3,8 % en el grupo de placebo. La media de los cambios absolutos en la presión arterial sistólica en las visitas periódicas en comparación con los niveles iniciales osciló entre -2,0 y -1,5 mm Hg en el grupo de selexipag frente a entre -1,3 y 0,0 mm Hg en el grupo de placebo y en la presión arterial diastólica osciló entre -1,6 y -0,1 mm Hg en el grupo de selexipag frente a entre -1,1 y 0,3 mm Hg en el grupo de placebo. Se observó una disminución de la presión arterial sistólica por debajo de 90 mm Hg en el 9,7% de los pacientes en el grupo de selexipag frente al 6,7% en el grupo de placebo.

Dispepsia

En un estudio de fase III controlado con placebo realizado en pacientes diagnosticados recientemente de HAP, se observó dispepsia con una frecuencia muy frecuente (16,8%) en los pacientes que recibieron el tratamiento triple (selexipag, macitentan, tadalafilo) en comparación con una frecuencia frecuente (8,3%) en los pacientes que recibieron el tratamiento doble (placebo, macitentan y tadalafilo).

Seguridad a largo plazo

De los 1.156 pacientes que participaron en el estudio pivotal, 709 pacientes participaron en un estudio de extensión abierta a largo plazo (330 pacientes que continuaron con selexipag del estudio GRIPHON y 379 pacientes que recibieron placebo en el GRIPHON y cambiaron a selexipag). El seguimiento a largo plazo de los pacientes tratados con selexipag durante una mediana de duración del tratamiento de 30,5 meses y durante un máximo de hasta 103 meses mostró un perfil de seguridad que era similar al observado en el estudio clínico pivotal descrito anteriormente.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el Apéndice V.

4.9 Sobredosis

Se han notificado casos aislados de sobredosis por encima de 3.200 microgramos. La única consecuencia notificada fue náuseas leves y transitorias. En caso de sobredosis se deben adoptar las medidas de apoyo necesarias. Es poco probable que la diálisis resulte efectiva, ya que selexipag y su metabolito activo se encuentran mayoritariamente unidos a proteínas.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antitrombóticos, inhibidores de la agregación plaquetaria excluyendo heparina, código ATC: B01AC27

Mecanismo de acción

Selexipag es un agonista selectivo del receptor IP claramente diferenciado de la prostaciclina y sus análogos. Selexipag es hidrolizado por las carboxilesterasas para dar lugar a su metabolito activo, que es aproximadamente 37 veces más potente que selexipag. Selexipag y su metabolito activo son agonistas de alta afinidad del receptor IP con una elevada selectividad para el receptor IP frente a otros

receptores prostanoides (EP₁–EP₄, DP, FP y TP). La selectividad frente a los receptores EP₁, EP₃, FP y TP es importante, ya que se trata de receptores contráctiles bien definidos en el tracto gastrointestinal y los vasos sanguíneos. La selectividad frente a los receptores EP₂, EP₄ y DP₁ es importante, ya que se trata de receptores que median los efectos depresores inmunitarios.

La estimulación del receptor IP mediada por selexipag y su metabolito activo provoca un efecto vasodilatador, así como efectos antiproliferativos y antifibróticos. Selexipag previene la remodelación cardíaca y pulmonar en un modelo murino de HAP y provoca una disminución proporcional en las presiones pulmonar y periférica, indicando que la vasodilatación periférica refleja la eficacia farmacodinámica pulmonar. Selexipag no provoca la desensibilización del receptor IP *in vitro* ni taquifilaxia en un modelo murino.

Efectos farmacodinámicos

Electrofisiología cardíaca

En un estudio en profundidad sobre los intervalos QT realizado en individuos sanos, la administración de dosis repetidas de 800 y 1.600 microgramos de selexipag dos veces al día no mostró un efecto sobre la repolarización (intervalo QT_c) o la conducción (intervalos PR y QRS) cardíacas y presentó un leve efecto acelerador sobre la frecuencia cardíaca (el aumento en la frecuencia cardíaca corregido por el placebo y ajustado respecto al valor inicial alcanzó los 6–7 lpm entre las 1,5 y 3 horas tras la administración de 800 microgramos de selexipag y 9–10 lpm en los mismos puntos temporales tras la administración de 1.600 microgramos de selexipag).

Factores de la coagulación

En estudios de fase I y de fase II se observó una leve disminución en los niveles plasmáticos del factor de von Willebrand (FvW) con el tratamiento con selexipag; los valores de FvW se mantuvieron por encima del límite inferior del intervalo de normalidad.

Hemodinámica pulmonar

Un estudio clínico de fase II, doble ciego y controlado con placebo, evaluó las variables hemodinámicas tras 17 semanas de tratamiento en pacientes con HAP de clase funcional II-III según la OMS en tratamiento concomitante con ARE y/o inhibidores de la PDE-5. Los pacientes que recibieron selexipag hasta la dosis tolerada individualmente (incrementos de 200 microgramos dos veces al día hasta 800 microgramos dos veces al día; N = 33) alcanzaron una reducción media en la resistencia vascular pulmonar estadísticamente significativa del 30,3% (intervalo de confianza [IC] del 95%: –44,7% - –12,2%; p = 0,0045) y un aumento en el índice cardíaco (media del efecto del tratamiento) de 0,48 l/min/m² (IC 95%: 0,13-0,83) en comparación con el placebo (N = 10).

Eficacia clínica y seguridad

Eficacia en pacientes con HAP

El efecto de selexipag sobre la progresión de la HAP ha sido demostrado en un estudio de fase III multicéntrico, a largo plazo (duración máxima de la exposición de aproximadamente 4,2 años), doble ciego, controlado con placebo, en grupos paralelos y dirigido por eventos (GRIPHON), realizado en 1.156 pacientes con HAP sintomática (clase funcional I-IV según la OMS). Los pacientes fueron asignados aleatoriamente al grupo de tratamiento con placebo (N = 582) o selexipag (N = 574) dos veces al día. Se aumentó la dosis a intervalos semanales mediante incrementos de 200 microgramos administrados dos veces al día para determinar la dosis de mantenimiento individualizada (200-1.600 microgramos dos veces al día).

La variable primaria del estudio fue el tiempo hasta la aparición del primer evento de morbilidad o mortalidad previo al final del tratamiento, definida como variable compuesta de muerte (todas las causas) u hospitalización por HAP, o progresión de la HAP que requiere un trasplante de pulmón o una septostomía auricular con balón, o inicio del tratamiento parenteral con prostanoides u oxigenoterapia crónica, u otros eventos relacionados con la progresión de la enfermedad (pacientes con clase funcional basal II o III de la OMS en situación basal) confirmados por la disminución en la distancia caminada en el test de la marcha de seis minutos (TM6M) respecto al inicio del estudio

($\geq 15\%$) y el empeoramiento de la clase funcional de la OMS o por la disminución en el TM6M respecto al inicio ($\geq 15\%$) y necesidad de tratamiento específico de la HAP adicional (en pacientes con clase funcional III o IV de la OMS en situación basal).

Todos los eventos fueron confirmados y adjudicados por un comité independiente ciego para el tratamiento asignado.

La edad media fue de 48,1 años (intervalo 18-80 años), con una mayoría de pacientes caucásicos (65,0%) y mujeres (79,8%). El 17,9% de los pacientes eran ≥ 65 y el 1,1% eran ≥ 75 años. Aproximadamente el 1%, 46%, 53% y 1% de los pacientes presentaban clase funcional I, II, III y IV según la OMS, respectivamente, en situación basal.

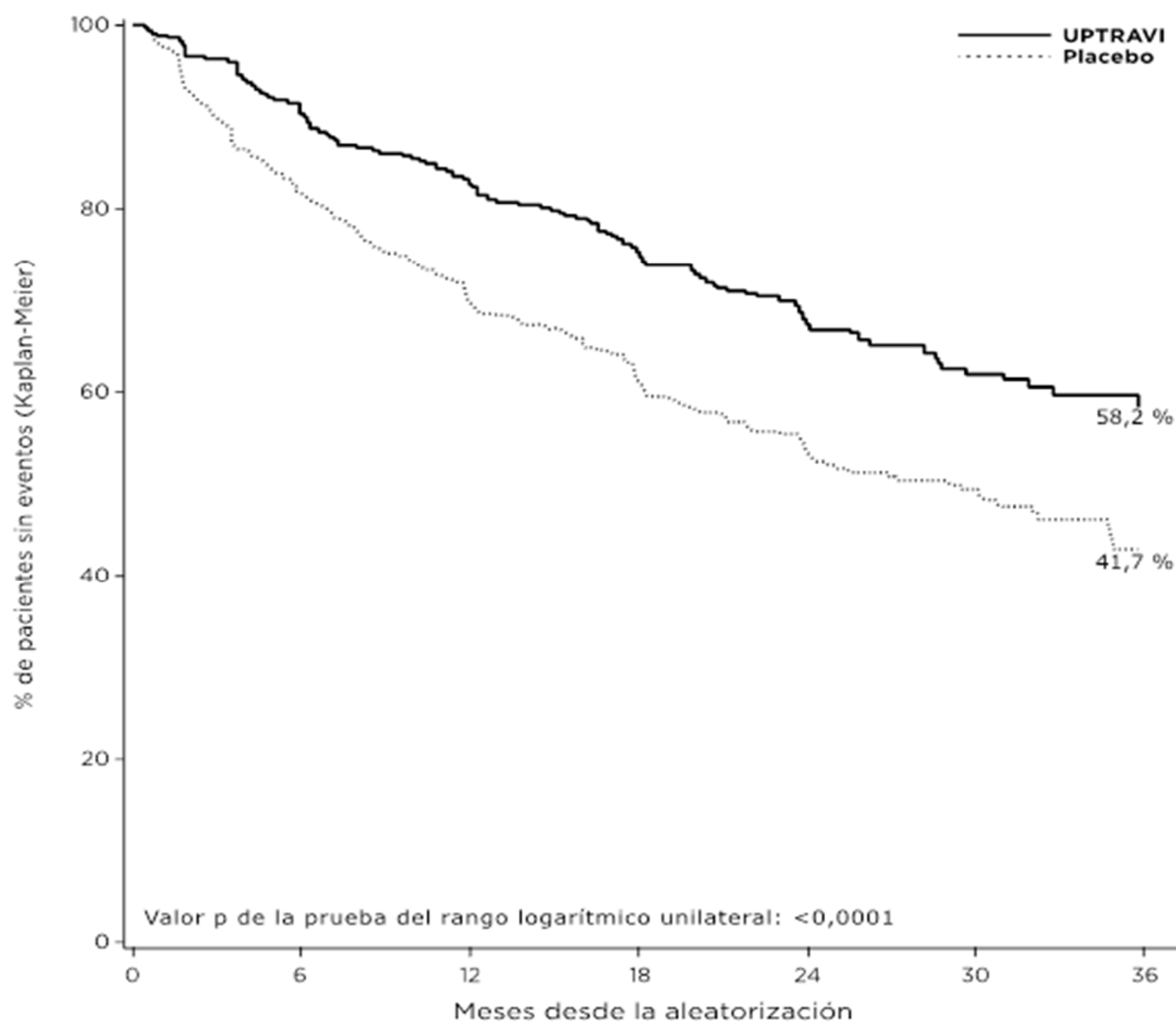
La HAP idiopática o heredable fue la etiología más frecuente en la población del estudio (58%), seguida por la HAP debida a trastornos del tejido conectivo (29%), la HAP asociada a cardiopatía congénita corregida simple (10%) y la HAP asociada a otras etiologías (fármacos y toxinas [2%] y VIH [1%]).

