

**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

## **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

UPTRAVI 200 microgrammes comprimés pelliculés  
UPTRAVI 400 microgrammes comprimés pelliculés  
UPTRAVI 600 microgrammes comprimés pelliculés  
UPTRAVI 800 microgrammes comprimés pelliculés  
UPTRAVI 1 000 microgrammes comprimés pelliculés  
UPTRAVI 1 200 microgrammes comprimés pelliculés  
UPTRAVI 1 400 microgrammes comprimés pelliculés  
UPTRAVI 1 600 microgrammes comprimés pelliculés

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

### Sélexipag 200 microgrammes comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 200 microgrammes de sélexipag.

### Sélexipag 400 microgrammes comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 400 microgrammes de sélexipag.

### Sélexipag 600 microgrammes comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 600 microgrammes de sélexipag.

### Sélexipag 800 microgrammes comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 800 microgrammes de sélexipag.

### Sélexipag 1 000 microgrammes comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 1 000 microgrammes de sélexipag.

### Sélexipag 1 200 microgrammes comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 1 200 microgrammes de sélexipag.

### Sélexipag 1 400 microgrammes comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 1 400 microgrammes de sélexipag.

### Sélexipag 1 600 microgrammes comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 1 600 microgrammes de sélexipag.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Comprimé pelliculé

UPTRAVI 200 microgrammes comprimés pelliculés.

Comprimés pelliculés, ronds, jaune pâle, de 7,3 mm de diamètre, sur lesquels est gravé “2” sur une face.

UPTRAVI 400 microgrammes comprimés pelliculés.

Comprimés pelliculés, ronds, rouges, de 7,3 mm de diamètre, sur lesquels est gravé “4” sur une face.

UPTRAVI 600 microgrammes comprimés pelliculés.

Comprimés pelliculés, ronds, violet clair, de 7,3 mm de diamètre, sur lesquels est gravé “6” sur une face.

UPTRAVI 800 microgrammes comprimés pelliculés.

Comprimés pelliculés, ronds, verts, de 7,3 mm de diamètre, sur lesquels est gravé “8” sur une face.

UPTRAVI 1 000 microgrammes comprimés pelliculés.

Comprimés pelliculés, ronds, orange, de 7,3 mm de diamètre, sur lesquels est gravé “10” sur une face.

UPTRAVI 1 200 microgrammes comprimés pelliculés.

Comprimés pelliculés, ronds, violet foncé, de 7,3 mm de diamètre, sur lesquels est gravé “12” sur une face.

UPTRAVI 1 400 microgrammes comprimés pelliculés.

Comprimés pelliculés, ronds, jaune foncé, de 7,3 mm de diamètre, sur lesquels est gravé “14” sur une face.

UPTRAVI 1 600 microgrammes comprimés pelliculés.

Comprimés pelliculés, ronds, marron, de 7,3 mm de diamètre, sur lesquels est gravé “16” sur une face.

## **4. DONNÉES CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

UPTRAVI est indiqué pour le traitement au long cours des patients adultes atteints d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) en classe fonctionnelle OMS II-III, soit en association thérapeutique chez les patients insuffisamment contrôlés par un traitement par un antagoniste des récepteurs de l'endothéline (ARE) et/ou par un inhibiteur de la phosphodiesterase de type 5 (iPDE-5), soit en monothérapie chez les patients qui ne peuvent pas être traités par ces médicaments.

L'efficacité a été démontrée sur une population de patients atteints d'HTAP, comprenant des HTAP idiopathiques et héréditaires, des HTAP associées à une connectivite et des HTAP associées à une cardiopathie congénitale simple corrigée (voir rubrique 5.1).

### **4.2 Posologie et mode d'administration**

Le traitement doit être initié et surveillé uniquement par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'HTAP.

#### Posologie

##### *Adaptation individuelle de la posologie maximale tolérée*

La posologie doit être adaptée individuellement pour chaque patient en augmentant progressivement la dose administrée jusqu'à la dose maximale tolérée. La dose d'entretien sera ainsi établie de façon individuelle pour chaque patient pouvant aller de 200 microgrammes ( $\mu\text{g}$ ) 2 fois par jour à 1 600 microgrammes 2 fois par jour (dose individuelle d'entretien).

La dose initiale recommandée est de 200 microgrammes 2 fois par jour en respectant un intervalle d'environ 12 heures entre chaque prise. La dose est ensuite augmentée habituellement chaque semaine par paliers de 200 microgrammes 2 fois par jour. A l'initiation du traitement et pour chaque augmentation de dose, il est recommandé de prendre la première prise le soir. Des réactions indésirables en relation avec le mécanisme d'action du sélexipag (telles que : céphalées, diarrhées, nausées et vomissements, douleurs de la mâchoire, myalgies, douleurs des extrémités, arthralgies et bouffées vasomotrices), peuvent apparaître au cours de cette période d'ascension de doses. Ces réactions sont habituellement transitoires ou peuvent régresser avec un traitement symptomatique (voir rubrique 4.8). Néanmoins, lorsque le patient atteint une dose qu'il ne peut pas tolérer, le traitement sera poursuivi à la dose du palier précédent (dose individuelle maximale tolérée).

Si la dose a été limitée pour une raison autre que la survenue d'une réaction indésirable en relation avec le mécanisme d'action du sélexipag, une deuxième tentative d'ascension de dose pour rechercher la dose individuelle maximale tolérée sans dépasser 1 600 microgrammes 2 fois par jour, peut être envisagée.

#### *Adaptation individuelle de la dose d'entretien*

La dose individuelle maximale tolérée atteinte pendant la période d'adaptation de la posologie sera maintenue. Si au cours du temps, le traitement est moins bien toléré à cette dose, un traitement symptomatique et/ou une diminution au palier inférieur doivent être envisagés.

#### *Interruption et arrêt du traitement*

Si une prise est oubliée, elle doit être administrée dès que possible. La prise oubliée ne doit pas être administrée si la prise suivante est prévue approximativement dans les 6 prochaines heures.

Si le traitement n'a pas été administré pendant 3 jours ou plus, UPTRAVI sera réintroduit à une dose inférieure puis la dose sera augmentée progressivement selon une nouvelle période d'ascension.

L'expérience clinique concernant l'arrêt brutal du sélexipag chez les patients atteints d'HTAP est limitée. Aucun effet rebond n'a été observé.

Cependant, s'il est décidé d'arrêter le traitement par UPTRAVI, l'arrêt doit être progressif tout en introduisant un traitement alternatif.

#### *Ajustement posologique avec co-administration d'inhibiteurs modérés du CYP2C8*

En cas d'administration concomitante avec des inhibiteurs modérés du CYP2C8 (p. ex clopidogrel, déférasirox et tétriflunomide), réduire la posologie d'UPTRAVI à une prise par jour. Si le traitement n'est pas toléré à une dose donnée, un traitement symptomatique et/ou une réduction de la dose au palier de dose précédent doivent être envisagés. Repasser à deux prises par jour d'UPTRAVI à l'arrêt de l'administration concomitante avec l'inhibiteur modéré du CYP2C8 (voir rubrique 4.5).

#### Populations particulière

##### *Patients âgés ( $\geq 65$ ans)*

Aucun ajustement de dose n'est nécessaire chez les patients âgés (voir rubrique 5.2). L'expérience clinique est limitée chez les patients de plus de 75 ans, UPTRAVI doit donc être utilisé avec prudence dans cette population (voir rubrique 4.4).

##### *Patients atteints d'insuffisance hépatique*

Le sélexipag ne doit pas être administré chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère (Classe C de la classification Child-Pugh; voir rubrique 4.4). Pour les patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée (Classe B de la classification Child-Pugh), la dose initiale du traitement doit être de 200 microgrammes 1 fois par jour et augmentée toutes les semaines par paliers de 200 microgrammes 1 fois par jour jusqu'à l'apparition d'une réaction indésirable en relation avec le mécanisme d'action d'UPTRAVI, non tolérée ou ne régressant pas avec un traitement symptomatique. Aucun ajustement de dose n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère (classe A de la classification Child-Pugh).

### *Patients atteints d'insuffisance rénale*

Aucun ajustement de dose n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée. Aucun ajustement de la dose initiale n'est nécessaire pour les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (débit de filtration glomérulaire estimé [DFGe] < 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>); la prudence est requise chez ces patients lors de l'adaptation de la posologie (voir rubrique 4.4).

### *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité du sélexipag n'ont pas été établies chez les enfants âgés de 0 à 18 ans. Aucune donnée n'est disponible. L'administration du sélexipag dans la population pédiatrique n'est pas recommandée. Des études conduites chez l'animal ont mis en évidence une augmentation du risque d'invagination intestinale, mais la pertinence clinique de ces résultats n'est pas établie (voir rubrique 5.3).

### Mode d'administration

Voie orale.

Les comprimés pelliculés doivent être pris par voie orale le matin et le soir. Pour améliorer la tolérance, il est recommandé de prendre UPTRAVI au cours des repas et, à chaque palier d'augmentation de dose, de prendre la première prise le soir.

Les comprimés ne doivent être ni coupés, ni écrasés, ni mâchés mais doivent être avalés avec de l'eau.

Il doit être conseillé aux patients malvoyants ou aveugles d'obtenir l'assistance d'une tierce personne pour prendre UPTRAVI pendant la période d'adaptation de la posologie.

## **4.3 Contre-indications**

- Hypersensibilité connue à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Coronaropathie sévère ou angor instable.
- Infarctus du myocarde survenu au cours des 6 derniers mois.
- Insuffisance cardiaque décompensée non contrôlée médicalement.
- Arythmie sévère.
- Troubles vasculaires cérébraux (tels que : accident ischémique transitoire, accident vasculaire cérébral) survenus au cours des trois derniers mois.
- Anomalies valvulaires congénitales ou acquises avec un retentissement cardiaque cliniquement significatif et non lié à l'hypertension pulmonaire.
- Utilisation concomitante des inhibiteurs puissants du cytochrome CYP2C8 (ex. gemfibrozil, voir rubrique 4.5).

## **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

### Hypotension

Le sélexipag exerce un effet vasodilatateur qui peut entraîner une diminution de la pression artérielle. La prescription d'UPTRAVI sera envisagée avec prudence chez les patients ayant des facteurs de risque d'hypotension induite par l'utilisation d'un vasodilatateur (par exemple : patients recevant un traitement antihypertenseur ou présentant une hypotension au repos, une hypovolémie, une cardiomyopathie obstructive gauche sévère, ou une dysfonction du système nerveux autonome) (voir rubrique 4.8).

### Hyperthyroïdie

Des cas d'hyperthyroïdie ont été observés avec UPTRAVI. Des tests de la fonction thyroïdienne sont recommandés selon le contexte clinique en présence de signes ou symptômes d'hyperthyroïdie (voir rubrique 4.8).

### Maladie veino-occlusive pulmonaire

Des cas d'œdème pulmonaire ont été rapportés avec les vasodilatateurs (principalement avec les prostacyclines) lors de leur utilisation chez des patients présentant une maladie veino-occlusive pulmonaire. En conséquence, en cas d'apparition de signes d'œdème pulmonaire lors de l'administration d'UPTRAVI chez des patients ayant une HTAP, la possibilité d'une maladie veino-occlusive pulmonaire doit être évoquée. Si elle est confirmée, le traitement doit être interrompu.