Al inicio del tratamiento, la mayoría de los pacientes incluidos (80%) recibían tratamiento con una dosis estable de un medicamento específico para la HAP, ya sea un ARE (15%), un inhibidor de la PDE-5 (32%) o ambos (33%).

La duración mediana total del tratamiento doble ciego fue de 63,7 semanas en el grupo de placebo y de 70,7 semanas en el grupo de selexipag. El 23% de los pacientes tratados con selexipag alcanzaron la dosis de mantenimiento en el intervalo de los 200-400 microgramos, el 31% alcanzaron la dosis en el intervalo de los 600-1.000 microgramos y el 43% alcanzaron la dosis en el intervalo de los 1.200-1.600 microgramos.

El tratamiento con selexipag 200-1.600 microgramos dos veces al día dio como resultado una reducción del 40% (cociente de riesgos instantáneos [*hazard ratio*, HR] 0,60; IC 99%: 0,46-0,78; valor p de la prueba del rango logarítmico unilateral $< 0,0001$) en la aparición de eventos de morbilidad o mortalidad hasta 7 días tras la administración de la última dosis en comparación con el placebo (Figura 1). El efecto beneficioso de selexipag se atribuye principalmente a la reducción en la hospitalización por HAP y a la reducción en otros eventos de progresión de la enfermedad (Tabla 1).

Figura 1 Resultados de Kaplan-Meier del primer evento de morbilidad-mortalidad



	0	6	12	18	24	30	36
Pacientes con UPTRAVI:							
en riesgo	574	455	361	246	171	101	40
Pacientes con placebo:							
en riesgo	582	433	347	220	149	88	28

Tabla 1 Resumen de acontecimientos de morbilidad-mortalidad

Variables y estadística	Pacientes con un evento		Comparación de tratamientos: Selexipag frente a placebo			
	Placebo (n=582)	Selexipag (n=574)	Reducción del riesgo absoluto	Reducción del riesgo relativo (IC 99%)	HR (IC del 99%)	Valor p
Eventos de morbilidad-mortalidad ^a	58,3%	41,8%	16,5%	40% (22%; 54%)	0,60 (0,46; 0,78)	<0,0001
Hospitalización debida a HAP ^b n (%)	109 (18,7%)	78 (13,6%)	5,1%	33% (2%; 54%)	0,67 (0,46; 0,98)	0,04
Progresión de la enfermedad ^b	100 (17,2%)	38 (6,6%)	10,6%	64% (41%; 78%)	0,36 (0,22; 0,59)	<0,0001

n (%)						
Inicio de prostanoides i.v./s.c. o terapia con oxígeno^{b,c} n (%)	15 (2,6%)	11 (1,9%)	0,7%	32% (-90%; 76%)	0,68 (0,24; 1,90)	0,53
Muerte previa al FT + 7 días^d n (%)	37 (6,4%)	46 (8,0%)	-1,7%	-17% (-107%; 34%)	1,17 (0,66; 2,07)	0,77
Muerte previa al cierre del estudio^d n (%)	105 (18,0%)	100 (17,4%)	0,6%	3% (-39%; 32%)	0,97 (0,68; 1,39)	0,42

IC = intervalo de confianza; FT = final del tratamiento; HR = cociente de riesgos instantáneos (*hazard ratio*); i.v. = intravenoso; HAP= hipertensión arterial pulmonar; s.c. = subcutáneo.

^a Porcentaje de pacientes con un evento a los 36 meses = $100 \times (1 - \text{estimación de Kaplan-Meier})$; cociente de riesgos instantáneos (*hazard ratio*, HR) estimado mediante el modelo Cox de riesgos proporcionales; valor de p de la prueba del rango logarítmico unilateral no estratificada

^b Porcentaje de pacientes con un evento contemplado en la variable primaria previo al FT + 7 días; cociente de riesgos instantáneos (*hazard ratio*, HR) estimado mediante el método de Aalen y Johansen; valor de p bilateral obtenido mediante el método de Gray

^c Incluye la «Necesidad de un trasplante de pulmón o una septostomía auricular» (1 paciente tratado con selexipag y 2 con placebo)

^d Porcentaje de pacientes con un evento previo al FT + 7 días o hasta el cierre del estudio; cociente de riesgos instantáneos (*hazard ratio*, HR) estimado mediante el modelo Cox de riesgos proporcionales; valor de p de la prueba del rango logarítmico unilateral no estratificada

El aumento numérico en las muertes hasta el final del tratamiento + 7 días pero no hasta el final del estudio fue investigado adicionalmente mediante modelos matemáticos, demostrando que el desequilibrio en el número de muertes es consistente con el supuesto de un efecto neutral en la mortalidad por HAP y una reducción de los eventos no-mortales.

El efecto observado de selexipag frente a placebo sobre la variable primaria fue consistente con la dosis de mantenimiento individualizada alcanzada, tal y como muestra el cociente de riesgos instantáneos [hazard ratio, HR] para tres categorías predefinidas (0,60 para 200–400 microgramos dos veces al día, 0,53 para 600–1.000 microgramos dos veces al día y 0,64 para 1.200–1.600 microgramos dos veces al día), lo que fue consistente con el efecto global del tratamiento (0,60).

La eficacia de selexipag sobre la variable primaria fue constante en todos los subgrupos de edad, sexo, raza, etiología, zona geográfica y clase funcional según la OMS, así como en monoterapia, en combinación con un ARE o un inhibidor de la PDE-5 o en triple combinación con un ARE y un inhibidor de la PDE-5.

El tiempo transcurrido hasta la muerte asociada a HAP o la hospitalización por HAP fue evaluado como variable secundaria. El riesgo de presentar un evento de esta variable se redujo en un 30% en los pacientes tratados con selexipag en comparación con los tratados con placebo (HR 0,70, IC 99%: 0,50; 0,98; valor de p de la prueba del rango logarítmico unilateral = 0,0031). El porcentaje de pacientes que presentaron un evento en el mes 36 fue del 28,9% y 41,3% en los grupos de selexipag y placebo, respectivamente, con una reducción del riesgo absoluto del 12,4%.

El número de pacientes que experimentaron, como primer evento, fallecimiento debido a la HAP u hospitalización por HAP previo al final del tratamiento fue de 102 (17,8%) en el grupo de selexipag y de 137 (23,5%) en el grupo de placebo. El fallecimiento debido a la HAP como componente de la variable se observó en 16 (2,8%) pacientes tratados con selexipag y 14 (2,4%) tratados con placebo. La hospitalización por HAP se observó en 86 (15,0%) pacientes tratados con selexipag y en 123 (21,1%) pacientes tratados con placebo. Selexipag redujo el riesgo de hospitalización por HAP como

primer evento relacionado con la variable en comparación con el placebo (HR 0,67, IC 99%: 0,46; 0,98; valor de p de prueba del rango logarítmico unilateral = 0,04).

El número total de fallecimientos por todas las causas previos al cierre del estudio fue de 100 (17,4%) en el grupo de selexipag y de 105 (18,0%) en el grupo de placebo (HR 0,97, IC 99%: 0,68; 1,39). El número total de fallecimientos debidos a la HAP previos al cierre del estudio fue de 70 (12,2%) en el grupo de selexipag y de 83 (14,3%) en el grupo de placebo.

VARIABLES SINTOMÁTICAS

La capacidad de ejercicio se evaluó como variable secundaria. La mediana del TM6M al inicio del estudio fue de 376 m (intervalo: 90–482 m) y de 369 m (intervalo: 50–515 m) en los pacientes tratados con selexipag y placebo, respectivamente. El tratamiento con selexipag dio como resultado un efecto valle (es decir, aproximadamente 12 horas tras la administración de la dosis) sobre la mediana del TM6M, corregido por el placebo, de 12 m en la semana 26 (IC 99%: 1; 24 m; valor p unilateral = 0,0027). En pacientes sin tratamiento concomitante con medicamentos específicos para la HAP, el efecto valle del tratamiento, corregido por el placebo, fue de 34 m (IC 99%: 10; 63 m).

La calidad de vida fue evaluada en un subgrupo de pacientes incluidos en el estudio GRIPHON utilizando el cuestionario Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review (CAMPHOR). No se observó ningún efecto significativo del tratamiento desde el inicio hasta la semana 26.

DATOS A LARGO PLAZO EN LA HAP

Los pacientes incluidos en el estudio pivotal (GRIPHON) eran candidatos para incorporarse a un estudio de extensión abierta a largo plazo. Un total de 574 pacientes fueron tratados con selexipag en el estudio GRIPHON; de ellos, 330 pacientes continuaron con el tratamiento de selexipag en el estudio de extensión abierta. La mediana de la duración del seguimiento fue de 4,5 años y la mediana de la exposición a selexipag fue de 3 años. Durante el seguimiento, en el 28,4% de los pacientes se añadió como mínimo otro medicamento para la HAP a selexipag. No obstante, la mayor parte de la exposición al tratamiento (86,3%) en el total de los 574 pacientes se acumuló sin añadir ningún nuevo medicamento para la HAP. Las estimaciones de Kaplan-Meier de la supervivencia de estos 574 pacientes entre el estudio GRIPHON y el estudio de extensión a largo plazo al cabo de 1, 2, 5 y 7 años fueron del 92%, 85%, 71% y 63%, respectivamente. La supervivencia al cabo de 1, 2, 5 y 7 años para los 273 pacientes con clase funcional II según la OMS en el momento inicial del estudio pivotal fue del 97%, 91%, 80% y 70%, respectivamente, y para los 294 pacientes con clase funcional III según la OMS en el momento inicial fue del 88%, 80%, 62% y 56%, respectivamente. Dado que se inició un tratamiento adicional para la HAP en un pequeño porcentaje de pacientes y que no se incluyó un grupo de control en el estudio de extensión, no se puede confirmar el beneficio de selexipag para la supervivencia a partir de estos datos.

TRATAMIENTO INICIAL DE TRIPLE COMBINACIÓN CON SELEXIPAG, MACITENTÁN Y TADALAFILO EN PACIENTES DIAGNOSTICADOS RECIENTEMENTE DE HAP

En un estudio doble ciego y controlado con placebo, se aleatorizó un total de 247 pacientes diagnosticados recientemente de HAP para evaluar el efecto del tratamiento triple inicial (selexipag, macitentan y tadalafilo) (N = 123) frente al tratamiento doble inicial (placebo, macitentan y tadalafilo) (N = 124).