### Patients âgés ( $\geq 65$ ans)

L'expérience clinique est limitée chez les patients de plus de 75 ans, UPTRAVI doit donc être utilisé avec prudence dans cette population (voir rubrique 4.2).

### Insuffisance hépatique

Il n'y a pas d'expérience clinique avec le sélexipag chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (classe C de la classification Child-Pugh), le traitement ne doit donc pas être utilisé chez ces patients. L'exposition au sélexipag et à son métabolite actif est augmentée chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée (classe B de la classification Child-Pugh ; voir rubrique 5.2). Chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée, UPTRAVI doit être pris 1 fois par jour (voir rubrique 4.2).

### Insuffisance rénale

Des précautions sont recommandées pendant la période d'adaptation de la posologie chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (DFGe  $< 30$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>). Il n'y a pas d'expérience clinique avec UPTRAVI chez les patients dialysés, UPTRAVI n'est donc pas recommandé dans cette population (voir rubrique 5.2).

### Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace durant le traitement par le sélexipag (voir rubrique 4.6).

## **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

### Effets d'autres médicaments sur le sélexipag

Le sélexipag est hydrolysé en son métabolite actif par les carboxylestérases (voir rubrique 5.2). Le sélexipag et son métabolite actif subissent un métabolisme oxydatif principalement au niveau des cytochromes CYP2C8 et dans une moindre mesure par le cytochrome CYP3A4. La glucuronidation du métabolite actif est catalysée par UGT1A3 et UGT2B7. Le sélexipag et son métabolite actif sont des substrats des protéines de transport des anions organiques OATP1B1 et OATP1B3. Le sélexipag est un substrat faible de la pompe d'efflux P-gp. Le métabolite actif est un substrat faible de la protéine de résistance du cancer du sein (BCRP).

La pharmacocinétique du sélexipag et de son métabolite actif n'est pas affectée par la warfarine.

### *Inhibiteurs du cytochrome CYP2C8*

En présence de 600 mg de gemfibrozil, un inhibiteur puissant du CYP2C8, administré deux fois par jour, l'exposition systémique au sélexipag est doublée et celle de son métabolite actif majeur augmente

d'environ 11 fois. Par conséquent, l'administration concomitante d'Uptravi avec des inhibiteurs puissants du CYP2C8 (ex : gemfibrozil) est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

L'administration concomitante d'Uptravi avec du clopidogrel (dose de charge de 300 mg ou dose d'entretien de 75 mg une fois par jour), un inhibiteur modéré du CYP2C8, n'a pas eu d'effet significatif sur l'exposition du sélexipag, mais a accru l'exposition du métabolite actif d'environ 2,2 après administration de la dose de charge et de 2,7 à la dose d'entretien. La fréquence d'administration d'Uptravi doit être réduite à une prise par jour en cas d'administration concomitante avec des inhibiteurs modérés du CYP2C8 (p. ex. clopidogrel, déférasirox, tériflunomide). La fréquence d'administration d'Uptravi doit repasser à deux prises par jour à l'arrêt de l'administration concomitante avec l'inhibiteur modéré du CYP2C8 (voir rubrique 4.2).

#### *Inducteurs du cytochrome CYP2C8*

En présence de 600 mg de rifampicine, un inducteur du CYP2C8 (et des enzymes UGT), administré une fois par jour l'exposition au sélexipag n'a pas été modifiée, alors que l'exposition au métabolite actif a été réduite de moitié. L'ajustement de la dose de sélexipag peut être nécessaire en cas d'administration concomitante d'inducteurs du CYP2C8 (par exemple, la rifampicine, la carbamazépine, la phénytoïne).

#### *Inhibiteurs des UGT1A3 et UGT2B7*

L'effet des inhibiteurs puissants de l'UGT1A3 et de l'UGT2B7 (acide valproïque, probénécide et fluconazole), sur l'exposition systémique au sélexipag et à son métabolite actif n'a pas été étudié. Des précautions sont nécessaires lorsque ces médicaments sont administrés de façon concomitante au sélexipag. Une interaction pharmacocinétique potentielle avec des inhibiteurs puissants des UGT1A3 et UGT2B7 ne peut être exclue.

#### *Inhibiteurs ou inducteurs du CYP3A4*

En présence de lopinavir 400 mg + ritonavir 100 mg deux fois par jour, un inhibiteur puissant du CYP3A4, l'exposition au sélexipag a approximativement doublé, tandis que l'exposition au métabolite actif du sélexipag n'a pas varié. Le métabolite actif étant 37 fois plus puissant, cet effet n'est pas cliniquement pertinent. Le fait qu'un inhibiteur puissant du CYP3A4 n'ait pas affecté la pharmacocinétique du métabolite actif, indique que la voie du CYP3A4 n'est pas importante dans l'élimination de ce métabolite actif. Aucun effet des inducteurs du CYP3A4 sur la pharmacocinétique du métabolite actif n'est attendu.

#### *Traitements spécifiques de l'HTAP*

Dans l'étude de phase III, contrôlée contre placebo, conduite chez des patients atteints d'HTAP, l'utilisation concomitante du sélexipag avec une association d'un ARE et d'un iPDE-5 a entraîné une diminution de 30% de l'exposition au métabolite actif du sélexipag.

#### *Inhibiteurs des transporteurs (lopinavir/ritonavir)*

En présence de lopinavir 400 mg + ritonavir 100 mg deux fois par jour, un inhibiteur puissant de l'OATP (OATP1B1 et OATP1B3) et un inhibiteur de la P-gp, l'exposition au sélexipag a approximativement doublé, tandis que l'exposition au métabolite actif du sélexipag n'a pas varié. Le métabolite actif étant responsable de la majorité de l'effet pharmacologique, cet effet n'est pas cliniquement pertinent.