La variable primaria, el cambio en la resistencia vascular pulmonar (RVP) con respecto al valor inicial en la semana 26, no mostró una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos, aunque sí una mejora con respecto al valor inicial en ambos grupos de tratamiento (reducción relativa del 54% en el grupo de tratamiento triple inicial frente al 52% en el grupo de tratamiento doble inicial). Durante una mediana de seguimiento de 2 años, fallecieron 4 (3,4%) pacientes en el grupo de tratamiento triple y 12 (9,4%) pacientes en el grupo de tratamiento doble.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Upravi en uno o más subgrupos de la población

pediátrica para el tratamiento de la hipertensión pulmonar (ver sección 4.2 para obtener información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética de selexipag y su metabolito activo se ha estudiado principalmente en individuos sanos. La farmacocinética de selexipag y su metabolito activo, tras la administración de ya sea una única o múltiples dosis, fue proporcional a la dosis hasta alcanzar una dosis única de 800 microgramos y múltiples dosis de hasta 1.800 microgramos dos veces al día. Tras la administración de múltiples dosis, se alcanzaron las condiciones de estado estacionario para selexipag y su metabolito activo en un plazo de 3 días. No se observó una acumulación plasmática, ya sea del compuesto original o su metabolito activo, tras la administración de múltiples dosis.

En individuos sanos, la variabilidad interindividual en la exposición (área bajo la curva durante un intervalo entre dosis) en estado estacionario fue del 43% y del 39% para selexipag y su metabolito activo, respectivamente. La variabilidad intraindividual en la exposición fue del 24% y del 19% para selexipag y su metabolito activo, respectivamente.

La exposición a selexipag y su metabolito activo en el estado estacionario resultó similar en pacientes con HAP e individuos sanos. La farmacocinética de selexipag y su metabolito activo en pacientes con HAP no se vio influenciada por la gravedad de la enfermedad y no cambió con el tiempo.

Absorción

Selexipag se absorbe rápidamente y es hidrolizado por las carboxilesterasas para dar lugar a su metabolito activo.

Las concentraciones plasmáticas máximas observadas de selexipag y su metabolito activo tras la administración oral se alcanzan en un plazo de 1–3 horas y 3–4 horas, respectivamente.

La biodisponibilidad absoluta de selexipag en humanos es aproximadamente del 49%. Esto puede ser debido al efecto de primer paso ya que las concentraciones en plasma del metabolito activo son similares después de la misma administración de la dosis por vía oral e intravenosa.

En presencia de alimentos, la exposición a selexipag tras la administración de una dosis única de 400 microgramos aumentó en un 10% en individuos caucásicos y disminuyó en un 15% en individuos japoneses, mientras que la exposición al metabolito activo disminuyó en un 27% (caucásicos) y en un 12% (japoneses). Se notificaron efectos adversos tras la administración en más individuos en ayunas que con alimentos.

Distribución

Selexipag y su metabolito activo se encuentran mayoritariamente unidos a proteínas (alrededor del 99% en total, y se unen en proporciones similares a la albúmina y a la alfa-1-glicoproteína ácida). El volumen de distribución de selexipag en estado estacionario es de 11,7 l.

Biotransformación

Selexipag es hidrolizado a su metabolito activo en el hígado y el intestino por las carboxilesterasas. El metabolismo oxidativo catalizado principalmente por CYP2C8 y en menor medida por CYP3A4 da lugar a la formación de productos hidroxilados y desalquilados. UGT1A3 y UGT2B7 están involucradas en la glucuronidación del metabolito activo. A excepción del metabolito activo, ninguno de los metabolitos circulantes en el plasma excedió el 3% del total de producto asociado al fármaco. Tanto en los individuos sanos como en los pacientes con HAP, tras la administración oral, la exposición al metabolito activo en el estado estacionario es aproximadamente el triple o cuádruple que la del compuesto original.

Eliminación

La eliminación de selexipag se realiza predominantemente a través del metabolismo, con una semivida terminal media de 0,8–2,5 horas. La semivida del metabolito activo es de 6,2–13,5 horas. El aclaramiento corporal total de selexipag es de 17,9 l/hora. La excreción en individuos sanos se completó en 5 días tras la administración y tuvo lugar principalmente a través de las heces (contabilizando un 93% de la dosis administrada), frente al 12% por vía urinaria.

Poblaciones especiales

No se han observado efectos clínicamente relevantes del sexo, la raza, la edad o el peso corporal en la farmacocinética de selexipag y su metabolito activo en individuos sanos o en pacientes con HAP.

Insuficiencia renal

Se ha observado un aumento de 1,4 a 1,7 veces en la exposición (concentración plasmática máxima y área bajo la curva de la concentración plasmática respecto al tiempo) a selexipag y su metabolito activo en pacientes con insuficiencia renal grave (TFGe < 30 ml/min/1,73 m²).

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh) o moderada (clase B de Child-Pugh), la exposición a selexipag fue del doble y el cuádruple, respectivamente, en comparación con los individuos sanos. La exposición al metabolito activo permaneció prácticamente inalterada en individuos con insuficiencia hepática leve y se dobló en los pacientes con insuficiencia hepática moderada. Únicamente dos individuos con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh) recibieron selexipag. La exposición a selexipag y su metabolito activo en estos dos individuos fue similar a la de los individuos con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh).

Basándose en los datos obtenidos mediante modelos y simulaciones en un estudio realizado en individuos con insuficiencia hepática, se estima que la exposición a selexipag en el estado estacionario en individuos con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh) tras la administración de una dosis diaria es aproximadamente el doble que la observada en individuos sanos durante la administración de dos dosis diarias. Se estima que la exposición al metabolito activo en el estado estacionario en estos pacientes durante la administración de una dosis diaria es similar a la de los individuos sanos durante la administración de dos dosis diarias. Los pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh) mostraron una exposición estimada en el estado estacionario similar a la de los pacientes con insuficiencia hepática moderada durante la administración de una dosis diaria.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En estudios sobre toxicidad inducida por la administración de dosis repetidas realizados en roedores, la importante disminución de la tensión arterial como resultado de una farmacología exagerada provocó signos clínicos transitorios, una disminución en la ingesta alimentaria y una ganancia de peso. En perros adultos y jóvenes, se identificaron los intestinos y huesos / médula ósea como los principales órganos diana tras el tratamiento con selexipag. Se observó un retraso en el cierre de la placa de crecimiento epifisaria femoral o tibial en perros jóvenes. No se ha establecido un nivel en el que no se observen efectos secundarios. En perros jóvenes, se observó esporádicamente una intususcepción debida a efectos asociados a la prostaciclina en la motilidad intestinal. Los márgenes de seguridad adaptados a la potencia del receptor IP para el metabolito activo fueron el doble (basándose en la exposición total) respecto a la exposición terapéutica en humanos. Este hallazgo no se produjo en los estudios de toxicidad realizados en ratones o ratas. Debido a la tendencia específica de especie de los perros a desarrollar una intususcepción, este hallazgo no se considera relevante para los humanos adultos.

El aumento en la osificación del hueso y los cambios asociados en la médula ósea observados en los estudios realizados en perros se consideran debidos a la activación de los receptores EP₄ en perros. Dado que los receptores EP₄ humanos no son activados por selexipag o su metabolito activo, este efecto es específico de especie y, por tanto, no resulta relevante en humanos.

Selexipag y su metabolito activo no son genotóxicos considerando la totalidad de los datos obtenidos en los estudios sobre genotoxicidad realizados.

En estudios sobre carcinogenia de 2 años de duración, selexipag provocó un aumento en la incidencia de adenomas tiroideos en ratones y de adenomas de células de Leydig en ratas. Los mecanismos son específicos de los roedores. Se observó tortuosidad en las arteriolas retinianas tras 2 años de tratamiento, únicamente en ratas. A nivel de mecanismo, el efecto se considera inducido por una vasodilatación crónica y los posteriores cambios en la hemodinámica ocular. Únicamente se observaron otras alteraciones histopatológicas de selexipag con exposiciones consideradas superiores a la máxima humana, lo que indica poca relevancia para su uso en humanos.

En un estudio sobre fertilidad realizado en ratas, se observó una prolongación de los ciclos estrales que dio lugar a un aumento en los días transcurridos hasta la cópula con exposiciones de 173 veces superiores a las terapéuticas (basándose en las exposiciones totales), mientras que el nivel en que no se observaron efectos fue 30 veces superior a las exposiciones terapéuticas. Por otro lado, los parámetros de fertilidad no se vieron afectados.

Selexipag no resultó teratogénico en ratas y conejos (márgenes de exposición por encima de la exposición terapéutica 13 veces superior para selexipag y 43 veces para el metabolito activo, basándose en la exposición total). Los márgenes de seguridad para los efectos potenciales sobre la reproducción relacionados con el receptor IP fueron de 20 para la fertilidad y 5 y 1 (en base a la no exposición) para el desarrollo embrio-fetal en ratas y conejos cuando se adaptaron las diferencias en la potencia del receptor. En el estudio sobre desarrollo pre y posnatal realizado en ratas, selexipag no provocó ningún efecto sobre la función reproductiva materna y fetal.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo de los comprimidos

Manitol (E421)

Almidón de maíz

Hidroxipropilcelulosa de baja sustitución

Hidroxipropilcelulosa

Estearato de magnesio.

Cubierta pelicular

Uptravi 200 microgramos comprimidos recubiertos con película

Hipromelosa

Propilenglicol

Dióxido de titanio (E171)

Óxido de hierro amarillo (E172)

Cera de carnauba

Uptravi 400 microgramos comprimidos recubiertos con película

Hipromelosa

Propilenglicol

Dióxido de titanio (E171)

Óxido de hierro rojo (E172)

Cera de carnauba

Uptravi 600 microgramos comprimidos recubiertos con película

Hipromelosa

Propilenglicol

Dióxido de titanio (E171)

Óxido de hierro rojo (E172)

Óxido de hierro negro (E172)

Cera de carnauba

Uptravi 800 microgramos comprimidos recubiertos con película

Hipromelosa

Propilenglicol

Dióxido de titanio (E171)

Óxido de hierro amarillo (E172)

Óxido de hierro negro (E172)

Cera de carnauba

Uptravi 1.000 microgramos comprimidos recubiertos con película

Hipromelosa

Propilenglicol

Dióxido de titanio (E171)

Óxido de hierro rojo (E172)

Óxido de hierro amarillo (E172)

Cera de carnauba

Uptravi 1.200 microgramos comprimidos recubiertos con película

Hipromelosa

Propilenglicol

Dióxido de titanio (E171)

Óxido de hierro negro (E172)

Óxido de hierro rojo (E172)

Cera de carnauba

Uptravi 1.400 microgramos comprimidos recubiertos con película

Hipromelosa

Propilenglicol

Dióxido de titanio (E171)

Óxido de hierro amarillo (E172)

Cera de carnauba

Uptravi 1.600 microgramos comprimidos recubiertos con película

Hipromelosa

Propilenglicol

Dióxido de titanio (E171)

Óxido de hierro negro (E172)

Óxido de hierro rojo (E172)

Óxido de hierro amarillo (E172)

Cera de carnauba

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones de especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Poliamida / aluminio / HDPE / PE con agente desecante integrado / blíster de HDPE sellado con lámina de aluminio.

Cada tira blíster contine 10 comprimidos recubiertos con película

Uptravi 200 microgramos comprimidos recubiertos con película

Cajas de 10 o 60 comprimidos recubiertos con película (1 o 6 tiras blíster)

Cajas de 60 o 140 comprimidos recubiertos con película (envases para ajuste de la dosis, 6 o 14 tiras blíster).

Uptravi 400 microgramos, 600 microgramos, 800 microgramos, 1.000 microgramos,

1.200 microgramos, 1.400 microgramos y 1.600 microgramos comprimidos recubiertos con película

Cajas de 60 comprimidos recubiertos con película (6 tiras blíster).

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 12/mayo/2016

Fecha de la última renovación: 14/diciembre/2020

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Bélgica

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y posteriores actualizaciones publicadas en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos;
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

- **Medidas adicionales de minimización de riesgos**

El TAC debe acordar con las Autoridades Nacionales Competentes el contenido y formato del Sistema de Acceso Controlado previamente a la comercialización de Upravi en cada Estado Miembro.

El Sistema de Acceso Controlado se realiza para facilitar la identificación de los prescriptores, para transmitirles la información apropiada del uso seguro y eficaz de Upravi, y para proporcionarles herramientas de minimización de riesgos, especialmente las relacionadas con el riesgo potencial de

errores en la medicación. El Sistema de Acceso Controlado debe incluir tres principios clave que serán incorporados dentro de cada sistema de los Estados Miembros. Estos son:

- La identificación y mantenimiento de una lista de todos los prescriptores de Uptravi;
- La distribución de kits a todos los prescriptores identificados para minimizar los riesgos de errores en la medicación en particular;
- Registro de la recepción de kits por parte de los prescriptores.

El TAC asegurará que en cada Estado Miembro donde se comercializa Uptravi, todos los profesionales sanitarios que se proponen recetar y/o administrar Uptravi reciben un Kit del prescriptor, que contiene lo siguiente:

- Ficha técnica o Resumen de las Características de Uptravi;
- Carta de presentación para el profesional sanitario;
- Guía para el ajuste de la dosis para el profesional sanitario en tarjeta laminada A4;
- Guía para el ajuste de la dosis para el paciente;
- Prospecto.

La carta de presentación para el profesional sanitario debe explicar que el propósito de los materiales informativos es reducir el riesgo de errores en la medicación debido a la disponibilidad de diferentes comprimidos y dosis, y debe contener una lista con el contenido del Kit del Prescriptor.

La guía para el ajuste de la dosis para el profesional sanitario en tarjeta laminada A4 pretende reducir el riesgo de errores en la medicación debido a la fase de ajuste de la dosis en el inicio del tratamiento con Uptravi y debe contener los siguientes elementos clave:

- El concepto de ajuste de la dosis y dosificación;
- Las fases hasta la dosis de mantenimiento (fase de ajuste de la dosis);
- Expectativas y manejo de las reacciones adversas durante la fase de ajuste de la dosis;
- Guía y apoyo para que los profesionales sanitarios se comuniquen claramente con el paciente durante su primer visita, así como para que se responsabilicen de contactar con el paciente durante la fase de ajuste de la dosis, facilitando la comunicación entre el profesional sanitario y el paciente (necesidad de contactar y programar llamadas telefónicas).

La guía para el ajuste de la dosis para el paciente utilizada por los profesionales sanitarios durante las visitas con los pacientes debe contener los siguientes elementos clave:

- Versión con lenguaje sencillo de la guía para el ajuste de la dosis para el profesional sanitario en tarjeta laminada A4;
- Diario para facilitar el uso de Uptravi y utilizarlo como recordatorio para los pacientes (p.ej. contactar con su doctor), y un espacio donde registrar la toma de comprimidos;
- Información de seguridad y eficacia del uso de Uptravi en un lenguaje sencillo.

La guía para el ajuste de la dosis para el paciente junto con el prospecto debe ser entregado al paciente tras la demostración. Los pacientes recibirán una guía para el ajuste y prospecto idénticos en los envases de ajuste de dosis de Uptravi.

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR:

CAJA DE CARTÓN EXTERIOR-ENVASE PARA AJUSTE DE LA DOSIS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Uptravi 200 microgramos comprimidos recubiertos con película
selexipag

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 200 microgramos de selexipag

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido recubierto con película

Envase para ajuste de la dosis
60 comprimidos recubiertos con película
140 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

No partir, triturar ni masticar.
Leer el prospecto y la guía para el ajuste de la dosis antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Upravi 200 microgramos

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR:

CAJA DE CARTÓN EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Uptravi 200 microgramos comprimidos recubiertos con película
Uptravi 400 microgramos comprimidos recubiertos con película
Uptravi 600 microgramos comprimidos recubiertos con película
Uptravi 800 microgramos comprimidos recubiertos con película
Uptravi 1.000 microgramos comprimidos recubiertos con película
Uptravi 1.200 microgramos comprimidos recubiertos con película
Uptravi 1.400 microgramos comprimidos recubiertos con película
Uptravi 1.600 microgramos comprimidos recubiertos con película
selexipag

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 200 microgramos de selexipag
Cada comprimido recubierto con película contiene 400 microgramos de selexipag
Cada comprimido recubierto con película contiene 600 microgramos de selexipag
Cada comprimido recubierto con película contiene 800 microgramos de selexipag
Cada comprimido recubierto con película contiene 1.000 microgramos de selexipag
Cada comprimido recubierto con película contiene 1.200 microgramos de selexipag
Cada comprimido recubierto con película contiene 1.400 microgramos de selexipag
Cada comprimido recubierto con película contiene 1.600 microgramos de selexipag

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido recubierto con película
10 comprimidos recubiertos con película
60 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

No partir, triturar ni masticar.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Uptravi 200 microgramos
Uptravi 400 microgramos
Uptravi 600 microgramos
Uptravi 800 microgramos
Uptravi 1.000 microgramos
Uptravi 1.200 microgramos
Uptravi 1.400 microgramos
Uptravi 1.600 microgramos

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

BLÍSTERES

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Uptravi 200 microgramos comprimidos
Uptravi 400 microgramos comprimidos
Uptravi 600 microgramos comprimidos
Uptravi 800 microgramos comprimidos
Uptravi 1.000 microgramos comprimidos
Uptravi 1.200 microgramos comprimidos
Uptravi 1.400 microgramos comprimidos
Uptravi 1.600 microgramos comprimidos
selexipag

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Janssen-Cilag Int

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Uptravi 200 microgramos comprimidos recubiertos con película
Uptravi 400 microgramos comprimidos recubiertos con película
Uptravi 600 microgramos comprimidos recubiertos con película
Uptravi 800 microgramos comprimidos recubiertos con película
Uptravi 1.000 microgramos comprimidos recubiertos con película
Uptravi 1.200 microgramos comprimidos recubiertos con película
Uptravi 1.400 microgramos comprimidos recubiertos con película
Uptravi 1.600 microgramos comprimidos recubiertos con película
selexipag

Lea todo el prospecto detenidamente antes de tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto (ver sección 4).

Contenido del prospecto

1. Qué es Uptravi y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Uptravi
3. Cómo tomar Uptravi
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Uptravi
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Uptravi y para qué se utiliza

Uptravi es un medicamento que contiene el principio activo selexipag. Actúa en los vasos sanguíneos de forma similar a la sustancia natural prostaciclina, haciendo que se relajen y ensanchen.

Uptravi se utiliza en el tratamiento a largo plazo de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) en pacientes adultos controlados, de forma insuficiente, con otro tipo de medicamentos para la HAP conocidos como antagonistas del receptor de la endotelina e inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5. Uptravi puede ser utilizado por sí solo si el paciente no es candidato a estos medicamentos.

La HAP es una enfermedad caracterizada por la alta presión arterial que afecta a los vasos sanguíneos que transportan la sangre del corazón a los pulmones (las arterias pulmonares). En las personas con HAP, estas arterias son más estrechas, por lo que el corazón debe trabajar más para bombear la sangre. Esto puede hacer que se sientan cansadas, mareadas, con dificultad para respirar o que experimenten otros síntomas.

Al actuar de una manera similar a la sustancia natural prostaciclina, este medicamento ensancha las arterias pulmonares y reduce su endurecimiento. Esto hace que al corazón le resulte más fácil bombear la sangre a lo largo de las arterias pulmonares. Uptravi reduce la presión en las arterias pulmonares, alivia los síntomas de la HAP y retrasa la progresión de la enfermedad de la HAP.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Uptravi

No tome Uptravi

- si es alérgico a selexipag o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si tiene algún trastorno en el corazón, como:
 - flujo sanguíneo disminuido a los músculos cardíacos (cardiopatía isquémica grave o angina inestable); los síntomas pueden incluir dolor torácico
 - infarto de miocardio en los 6 últimos meses
 - debilidad cardíaca (insuficiencia cardíaca descompensada) sin estricta supervisión médica
 - latido cardíaco irregular grave
 - defecto en las válvulas cardíacas (congénito o adquirido) que hace que el corazón funcione con dificultad (no relacionado con la hipertensión pulmonar)
- si ha sufrido algún accidente cerebrovascular (ictus) en los 3 últimos meses, o cualquier otro evento de reducción del flujo sanguíneo al cerebro (p. ej., accidente isquémico transitorio)
- si está tomando gemfibrozilo (medicamento utilizado para reducir el nivel de grasas (lípidos) en la sangre)

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o enfermero antes de empezar a tomar Uptravi en caso de que

- esté tomando medicamentos para la hipertensión (tensión arterial alta)
- tenga tensión arterial baja asociada a síntomas como mareo
- haya sufrido recientemente una pérdida importante de sangre o pérdida de líquidos como una diarrea severa o vómitos
- tenga problemas en la glándula tiroides
- tenga problemas graves en los riñones o esté siendo tratado con diálisis
- tenga o haya tenido problemas graves en el funcionamiento correcto del hígado

Si experimenta alguno de los signos anteriores o su enfermedad se modifica, **informe inmediatamente a su médico.**

Niños y adolescentes

No administrar este medicamento a niños menores de 18 años de edad, ya que Uptravi no se ha evaluado en niños.

Pacientes de edad avanzada

Se dispone de escasa experiencia sobre Uptravi en pacientes mayores de 75 años. Uptravi se debe utilizar con precaución en pacientes de este grupo de edad.

Otros medicamentos y Uptravi

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o prevé tomar algún otro medicamento.

Tomar otros medicamentos puede afectar al funcionamiento de Uptravi.