#### Effet du sélexipag sur d'autres médicaments

Le sélexipag et son métabolite actif, à des concentrations cliniquement pertinentes, n'ont pas d'effet inhibiteur ou inducteur sur les enzymes du cytochrome P450 ni sur les protéines de transport.

#### *Anticoagulants ou antiagrégants plaquettaires*

Le sélexipag est un inhibiteur de l'agrégation plaquettaire *in vitro*. Dans l'étude de phase III contrôlée contre placebo chez des patients atteints d'HTAP, il n'a pas été détecté de risque accru de saignements avec le sélexipag par rapport au placebo, y compris lorsque le sélexipag était administré avec des

anticoagulants (tels que l'héparine ou les anticoagulants de type coumarine) ou avec des antiagrégants plaquettaires. Dans une étude chez des volontaires sains, le sélexipag (400 microgrammes deux fois par jour) n'a pas modifié l'exposition à la warfarine-S (substrat du CYP2C9) ou à la warfarine-R (substrat du CYP3A4) après une dose unique de 20 mg de warfarine. Le sélexipag n'a pas modifié l'effet pharmacodynamique de la warfarine sur l'INR (International Normalized Ratio).

#### *Midazolam*

A l'état d'équilibre après adaptation de la posologie jusqu'à 1 600 microgrammes de sélexipag deux fois par jour, aucun changement cliniquement significatif de l'exposition au midazolam, un substrat du CYP3A4 au niveau intestinal et hépatique, ou à son métabolite, le 1 hydroxymidazolam, n'a été observé. L'administration concomitante de sélexipag avec des substrats du CYP3A4 ne nécessite pas d'ajustement de dose.

#### *Contraceptifs hormonaux*

Aucune étude spécifique d'interaction médicamenteuse n'a été conduite avec les contraceptifs hormonaux. Le sélexipag n'ayant pas d'effet sur l'exposition au midazolam, ou à la warfarine-R, substrats du CYP3A4, ni sur l'exposition à la warfarine-S, substrat du CYP2C9, il n'est pas attendu de diminution de l'efficacité des contraceptifs hormonaux.

### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

#### Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace durant le traitement par le sélexipag (voir rubrique 4.4).

#### Grossesse

Il n'y a pas de données sur l'utilisation du sélexipag chez la femme enceinte. Les études conduites chez l'animal n'ont pas montré d'effet toxique direct ou indirect sur les fonctions de reproduction. Le sélexipag et son principal métabolite ont montré *in vitro* une affinité pour le récepteur de la prostacycline (IP) de 20 à 80 fois inférieure dans les espèces animales utilisées dans les tests de toxicité pour la reproduction par rapport à l'homme. Par conséquent, les marges de sécurité concernant l'effet potentiel lié au récepteur IP sur la reproduction sont plus faibles que pour l'effet non lié au récepteur IP (voir rubrique 5.3).

UPTRAVI n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de méthode de contraception fiable.

#### Allaitement

Le passage du sélexipag ou de son métabolite actif dans le lait maternel n'est pas connu. Chez le rat, le sélexipag ou son métabolite actif sont excrétés dans le lait (voir rubrique 5.3). Un risque chez l'enfant allaité ne peut être exclu. UPTRAVI ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

#### Fertilité

Il n'y a pas de données cliniques disponibles. Dans des études conduites chez le rat, le sélexipag à fortes doses a entraîné des troubles transitoires des cycles ovariens qui n'ont pas affecté la fertilité (voir rubrique 5.3). La pertinence de ces effets chez l'homme n'est pas connue.

### **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

UPTRAVI a une influence mineure sur la capacité à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Il convient de prendre en compte l'état clinique du patient ainsi que le profil des effets indésirables observés avec le sélexipag (tels que céphalées et hypotension, voir rubrique 4.8) pour évaluer l'aptitude du patient à conduire un véhicule ou à utiliser des machines.

## 4.8 Effets indésirables

### Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont des céphalées, des diarrhées, des nausées et des vomissements, des douleurs de la mâchoire, des myalgies, des douleurs des extrémités, des arthralgies et des bouffées vasomotrices. Ces réactions sont plus fréquentes pendant la période initiale d'adaptation de la posologie. L'intensité de la majorité de ces effets indésirables était légère à modérée.

Le profil de sécurité du sélexipag a été évalué au cours d'une étude de phase III à long terme, contrôlée contre placebo chez 1 156 patients présentant une HTAP symptomatique. La durée moyenne de traitement a été de 76,4 semaines (médiane 70,7 semaines) dans le groupe de patients traités par le sélexipag et de 71,2 semaines (médiane 63,7 semaines) dans le groupe placebo. La durée d'exposition maximum au sélexipag a été de 4,2 années.

### Tableau récapitulatif des effets indésirables :

Les effets indésirables rapportés au cours de cette étude clinique pivot sont listés dans le tableau ci-dessous. Les effets indésirables sont classés par fréquence au sein de chaque Classe de Systèmes d'Organes (SOC) et sont présentés par ordre décroissant de gravité. Les fréquences sont définies selon la classification suivante : très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ ) ; très rare ( $< 1/10\ 000$ ).