Informe a su médico o enfermero especialista en HAP si está tomando alguno de los medicamentos que se indican a continuación:

- Gemfibrozilo (medicamento utilizado para reducir los niveles de grasas [lípidos] en la sangre)
- Clopidogrel (medicamento utilizado para prevenir la formación de coágulos sanguíneos (trombos) en la enfermedad de las arterias coronarias)
- Deferasirox (medicamento utilizado para eliminar el exceso de hierro del torrente sanguíneo)
- Teriflunomida (medicamento utilizado para tratar la esclerosis múltiple remitente recurrente)

- Carbamazepina (medicamento utilizado para tratar ciertos tipos de epilepsia, neuralgia o para ayudar a controlar trastornos graves del comportamiento cuando otros medicamentos no funcionan)
- Fenitoína (medicamento utilizado para tratar la epilepsia)
- Ácido valproico (medicamento utilizado para tratar la epilepsia)
- Probenecid (medicamento utilizado para tratar la gota)
- Fluconazol, rifampicina o rifapentina (antibióticos utilizados para tratar las infecciones)

Embarazo y lactancia

No se recomienda el uso de Uptravi durante el embarazo y la lactancia. Si es mujer y puede quedarse embarazada debe utilizar un método anticonceptivo fiable mientras esté tomando Uptravi. Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar este medicamento.

Conducción y uso de máquinas

Uptravi puede provocar efectos adversos como cefaleas y disminución de la tensión arterial (ver sección 4), que pueden afectar a su capacidad para conducir; los síntomas de su enfermedad pueden también disminuir su capacidad para conducir.

3. Cómo tomar Uptravi

El tratamiento con Uptravi debe ser iniciado y controlado por un médico que tenga experiencia en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (HAP). Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

Informe a su médico si experimenta efectos adversos, ya que podría recomendarle que cambie su dosis de Uptravi.

Informe a su médico si está tomando otros medicamentos, ya que podría recomendarle que tome Uptravi solo una vez al día.

Si tiene mala visión o experimenta cualquier tipo de ceguera, solicite ayuda de otra persona para tomar Uptravi durante el periodo de ajuste de la dosis (proceso de aumento gradual de la dosis).

Ajuste de la dosis adecuada para usted

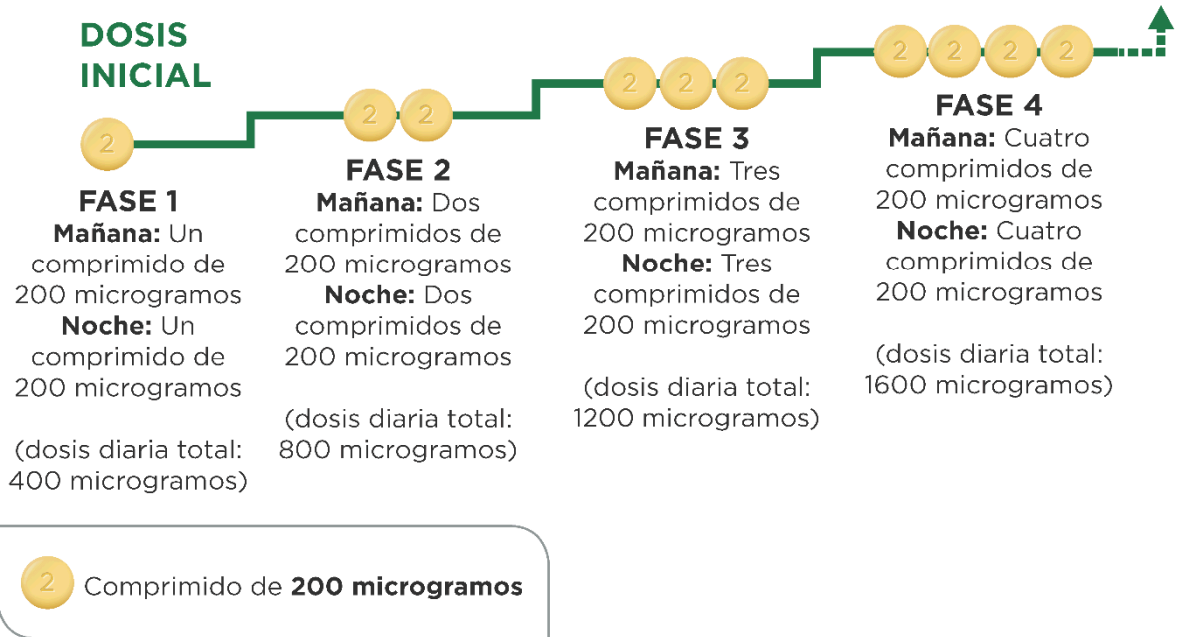
Al inicio del tratamiento, tomará la dosis más baja. Esta es de un comprimido de **200 microgramos por la mañana y otro comprimido de 200 microgramos por la noche, con unas 12 horas de diferencia**. Se recomienda iniciar el tratamiento por la noche. Su médico le indicará que debe aumentar progresivamente la dosis. Es lo que se denomina ajuste de la dosis, y permite a su cuerpo adaptarse al nuevo medicamento. El objetivo del ajuste de la dosis es alcanzar la dosis más adecuada. Esta será la dosis más alta que pueda tolerar, pudiendo llegar a alcanzar la dosis máxima de 1.600 microgramos por la mañana y por la noche.

La primera caja de comprimidos que reciba contendrá los comprimidos de color amarillo claro de 200 microgramos.

Su médico le indicará que aumente la dosis en fases, generalmente cada semana, aunque el intervalo entre incrementos puede ser mayor.

En cada fase, añadirá un comprimido de 200 microgramos a la dosis matutina y otro comprimido de 200 microgramos a la dosis nocturna. **Se recomienda realizar la primera toma de la dosis aumentada por la noche**. El diagrama siguiente muestra el número de comprimidos que debe tomar **cada mañana y cada noche** en las primeras 4 fases.

Cada fase del ajuste de la dosis dura aproximadamente 1 semana

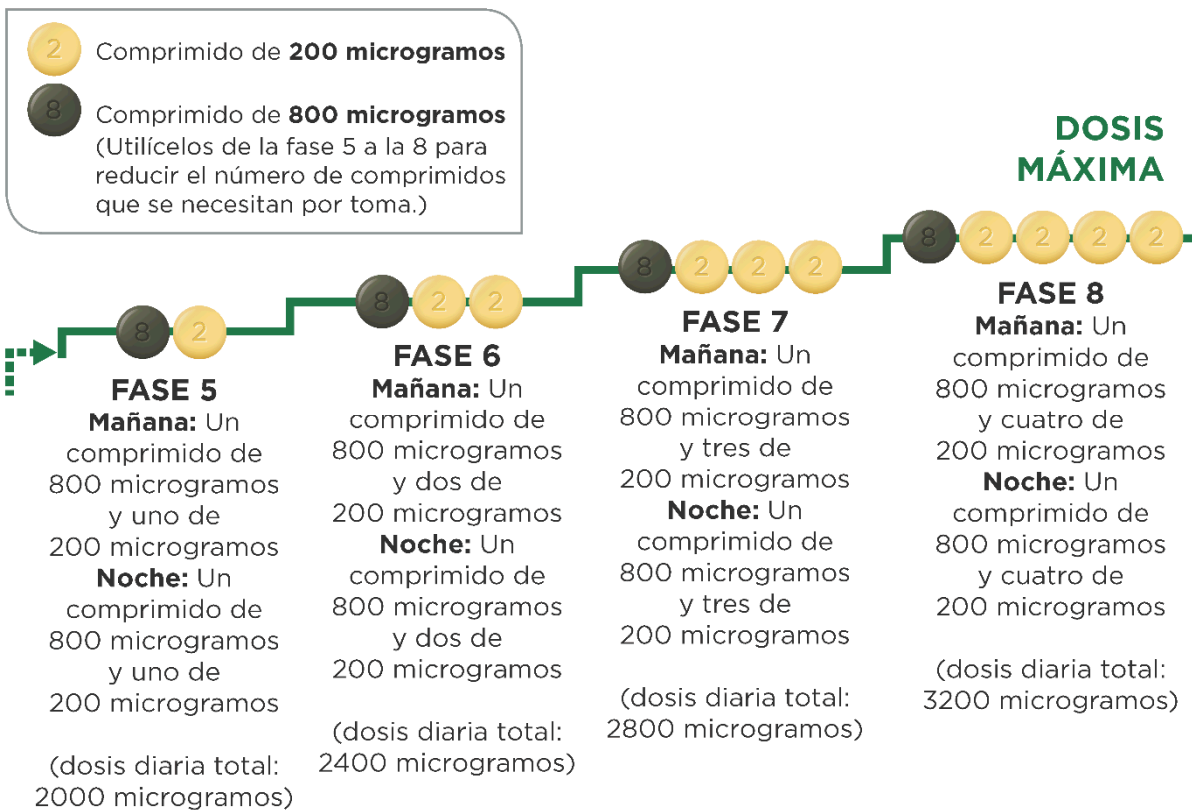


Si su médico le indica que siga aumentando la dosis, añadirá un comprimido de 200 microgramos a la dosis matutina y un comprimido de 200 microgramos a la dosis nocturna en cada nueva fase. Se recomienda realizar la primera toma de la dosis aumentada por la noche.

Si su médico le indica que siga aumentando la dosis y proceda a la fase 5, puede hacerlo tomando un comprimido verde de 800 microgramos y un comprimido amarillo claro de 200 microgramos por la mañana y un comprimido de 800 microgramos y un comprimido de 200 microgramos por la noche.

La dosis máxima de Upravi es de 1.600 microgramos por la mañana y 1.600 microgramos por la noche. Sin embargo, no todos los pacientes alcanzarán esta dosis, cada paciente requiere una dosis distinta.

El diagrama de abajo muestra el número de comprimidos que debe tomar **cada mañana y cada noche** en cada fase, empezando por la fase 5.



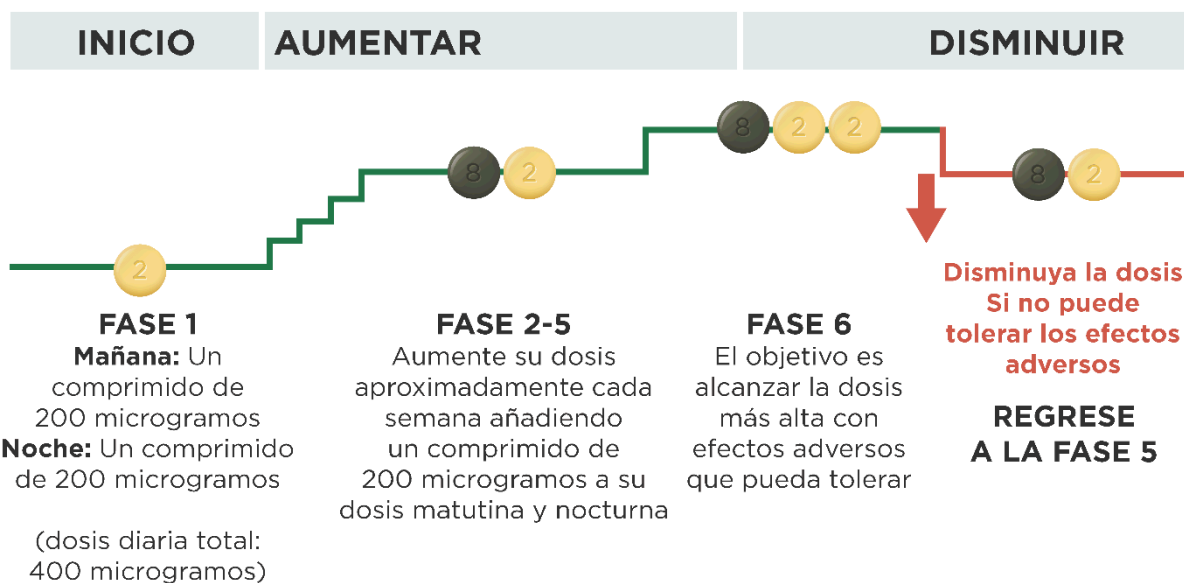
Recibirá el envase para el ajuste de la dosis, que contiene una guía para el ajuste de la dosis y un prospecto. La guía proporciona información sobre el proceso de ajuste de la dosis y le permite anotar el número de comprimidos que toma diariamente.

Recuerde anotar el número de comprimidos que toma cada día en su diario de ajuste de la dosis. Las fases de ajuste suelen durar aproximadamente 1 semana. Si su médico le indica que prolongue cada fase de ajuste por encima de 1 semana, dispone de páginas adicionales en el diario que le permiten hacerlo. **Recuerde comunicarse con su médico o enfermero especialista en HAP de forma periódica durante la fase de ajuste de la dosis.**

Disminución de la dosis debida a efectos adversos

Durante el ajuste de la dosis, puede experimentar efectos adversos como dolor de cabeza, diarrea, sensación de malestar (náuseas), malestar (vómitos), dolor mandibular, dolor muscular, dolor en las extremidades inferiores, dolor articular o enrojecimiento facial (ver sección 4). Si estos efectos adversos le resultan difíciles de tolerar, consulte con su médico la forma de controlarlos o tratarlos. Hay tratamientos disponibles para ayudarle a aliviar estos efectos adversos. Por ejemplo, analgésicos como el paracetamol pueden ayudarle a tratar el dolor y el dolor de cabeza.

Si no se pueden tratar los efectos adversos, o estos no mejoran gradualmente con la dosis que está tomando, su médico puede ajustar la dosis reduciendo el número de comprimidos de color amarillo claro de 200 microgramos que toma, quitando un comprimido por la mañana y otro por la noche. El esquema siguiente muestra cómo reducir la dosis. Esto se debe realizar únicamente en caso de que así lo indique su médico.



Si los efectos adversos que experimenta pueden controlarse tras la reducción de la dosis, su médico puede decidir que debe mantener esa dosis. Para obtener información adicional, consulte la sección Dosis de mantenimiento a continuación.

Dosis de mantenimiento

La dosis más alta que pueda tolerar durante la fase de ajuste de la dosis se convertirá en su dosis de mantenimiento. Su dosis de mantenimiento es la dosis que debe seguir tomando de forma habitual.

Su médico le recetará un único comprimido con la potencia adecuada para su dosis de mantenimiento. **Esto le permite tomar un comprimido por la mañana y otro por la noche, en lugar de varios comprimidos cada vez.**

Para consultar la descripción completa de los comprimidos de Upravi, incluyendo los colores y el grabado, ver sección 6 en este prospecto.

Con el tiempo, su médico puede ajustar su dosis de mantenimiento si fuera necesario.

Si en cualquier momento, tras tomar la misma dosis durante un largo periodo, experimenta efectos adversos que no puede tolerar o efectos adversos que afectan a las actividades de la vida diaria, contacte con su médico, ya que puede requerir una reducción de la dosis. El médico puede, en ese caso, recetarle un único comprimido con una concentración menor. Recuerde desechar los comprimidos no utilizados (ver sección 5).

Tome Upravi una vez por la mañana y otra por la noche, con un intervalo de aproximadamente 12 horas.

Tome los comprimidos junto con las comidas, ya que esto puede ayudarle a tolerar mejor el medicamento. La cubierta de los comprimidos sirve de protección. Trague los comprimidos enteros con ayuda de un vaso de agua. No parta, triture ni mastique los comprimidos.

Si toma más Upravi del que debe

Si toma más comprimidos de los que debe, consulte inmediatamente a su médico.

Si olvidó tomar Upravi

Si olvidó tomar Upravi, tome una dosis tan pronto como se acuerde, y a continuación siga tomando los comprimidos en el horario habitual. En caso de que sea casi el momento de tomar su siguiente

dosis (en un plazo de 6 horas antes de la hora en que suele tomarla), debe dejar de tomar la dosis olvidada y continuar tomando el medicamento en el horario habitual. **No tome una dosis doble para compensar la dosis olvidada.**

Si interrumpe el tratamiento con Upravi

La interrupción brusca del tratamiento con Upravi puede hacer que sus síntomas empeoren. No deje de tomar Upravi, salvo que su médico se lo indique. Su médico puede indicarle que reduzca la dosis gradualmente antes de interrumpir el tratamiento por completo.

Si, por alguna razón, deja de tomar Upravi durante más de 3 días consecutivos (si ha olvidado 3 dosis matutinas y 3 dosis nocturnas, o 6 dosis seguidas o más), **contacte con su médico inmediatamente, ya que puede tener que ajustar la dosis para evitar efectos adversos.** Su médico puede decidir volver a empezar el tratamiento a una dosis inferior, para incrementarla gradualmente hasta alcanzar su dosis de mantenimiento.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Puede experimentar efectos adversos, no solo durante la fase de ajuste de la dosis, durante la cual se está aumentando su dosis, sino también más adelante, tras haber tomado la misma dosis durante un largo período.

Si experimenta alguno de los siguientes efectos adversos: dolor de cabeza, diarrea, sensación de malestar (náuseas), malestar (vómitos), dolor mandibular, dolor muscular, dolor en las extremidades inferiores, dolor articular o enrojecimiento facial, que no puede tolerar o no es tratable, debe contactar con su médico, ya que la dosis que está tomando puede ser demasiado alta para usted y puede requerir una reducción.

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- Dolor de cabeza
- Rubefacción (enrojecimiento facial)
- Náuseas y vómitos (sensación de malestar y sentirse enfermo)
- Diarrea
- Dolor mandibular, dolor muscular, dolor articular, dolor en las extremidades inferiores
- Nasofaringitis (congestión nasal)

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- Anemia (nivel bajo de glóbulos rojos)
- Hipertiroidismo (glándula tiroides hiperactiva)
- Reducción del apetito
- Pérdida de peso
- Hipotensión (tensión arterial baja)
- Dolor de estómago, incluida indigestión
- Dolor
- Cambios en algunos resultados analíticos, incluyendo los que miden los niveles de células sanguíneas y la función tiroidea
- Erupciones, incluida la urticaria, que pueden provocar sensación de quemazón o de escozor y enrojecimiento de la piel

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- Aumento de la frecuencia cardíaca

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Uptravi

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice Uptravi después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y en el blíster después de "CAD". La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

No requiere precauciones especiales de eliminación.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Uptravi

El principio activo es selexipag.

Uptravi 200 microgramos comprimidos recubiertos con película contiene 200 microgramos de selexipag

Uptravi 400 microgramos comprimidos recubiertos con película contiene 400 microgramos de selexipag

Uptravi 600 microgramos comprimidos recubiertos con película contiene 600 microgramos de selexipag

Uptravi 800 microgramos comprimidos recubiertos con película contiene 800 microgramos de selexipag

Uptravi 1.000 microgramos comprimidos recubiertos con película contiene 1.000 microgramos de selexipag

Uptravi 1.200 microgramos comprimidos recubiertos con película contiene 1.200 microgramos de selexipag

Uptravi 1.400 microgramos comprimidos recubiertos con película contiene 1.400 microgramos de selexipag

Uptravi 1.600 microgramos comprimidos recubiertos con película contiene 1.600 microgramos de selexipag

Los demás componentes son:

Núcleo de los comprimidos

Manitol (E421)

Almidón de maíz

Hidroxipropilcelulosa de baja sustitución

Hidroxipropilcelulosa

Estearato de magnesio

Cubierta pelicular

Hipromelosa

Propilenglicol

Dióxido de titanio (E171)

Óxidos de hierro (E172)

Cera de carnauba

Uptravi 200 microgramos comprimidos recubiertos con película contiene óxido de hierro amarillo (E172).

Uptravi 400 microgramos comprimidos recubiertos con película contiene óxido de hierro rojo (E172).

Uptravi 600 microgramos comprimidos recubiertos con película contiene óxido de hierro rojo y óxido de hierro negro (E172).

Uptravi 800 microgramos comprimidos recubiertos con película contiene óxido de hierro amarillo y óxido de hierro negro (E172).

Uptravi 1.000 microgramos comprimidos recubiertos con película contiene óxido de hierro rojo y óxido de hierro amarillo (E172).

Uptravi 1.200 microgramos comprimidos recubiertos con película contiene óxido de hierro negro y óxido de hierro rojo (E172).

Uptravi 1.400 microgramos comprimidos recubiertos con película contiene óxido de hierro amarillo (E172).

Uptravi 1.600 microgramos comprimidos recubiertos con película contiene óxido de hierro negro, óxido de hierro rojo y óxido de hierro amarillo (E172).

Aspecto de Uptravi y contenido del envase

Uptravi 200 microgramos comprimidos recubiertos con película: Comprimidos recubiertos con película de color amarillo claro redondos, marcados con un «2» en una cara.

Uptravi 400 microgramos comprimidos recubiertos con película: Comprimidos recubiertos con película de color rojo redondos, marcados con un «4» en una cara.

Uptravi 600 microgramos comprimidos recubiertos con película: Comprimidos recubiertos con película de color violeta claro redondos, marcados con un «6» en una cara.

Uptravi 800 microgramos comprimidos recubiertos con película: Comprimidos recubiertos con película de color verde redondos, marcados con un «8» en una cara.

Uptravi 1.000 microgramos comprimidos recubiertos con película: Comprimidos recubiertos con película de color naranja redondos, marcados con un «10» en una cara.

Uptravi 1.200 microgramos comprimidos recubiertos con película: Comprimidos recubiertos con película de color violeta oscuro redondos, marcados con un «12» en una cara.

Uptravi 1.400 microgramos comprimidos recubiertos con película: Comprimidos recubiertos con película de color amarillo oscuro redondos, marcados con un «14» en una cara.

Uptravi 1.600 microgramos comprimidos recubiertos con película: Comprimidos recubiertos con película de color marrón redondos, marcados con un «16» en una cara.

Uptravi 200 microgramos comprimidos recubiertos con película se suministra en envases de blíster que contienen 10 o 60 comprimidos y 60 o 140 comprimidos (envases para ajuste de la dosis).

Uptravi 400 microgramos, 600 microgramos, 800 microgramos, 1.000 microgramos, 1.200 microgramos, 1.400 microgramos y 1.600 microgramos comprimidos recubiertos con película se suministra en envases de blíster que contienen 60 comprimidos.

Es posible que no se comercialicen todos los formatos.