<b>Classe de Systèmes d'Organes</b>	<b><u>Très fréquent</u></b>	<b><u>Fréquent</u></b>	<b><u>Peu fréquent</u></b>
Troubles hématologiques et du système lymphatique		Anémie* Diminution du taux d'hémoglobine*	
Troubles endocriniens		Hyperthyroïdie* Diminution de la thyroïdostimuline (TSH)	
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Diminution de l'appétit Perte de poids	
Affections du système nerveux	Céphalées*		
Troubles cardiaques			Tachycardie sinusale*
Troubles vasculaires	Bouffées vasomotrices*	Hypotension*	
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Rhinopharyngite (d'origine non infectieuse)	Congestion nasale	
Troubles gastro-intestinaux	Diarrhée* Vomissements* Nausées*	Douleurs abdominales Dyspepsie*	
Troubles cutanés et du tissu sous-cutané		Rash cutané Urticaire Erythème	
Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	Douleurs de la mâchoire* Myalgies* Arthralgies* Douleurs des extrémités*		

Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Douleurs	
---------------------------------------------------------	--	----------	--

\* Voir le paragraphe "Description de certains effets indésirables".

### Description de certains effets indésirables

*Effets pharmacologiques associés au traitement pendant la période initiale d'adaptation de la posologie puis observés pendant la période d'entretien*

Le mode d'action du sélexipag est fréquemment associé à des effets indésirables, en particulier pendant la période d'adaptation de la posologie. Ces effets indésirables sont listés ci-après :

Effets indésirables associés à la voie de la prostacycline	Période d'adaptation de la posologie		Période d'entretien	
	Sélexipag	Placebo	Sélexipag	Placebo
Céphalées	64%	28%	40%	20%
Diarrhées	36%	12%	30%	13%
Nausées	29%	13%	20%	10%
Douleurs de la mâchoire	26%	4%	21%	4%
Myalgies	15%	5%	9%	3%
Douleurs des extrémités	14%	5%	13%	6%
Vomissements	14%	4%	8%	6%
Bouffées vasomotrices	11%	4%	10%	3%
Arthralgies	7%	5%	9%	5%

Ces effets sont le plus souvent transitoires ou contrôlables par un traitement symptomatique. Parmi les patients recevant du sélexipag, 7,5% ont arrêté le traitement à l'étude en raison de la survenue de ces effets indésirables. Le taux d'effets indésirables graves était environ de 2,3% dans le groupe sélexipag et de 0,5% dans le groupe placebo. Les effets gastro-intestinaux observés ont répondu à un traitement anti-diarrhéique, antiémétique et anti-nauséeux et/ou aux médicaments pour les troubles fonctionnels gastro-intestinaux. Le plus fréquemment, les douleurs ont été traitées par des antalgiques (tels que le paracétamol).

#### *Diminution du taux d'hémoglobine*

Dans une étude de phase III contrôlée contre placebo chez des patients atteints d'HTAP, une diminution moyenne du taux d'hémoglobine a été observée lors des visites de suivi, allant de -0,34 à -0,02 g/dL par rapport à la valeur initiale dans le groupe traité par le sélexipag alors que la variation dans le groupe placebo allait de -0,05 à 0,25 g/dL. Une diminution du taux d'hémoglobine par rapport à la valeur initiale entraînant un taux d'hémoglobine inférieur à 10 g/dL a été rapportée chez 8,6% des patients recevant le sélexipag et chez 5,0% des patients recevant le placebo.

Dans une étude de phase III contrôlée contre placebo chez des patients avec un diagnostic récent d'HTAP, une variation moyenne du taux d'hémoglobine par rapport à la valeur initiale a été observée lors des visites de suivi, allant de -1,77 à -1,26 g/dL dans le groupe traité par la trithérapie (sélexipag, macitentan, tadalafil) alors que la variation observée dans le groupe traité par la bithérapie (placebo, macitentan et tadalafil) allait de -1,61 à -1,28 g/dL. Une diminution du taux d'hémoglobine par rapport à la valeur initiale entraînant un taux d'hémoglobine inférieur à 10 g/dL a été rapportée chez 19,0% des patients recevant la trithérapie et chez 14,5% des patients recevant la bithérapie. L'anémie a été rapportée comme très fréquente (13,4%) dans le groupe recevant la trithérapie et comme fréquente (8,3%) dans le groupe recevant la bithérapie.

#### *Tests de la fonction thyroïdienne*

Dans une étude de phase III contrôlée contre placebo chez des patients présentant une HTAP, une hyperthyroïdie a été rapportée chez 1,6% des patients dans le groupe sélexipag et chez aucun patient dans le groupe placebo (voir rubrique 4.4). Une diminution du taux médian de thyrostimuline (TSH) (jusqu'à -0,3 mUI/L par rapport à une valeur initiale médiane de 2,5 mUI/L) a été observée dans le groupe sélexipag au cours de la plupart des visites. Dans le groupe placebo, des modifications mineures des valeurs médianes ont été observées. Il n'a été observé de modification des taux moyens de triiodothyronine ou de thyroxine dans aucun des deux groupes.

#### *Augmentation de la fréquence cardiaque*

Dans une étude de phase III, contrôlée contre placebo chez des patients présentant une HTAP, une augmentation transitoire de la fréquence cardiaque de 3-4 bpm deux à quatre heures après la prise a été observée. Les électrocardiogrammes (ECG) ont montré des tachycardies sinusales chez 11,3% des patients dans le groupe sélexipag, comparé à 8,8% des patients dans le groupe placebo (voir rubrique 5.1).

#### *Hypotension*

Dans une étude de phase III contrôlée contre placebo chez des patients présentant une HTAP, une hypotension a été rapportée chez 5,8% des patients du groupe sélexipag contre 3,8% des patients du groupe placebo. La différence absolue moyenne de la pression artérielle systolique par rapport à la valeur initiale observée lors des visites de suivi, allait de -2,0 à -1,5 mmHg dans le groupe sélexipag contre -1,3 à 0,0 mmHg dans le groupe placebo. Pour la pression artérielle diastolique, elle allait de -1,6 à -0,1 mmHg dans le groupe sélexipag contre -1,1 à 0,3 mmHg dans le groupe placebo. Une diminution de la pression artérielle systolique en dessous de 90 mmHg a été rapportée chez 9,7% des patients du groupe sélexipag contre 6,7% des patients du groupe placebo.