Titular de la autorización de comercialización

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Bélgica

Responsable de la fabricación

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Bélgica

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +353 1 800 709 122

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +44 1 494 567 444

Fecha de la última revisión de este prospecto:

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Página 1

Uptravi comprimidos recubiertos con película selexipag

Guía para el ajuste de la dosis

Inicio del tratamiento con Uptravi

Por favor, lea el prospecto adjunto antes de empezar el tratamiento.
Informe a su médico si experimenta efectos adversos, ya que podría recomendarle que cambie su dosis de Uptravi. Informe a su médico si está tomando otros medicamentos, ya que podría recomendarle que tome Uptravi solo una vez al día.

Página 2

Índice

¿Cómo tomar Uptravi?.....4

¿Cómo aumentar la dosis?.....6

¿Cuáles son las fases?.....8

¿Cuándo debe disminuir la dosis?.....10

Disminución de la dosis.....12

Página 3

Cambio a la dosis de mantenimiento.....14

Si olvida tomar Uptravi.....16

Si interrumpe el tratamiento con Uptravi.....17

Diario para el ajuste de la dosis18

Página 4

¿Cómo tomar Uptravi?
Uptravi es un medicamento que se debe tomar **por la mañana y por la noche** para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar, también denominada HAP.

La dosis inicial de Uptravi es de 200 microgramos **una vez por la mañana y otra por la noche**.
La primera toma de Uptravi se debe realizar por la noche.
Debe tomar cada dosis con un vaso de agua, preferentemente durante las comidas.

Página 5

Hay 2 fases de tratamiento con Uptravi:

Ajuste de la dosis
Durante las primeras semanas, su médico necesitará su colaboración para hallar la dosis de Uptravi más adecuada para usted. Su médico puede aumentarle la dosis a partir de la dosis inicial. Su médico puede disminuirle la dosis. Este proceso se conoce como ajuste de la dosis, y permite a su cuerpo adaptarse gradualmente al medicamento.

Mantenimiento
Una vez su médico haya encontrado la dosis adecuada para usted, esta será la dosis que tomará de forma habitual. Esta se denomina dosis de mantenimiento.

¿Cómo aumentar la dosis?

El tratamiento empezará a una dosis de 200 microgramos por la mañana y por la noche, y después de hablarlo con su médico o enfermero aumentará la dosis hasta la siguiente fase.

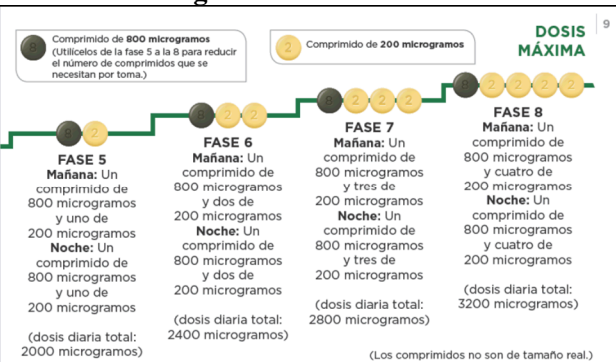
La primera toma de la dosis aumentada se debe realizar por la noche. Cada fase de ajuste suele durar aproximadamente 1 semana. Puede tardar varias semanas en encontrar la dosis adecuada para usted.

El objetivo es alcanzar la dosis más adecuada para su tratamiento.

Esta dosis será su dosis de mantenimiento.

Cada paciente con HAP es distinto. **No todos los pacientes acabarán teniendo la misma dosis de mantenimiento.**

Algunos pacientes podrán tomar 200 microgramos por la mañana y por la noche como dosis de mantenimiento, mientras que otros alcanzarán la dosis máxima de 1.600 microgramos por la mañana y por la noche. Otros pueden alcanzar una dosis de mantenimiento en algún punto entre ambas. Lo importante es alcanzar la dosis más adecuada para su propio tratamiento.



↓ ¿Cuándo debe disminuir la dosis?

Como con todos los medicamentos, puede experimentar efectos adversos a medida que aumenta la dosis de Uptravi.

Consulte a su médico o enfermero si presenta efectos adversos. Hay tratamientos disponibles para ayudarle a aliviarlos.

Los efectos adversos más frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas) que puede experimentar mientras toma Uptravi son:

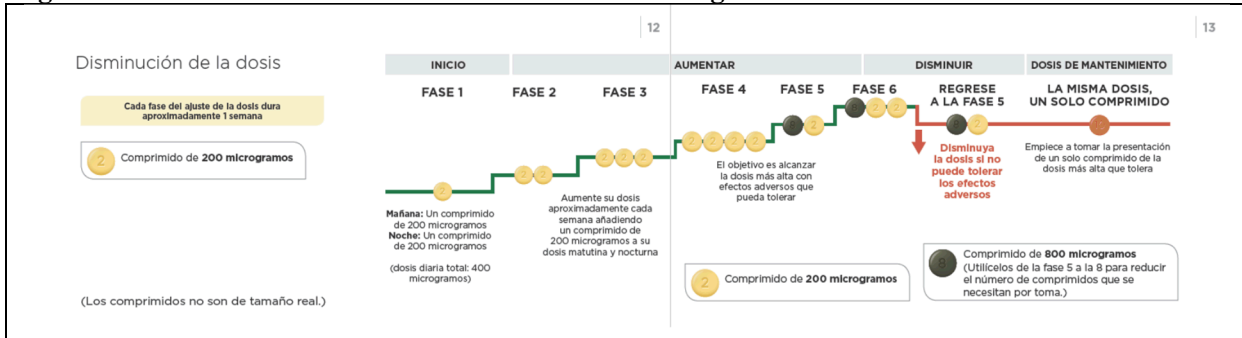
- Dolor de cabeza • Diarrea • Náuseas • Vómitos
- Dolor mandibular • Dolor muscular • Dolor en las extremidades inferiores • Dolor articular • Enrojecimiento facial

Consulte el prospecto para obtener la lista completa de los efectos adversos e información adicional.

Si no puede tolerar los efectos adversos incluso después de que su médico o enfermero los haya intentado tratar, puede que le recomiende que disminuya la dosis.

Si su médico o enfermero le indica que disminuya la dosis, tome un comprimido de 200 microgramos menos por la mañana y otro menos por la noche.

Únicamente debe disminuir la dosis tras consultar con su médico o enfermero. Este proceso de disminución de la dosis le ayudará a encontrar la dosis adecuada para usted, también denominada dosis de mantenimiento.



Cambio a la dosis de mantenimiento

La dosis más alta que pueda tolerar durante la fase de ajuste de la dosis se convertirá en su **dosis de mantenimiento**. Su dosis de mantenimiento es la dosis que debe seguir tomando de forma habitual. Su médico o enfermero le recetará **un único comprimido con la potencia equivalente** para su dosis de mantenimiento.

Esto le permite tomar un único comprimido por la mañana y otro por la noche, en lugar de varios comprimidos para cada dosis.

Por ejemplo, si su dosis más alta tolerada durante la fase de ajuste de la dosis fue de 1.200 microgramos una vez por la mañana y otra por la noche:



Con el tiempo, su médico o enfermero puede ajustar su dosis de mantenimiento si fuera necesario.

Si olvida tomar Uptravi



Si olvida tomar una dosis, tómela tan pronto como se acuerde, y a continuación siga tomando los comprimidos en el horario habitual. En caso de que se acuerde en las 6 horas previas a la hora en que debería tomar la siguiente dosis, debe dejar de tomar la dosis olvidada y continuar tomando el medicamento en el horario habitual.













No tome una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

Si interrumpe el tratamiento con Uptravi

No deje de tomar Uptravi, salvo que su médico o enfermero se lo indique. Si, por alguna razón, deja de tomar Uptravi durante más de 3 días consecutivos (si ha olvidado 6 dosis seguidas o más), **contacte con su médico o enfermero inmediatamente, ya que puede tener que ajustar la dosis para evitar los efectos adversos.**

Su médico o enfermero puede decidir volver a empezar el tratamiento a una dosis inferior, para incrementarla gradualmente hasta alcanzar su dosis de mantenimiento previa.

<p>Diario para el ajuste de la dosis</p> <p>Lea detenidamente las instrucciones contenidas en el prospecto.</p> <p>Las siguientes páginas del diario le ayudarán a mantener un registro del número de comprimidos que debe tomar por la mañana y por la noche durante el ajuste de la dosis.</p> <p>Utilícelas para anotar el número de comprimidos que toma por la mañana y por la noche.</p> <p>Cada fase suele durar aproximadamente 1 semana, salvo que su médico o enfermero le indique lo contrario. Si las fases de ajuste de la dosis duran más de una semana, dispone de páginas adicionales en su diario para registrarlo.</p> <p> Utilice las páginas 20 a 27 para registrar las primeras semanas de tratamiento, cuando recibe únicamente comprimidos de 200 microgramos (fases 1-4).</p> <p> Si le han recetado comprimidos tanto de 200 como de 800 microgramos, utilice las páginas 30 a 37 (fases 5-8).</p>	<p>Recuerde comunicarse con su médico o enfermero especialista en HAP de forma regular.</p> <p>Anote las indicaciones de su médico o enfermero:</p> <p>Teléfono y correo electrónico del médico:</p> <p>Teléfono del farmacéutico:</p> <p>Notas:</p>
---	---

<p>Nº DE SEMANA 1</p> <p>Escriba cada día en las casillas de abajo la cantidad de comprimidos que toma por la mañana y por la noche. Háble con mi médico o enfermera el DD/MM/AA</p> <p>Fecha: _____</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 10%; text-align: center;"> Mañana</td> <td style="width: 10%; text-align: center;">200 microgramos</td> <td style="width: 10%; text-align: center;">0</td> <td style="width: 10%; text-align: center;">#</td> <td style="width: 10%; text-align: center;">#</td> <td style="width: 10%; text-align: center;">#</td> <td style="width: 10%; text-align: center;">#</td> <td style="width: 10%; text-align: center;">#</td> <td style="width: 10%; text-align: center;">#</td> <td style="width: 10%; text-align: center;">#</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"> Noche</td> <td style="text-align: center;">200 microgramos</td> <td style="text-align: center;">#</td> <td style="text-align: center;">#</td> <td style="text-align: center;">#</td> <td style="text-align: center;">#</td> <td style="text-align: center;">#</td> <td style="text-align: center;">#</td> <td style="text-align: center;">#</td> <td style="text-align: center;">#</td> </tr> </table> <p style="font-size: small;">La primera vez que tome Upravi deberá ser por la noche</p>	 Mañana	200 microgramos	0	#	#	#	#	#	#	#	 Noche	200 microgramos	#	#	#	#	#	#	#	#	<p>Nº DE SEMANA #</p> <p>Anote el número de la semana del tratamiento en la esquina superior izquierda. Escriba cada día en las casillas de abajo la cantidad de comprimidos que toma por la mañana y por la noche. Háble con mi médico o enfermera el DD/MM/AA</p> <p>Fecha: _____</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 10%; text-align: center;"> Mañana</td> <td style="width: 10%; text-align: center;">200 microgramos</td> <td style="width: 10%; text-align: center;">#</td> <td style="width: 10%; text-align: center;">#</td> <td style="width: 10%; text-align: center;">#</td> <td style="width: 10%; text-align: center;">#</td> <td style="width: 10%; text-align: center;">#</td> <td style="width: 10%; text-align: center;">#</td> <td style="width: 10%; text-align: center;">#</td> <td style="width: 10%; text-align: center;">#</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"> Noche</td> <td style="text-align: center;">200 microgramos</td> <td style="text-align: center;">#</td> <td style="text-align: center;">#</td> <td style="text-align: center;">#</td> <td style="text-align: center;">#</td> <td style="text-align: center;">#</td> <td style="text-align: center;">#</td> <td style="text-align: center;">#</td> <td style="text-align: center;">#</td> </tr> </table> <p style="font-size: small;">La primera vez que tome una dosis aumentada de Upravi deberá ser por la noche</p>	 Mañana	200 microgramos	#	#	#	#	#	#	#	#	 Noche	200 microgramos	#	#	#	#	#	#	#	#
 Mañana	200 microgramos	0	#	#	#	#	#	#	#																																
 Noche	200 microgramos	#	#	#	#	#	#	#	#																																
 Mañana	200 microgramos	#	#	#	#	#	#	#	#																																
 Noche	200 microgramos	#	#	#	#	#	#	#	#																																

<p>Nº DE SEMANA #</p> <p>Anote el número de la semana del tratamiento en la esquina superior izquierda. Escriba cada día en las casillas de abajo la cantidad de comprimidos que toma por la mañana y por la noche. Háble con mi médico o enfermera el DD/MM/AA</p> <p>Fecha: _____</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 10%; text-align: center;"> Mañana</td> <td style="width: 10%; text-align: center;">200 microgramos</td> <td style="width: 10%; text-align: center;">#</td> <td style="width: 10%; text-align: center;">#</td> <td style="width: 10%; text-align: center;">#</td> <td style="width: 10%; text-align: center;">#</td> <td style="width: 10%; text-align: center;">#</td> <td style="width: 10%; text-align: center;">#</td> <td style="width: 10%; text-align: center;">#</td> <td style="width: 10%; text-align: center;">#</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"> Noche</td> <td style="text-align: center;">200 microgramos</td> <td style="text-align: center;">#</td> <td style="text-align: center;">#</td> <td style="text-align: center;">#</td> <td style="text-align: center;">#</td> <td style="text-align: center;">#</td> <td style="text-align: center;">#</td> <td style="text-align: center;">#</td> <td style="text-align: center;">#</td> </tr> </table>	 Mañana	200 microgramos	#	#	#	#	#	#	#	#	 Noche	200 microgramos	#	#	#	#	#	#	#	#	<p>Nº DE SEMANA #</p> <p>Anote el número de la semana del tratamiento en la esquina superior izquierda. Escriba cada día en las casillas de abajo la cantidad de comprimidos que toma por la mañana y por la noche. Háble con mi médico o enfermera el DD/MM/AA</p> <p>Fecha: _____</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 10%; text-align: center;"> Mañana</td> <td style="width: 10%; text-align: center;">200 microgramos</td> <td style="width: 10%; text-align: center;">#</td> <td style="width: 10%; text-align: center;">#</td> <td style="width: 10%; text-align: center;">#</td> <td style="width: 10%; text-align: center;">#</td> <td style="width: 10%; text-align: center;">#</td> <td style="width: 10%; text-align: center;">#</td> <td style="width: 10%; text-align: center;">#</td> <td style="width: 10%; text-align: center;">#</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"> Noche</td> <td style="text-align: center;">200 microgramos</td> <td style="text-align: center;">#</td> <td style="text-align: center;">#</td> <td style="text-align: center;">#</td> <td style="text-align: center;">#</td> <td style="text-align: center;">#</td> <td style="text-align: center;">#</td> <td style="text-align: center;">#</td> <td style="text-align: center;">#</td> </tr> </table> <p style="font-size: small;">Pase a la página 28 si su médico le receta los comprimidos de 800 microgramos</p>	 Mañana	200 microgramos	#	#	#	#	#	#	#	#	 Noche	200 microgramos	#	#	#	#	#	#	#	#
 Mañana	200 microgramos	#	#	#	#	#	#	#	#																																
 Noche	200 microgramos	#	#	#	#	#	#	#	#																																
 Mañana	200 microgramos	#	#	#	#	#	#	#	#																																
 Noche	200 microgramos	#	#	#	#	#	#	#	#																																

Página 24

Nº DE SEMANA #	Anote el número de la semana del tratamiento en la esquina superior izquierda. Escriba cada día en las casillas de abajo la cantidad de comprimidos que toma por la mañana y por la noche. Hable con mi médico o enfermera el DD/MM/AA	24
Fecha:		
Mañana	200 microgramos # # # # # # # #	
Noche	200 microgramos # # # # # # # #	
Pase a la página 28 si su médico le receta los comprimidos de 800 microgramos		

Página 25

Nº DE SEMANA #	Anote el número de la semana del tratamiento en la esquina superior izquierda. Escriba cada día en las casillas de abajo la cantidad de comprimidos que toma por la mañana y por la noche. Hable con mi médico o enfermera el DD/MM/AA	25
Fecha:		
Mañana	200 microgramos # # # # # # # #	
Noche	200 microgramos # # # # # # # #	
Pase a la página 28 si su médico le receta los comprimidos de 800 microgramos		

Página 26

Nº DE SEMANA #	Anote el número de la semana del tratamiento en la esquina superior izquierda. Escriba cada día en las casillas de abajo la cantidad de comprimidos que toma por la mañana y por la noche. Hable con mi médico o enfermera el DD/MM/AA	26
Fecha:		
Mañana	200 microgramos # # # # # # # #	
Noche	200 microgramos # # # # # # # #	
Pase a la página 28 si su médico le receta los comprimidos de 800 microgramos		



Página 27

Nº DE SEMANA #	Anote el número de la semana del tratamiento en la esquina superior izquierda. Escriba cada día en las casillas de abajo la cantidad de comprimidos que toma por la mañana y por la noche. Hable con mi médico o enfermera el DD/MM/AA	27
Fecha:		
Mañana	200 microgramos # # # # # # # #	
Noche	200 microgramos # # # # # # # #	
Pase a la página 28 si su médico le receta los comprimidos de 800 microgramos		

Página 28

Utilice las siguientes páginas del diario si su médico o enfermero le receta comprimidos de 800 microgramos además de los comprimidos de 200 microgramos.

En las páginas del diario, compruebe que ha tomado **un** comprimido de 800 microgramos cada día por la mañana y por la noche junto con el número de comprimidos de 200 microgramos que se le ha recetado.

-  Comprimido de 200 microgramos
-  Comprimido de 800 microgramos
(Utilícelos de la fase 5 a la 8 para reducir el número de comprimidos que se necesitan por toma.)

Página 29

Recuerde comunicarse con su médico o enfermero especialista en HAP de forma regular.

Anote las indicaciones de su médico o enfermero:

Teléfono y correo electrónico del médico:

Teléfono del farmacéutico:

Notas:

Página 30

Nº DE SEMANA #	Anote el número de la semana del tratamiento en la esquina superior izquierda. Escriba cada día en las casillas de abajo la cantidad de comprimidos que toma por la mañana y por la noche. Hable con mi médico o enfermera el DD/MM/AA	30
Fecha:		
Mañana	200 microgramos 800 microgramos # # # # # # # # 1 1 1 1 1 1 1 1	
Noche	200 microgramos 800 microgramos # # # # # # # # 1 1 1 1 1 1 1 1	

Página 31

Nº DE SEMANA #	Anote el número de la semana del tratamiento en la esquina superior izquierda. Escriba cada día en las casillas de abajo la cantidad de comprimidos que toma por la mañana y por la noche. Hable con mi médico o enfermera el DD/MM/AA	31
Fecha:		
Mañana	200 microgramos 800 microgramos # # # # # # # # 1 1 1 1 1 1 1 1	
Noche	200 microgramos 800 microgramos # # # # # # # # 1 1 1 1 1 1 1 1	

Página 32

Nº DE SEMANA #	Anote el número de la semana del tratamiento en la esquina superior izquierda. Escriba cada día en las casillas de abajo la cantidad de comprimidos que toma por la mañana y por la noche. Háble con mi médico o enfermera el DD/MM/AA	32
Fecha:		
Mañana	200 microgramos 800 microgramos	# # # # # # # # 1 1 1 1 1 1 1 1
Noche	200 microgramos 800 microgramos	# # # # # # # # 1 1 1 1 1 1 1 1

Página 33

Nº DE SEMANA #	Anote el número de la semana del tratamiento en la esquina superior izquierda. Escriba cada día en las casillas de abajo la cantidad de comprimidos que toma por la mañana y por la noche. Háble con mi médico o enfermera el DD/MM/AA	33
Fecha:		
Mañana	200 microgramos 800 microgramos	# # # # # # # # 1 1 1 1 1 1 1 1
Noche	200 microgramos 800 microgramos	# # # # # # # # 1 1 1 1 1 1 1 1

Página 34

Nº DE SEMANA #	Anote el número de la semana del tratamiento en la esquina superior izquierda. Escriba cada día en las casillas de abajo la cantidad de comprimidos que toma por la mañana y por la noche. Háble con mi médico o enfermera el DD/MM/AA	34
Fecha:		
Mañana	200 microgramos 800 microgramos	# # # # # # # # 1 1 1 1 1 1 1 1
Noche	200 microgramos 800 microgramos	# # # # # # # # 1 1 1 1 1 1 1 1

Página 35

Nº DE SEMANA #	Anote el número de la semana del tratamiento en la esquina superior izquierda. Escriba cada día en las casillas de abajo la cantidad de comprimidos que toma por la mañana y por la noche. Háble con mi médico o enfermera el DD/MM/AA	35
Fecha:		
Mañana	200 microgramos 800 microgramos	# # # # # # # # 1 1 1 1 1 1 1 1
Noche	200 microgramos 800 microgramos	# # # # # # # # 1 1 1 1 1 1 1 1

Página 36

Nº DE SEMANA #	Anote el número de la semana del tratamiento en la esquina superior izquierda. Escriba cada día en las casillas de abajo la cantidad de comprimidos que toma por la mañana y por la noche. Háble con mi médico o enfermera el DD/MM/AA	36
Fecha:		
Mañana	200 microgramos 800 microgramos	# # # # # # # # 1 1 1 1 1 1 1 1
Noche	200 microgramos 800 microgramos	# # # # # # # # 1 1 1 1 1 1 1 1

Página 37

Nº DE SEMANA #	Anote el número de la semana del tratamiento en la esquina superior izquierda. Escriba cada día en las casillas de abajo la cantidad de comprimidos que toma por la mañana y por la noche. Háble con mi médico o enfermera el DD/MM/AA	37
Fecha:		
Mañana	200 microgramos 800 microgramos	# # # # # # # # 1 1 1 1 1 1 1 1
Noche	200 microgramos 800 microgramos	# # # # # # # # 1 1 1 1 1 1 1 1

Página 38

Notas	

Página 39

--	--

Página 40

--	--