#### *Dyspepsie*

Dans une étude de phase III contrôlée contre placebo chez des patients avec un diagnostic récent d'HTAP, une dyspepsie a été rapportée très fréquemment (16,8%) chez les patients recevant une trithérapie (sélexipag, macitentan, tadalafil) et fréquemment (8,3%) chez les patients recevant une bithérapie (placebo, macitentan et tadalafil).

#### *Sécurité à long terme*

Sur les 1 156 patients ayant participé à l'étude pivot, 709 patients ont été inclus dans une étude d'extension en ouvert à long terme (330 patients ayant poursuivi le traitement par sélexipag après l'étude GRIPHON et 379 patients ayant initialement reçu un placebo dans l'étude GRIPHON puis le traitement par sélexipag). Le suivi à long terme des patients traités par sélexipag pendant une durée de traitement médiane de 30,5 mois et une durée maximale de 103 mois a montré un profil de sécurité similaire à celui observé dans l'étude clinique pivot décrite ci-dessus.

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

## **4.9 Surdosage**

Des surdosages occasionnels jusqu'à 3 200 µg ont été signalés. Les seuls effets rapportés ont été des nausées peu intenses et transitoires. En cas de surdosage, une prise en charge adaptée doit être mise en œuvre selon les besoins.

Il est peu probable que la dialyse soit efficace du fait de la liaison forte de sélexipag et de son métabolite actif avec les protéines.

## 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmaco-thérapeutique : Agents antithrombotiques ; inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire à l'exclusion de l'héparine, code ATC : B01AC27

#### Mécanisme d'action

Le sélexipag est un agoniste sélectif du récepteur de la prostacycline (IP), distinct de la prostacycline et de ses analogues. Le sélexipag est hydrolysé par les carboxylestérases en son métabolite actif, qui est approximativement 37 fois plus puissant que le sélexipag. Le sélexipag et son métabolite actif sont des agonistes de haute affinité du récepteur IP, et sont hautement sélectifs pour le récepteur IP comparativement aux autres récepteurs aux prostanoïdes (EP1 - EP4, DP, FP et TP). La sélectivité envers EP1, EP3, FP et TP est importante car il est bien décrit que ces récepteurs sont impliqués dans l'activité contractile au niveau du tractus gastro-intestinal et des vaisseaux sanguins. La sélectivité envers EP2, EP4 et DP1 est importante car ces récepteurs jouent un rôle dans l'immunodépression.

La stimulation du récepteur IP par le sélexipag et son métabolite actif entraîne une vasodilatation ainsi qu'un effet antiprolifératif et un effet antifibrotique. Dans un modèle d'HTAP chez le rat, le sélexipag prévient le remodelage cardiaque et pulmonaire et entraîne une diminution proportionnelle des pressions pulmonaires et périphériques. Ceci indique que la vasodilatation périphérique reflète l'efficacité pharmacodynamique au niveau pulmonaire. Le sélexipag n'entraîne pas de désensibilisation du récepteur IP *in vitro*, ni de tachyphylaxie chez le rat.

#### Effets pharmacodynamiques

##### *Electrophysiologie cardiaque*

Dans une étude spécifique du QT chez des volontaires sains, l'administration de doses répétées de 800 et 1 600 microgrammes de sélexipag deux fois par jour n'a pas entraîné d'effet sur la repolarisation cardiaque (intervalle QTc) ni sur la conduction (intervalle PR et QRS) et a entraîné une légère accélération du rythme cardiaque (l'augmentation a atteint 6-7 bpm entre 1h30 et 3h après la prise de 800 microgrammes de sélexipag et 9-10 bpm au même intervalle de temps après la prise de 1 600 microgrammes de sélexipag après ajustement sur les valeurs à l'inclusion et corrigée pour le placebo).

##### *Facteurs de coagulation*

Dans les études de phase I et II, une légère diminution du taux plasmatique du facteur de Willebrand a été observée avec le sélexipag ; les valeurs du facteur de Willebrand sont restées au-dessus de la limite inférieure de la normale.

##### *Paramètres hémodynamiques pulmonaires*

Une étude clinique de phase II, en double aveugle, contrôlée contre placebo a évalué les paramètres hémodynamiques après 17 semaines de traitement chez des patients présentant une HTAP en classe fonctionnelle OMS II-III et recevant de façon concomitante un antagoniste des récepteurs de l'endothéline (ARE) et/ou un inhibiteur de la phosphodiesterase 5 (iPDE-5). Après adaptation de la posologie du sélexipag (n = 33), les patients ayant atteint leur dose individuelle maximale tolérée (augmentation par paliers de 200 microgrammes 2 fois par jour jusqu'à 800 microgrammes 2 fois par jour) ont présenté une diminution moyenne des résistances vasculaires pulmonaires de 30,3%, statistiquement significative (intervalle de confiance (IC) à 95% : - 44,7% ; - 12,2% ; p = 0,0045) et une augmentation de l'index cardiaque (effet traitement moyen) de 0,48 L/min/m<sup>2</sup> (IC 95% : 0,13 ; 0,83) comparé au groupe placebo (n = 10).

#### Efficacité et sécurité clinique

##### *Efficacité chez les patients présentant une HTAP*

Les effets du sélexipag sur l'évolution de l'HTAP ont été montrés dans une étude à long terme (GRIPHON) conduite en fonction de la survenue d'évènements, multicentrique, de phase III, réalisée

en double-aveugle, contrôlée contre placebo, en groupes parallèles (durée maximale d'exposition environ 4,2 ans), chez 1 156 patients ayant une HTAP symptomatique (Classe fonctionnelle OMS I-IV). Les patients ont été randomisés dans le groupe placebo (n = 582) ou dans le groupe sélexipag (n = 574). La dose a été augmentée toutes les semaines par paliers de 200 microgrammes 2 fois par jour afin de déterminer la dose individuelle d'entretien (200 - 1 600 microgrammes deux fois par jour).

Le critère principal de l'étude était le délai de survenue du premier évènement de morbi-mortalité jusqu'à la fin de la période de traitement en double-aveugle. Ce critère composite était défini comme un décès (toutes causes) ; ou une hospitalisation liée à l'HTAP ; ou une aggravation de l'HTAP entraînant le recours à une transplantation pulmonaire ou à une atriostomie, ou l'instauration d'un prostanolide par voie parentérale ou d'une oxygénothérapie au long cours, ou un autre évènement de progression de l'HTAP. Pour les patients en classe fonctionnelle OMS II ou III à l'inclusion, ces évènements ont été confirmés par une diminution ( $\geq 15\%$ ) de la distance parcourue au test de marche de 6 minutes par rapport à l'inclusion et une dégradation de la classe fonctionnelle OMS. Pour les patients en classe fonctionnelle OMS III ou IV à l'inclusion, ces évènements étaient confirmés par une diminution ( $\geq 15\%$ ) de la distance parcourue au test de marche de 6 minutes par rapport à l'inclusion et la nécessité d'instaurer un traitement spécifique de l'HTAP additionnel.

Tous les évènements ont été confirmés en aveugle par un comité d'adjudication indépendant.

L'âge moyen des patients était de 48,1 ans (de 18 à 80 ans), avec une majorité de patients caucasiens (65,0%) et de sexe féminin (79,8%). Parmi les patients, 17,9% étaient âgés de  $\geq 65$  ans et 1,1% de  $\geq 75$  ans. A l'inclusion, environ 1% des patients était en classe fonctionnelle OMS I, 46% en classe fonctionnelle OMS II, 53% en classe fonctionnelle OMS III et 1% en classe fonctionnelle OMS IV.

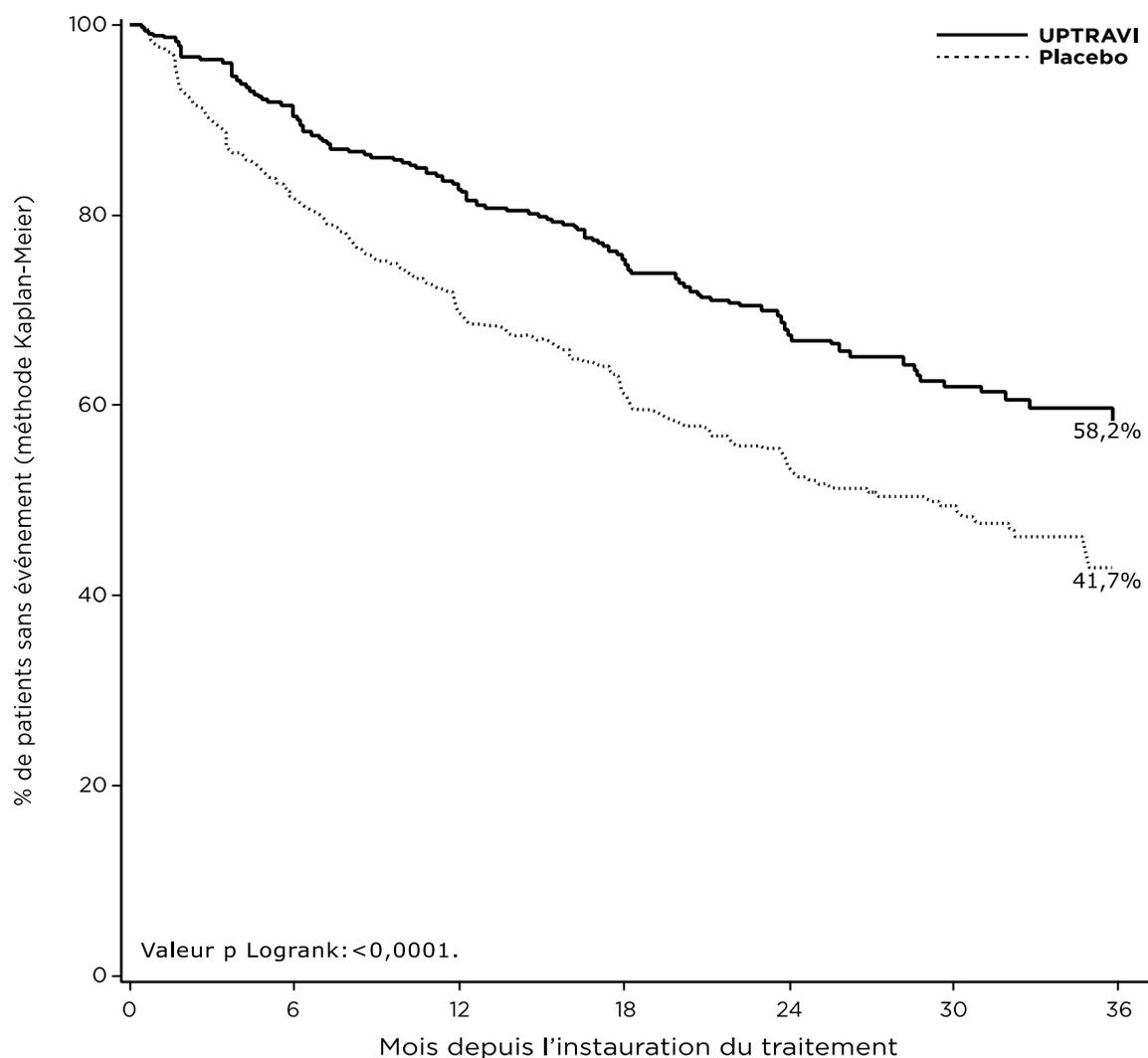
L'HTAP idiopathique ou héritable était l'étiologie la plus fréquente dans la population étudiée (58%), suivie par l'HTAP associée aux connectivites (29%), puis l'HTAP associée à une cardiopathie congénitale simple corrigée (10%) et enfin les HTAP associées à d'autres étiologies [médicaments et toxiques (2%) et infection par le VIH (1%)].

A l'inclusion, la majorité des patients (80%) était traitée par des doses stables de traitements spécifiques de l'HTAP : soit un ARE (15%) ou un iPDE-5 (32%) soit l'association d'un ARE et d'un iPDE-5 (33%).

La durée médiane de la période de traitement en double aveugle a été de 63,7 semaines dans le groupe placebo et de 70,7 semaines dans le groupe traité par le sélexipag. Dans le groupe sélexipag, 23% des patients ont atteint une dose d'entretien individualisée entre 200 et 400 microgrammes, 31% ont atteint une dose d'entretien individualisée entre 600 et 1 000 microgrammes et 43% ont atteint une dose d'entretien individualisée entre 1 200 et 1 600 microgrammes.

Le traitement par le sélexipag 200 - 1 600 microgrammes deux fois par jour a entraîné une diminution de 40% du risque de survenue d'un évènement de morbi-mortalité jusqu'à 7 jours après la dernière prise de traitement par rapport au placebo (Hazard ratio [HR] 0,60 ; IC 99% : 0,46 ; 0,78 ; test log-rank unilatéral :  $p < 0,0001$ ) (figure 1). L'effet bénéfique observé du traitement par le sélexipag a été principalement dû à la diminution des hospitalisations liées à l'HTAP et à la diminution des autres évènements de progression de l'HTAP (tableau 1).

**Figure 1** Estimations par la méthode de Kaplan-Meier de la survenue du premier événement de morbi-mortalité



**Patients à risque**

UPTRAVI	574	455	361	246	171	101	40
placebo	582	433	347	220	149	88	28

**Tableau 1 : Résumé des événements de morbi-mortalité**

Critères de jugement et statistiques	Patients avec un événement		Comparaison des traitements : sélexipag vs placebo			
	Placebo (n = 582)	Sélexipag (n = 574)	Diminution du risque absolu	Diminution du risque relatif (IC 99%)	HR (IC 99%)	Valeur de p
Évènement de morbi-mortalité <sup>a</sup>	58,3%	41,8%	16,5%	40% (22% ; 54%)	0,60 (0,46 ; 0,78)	< 0,0001
Hospitalisation liée à l'HTAP <sup>b</sup> n (%)	109 (18,7%)	78 (13,6%)	5,1%	33% (2% ; 54%)	0,67 (0,46 ; 0,98)	0,04

<b>Progression de la maladie<sup>b</sup> n (%)</b>	100 (17,2%)	38 (6,6%)	10,6%	64% (41% ; 78%)	0,36 (0,22 ; 0,59)	< 0,0001
<b>Instauration d'un prostanoides IV/SC ou oxygénothérapie<sup>b, c</sup> n (%)</b>	15 (2,6%)	11 (1,9%)	0,7%	32% (-90% ; 76%)	0,68 (0,24 ; 1,90)	0,53
<b>Décès jusqu'à 7 jours après la fin du traitement en double aveugle<sup>d</sup> n (%)</b>	37 (6,4%)	46 (8,0%)	- 1,7%	- 17% (- 107% ; 34%)	1,17 (0,66 ; 2,07)	0,77
<b>Décès jusqu'à la fin de l'étude<sup>d</sup> n (%)</b>	105 (18,0%)	100 (17,4%)	0,6%	3% (-39% ; 32%)	0,97 (0,68 ; 1,39)	0,42

IC : intervalle de confiance; HR = hazard ratio; IV = intraveineux ; HTAP = hypertension artérielle pulmonaire; SC = sous-cutanée.

- (a) % de patients avec un évènement à 36 mois =  $100 \times (1 - \text{estimation Kaplan-Meier})$ ; hazard ratio estimé avec le modèle à risque proportionnel de Cox; valeur de p log-rank unilatéral non stratifié.
- (b) % de patients avec un évènement constitutif du critère principal jusqu'à la fin de la période de traitement en double aveugle + 7 jours; hazard ratio estimé avec la méthode de Aalen-Johansen; valeur de p bilatérale avec le test de Gray.
- (c) Incluant « recours à une transplantation pulmonaire ou à une atriostomie » (1 patient dans le groupe sélexipag et 2 dans le groupe placebo)
- (d) % de patients avec un évènement jusqu'à la fin de la période de traitement en double aveugle /de fin de l'étude + 7 jours ; ou jusqu'à la fin de l'étude; hazard ratio estimé avec le modèle à risque proportionnel de Cox ; valeur de p log-rank unilatéral non stratifié.

L'augmentation numérique du nombre de décès observée à la fin de la période de traitement + 7 jours et non observée à la fin de l'étude, a été étudiée de façon plus approfondie à l'aide d'une modélisation mathématique qui montre que l'écart constaté est cohérent avec l'hypothèse d'un effet neutre sur la mortalité liée à l'HTAP et la diminution des évènements non mortels.

Les effets observés du sélexipag versus placebo sur le critère principal étaient cohérents quelle que soit la dose d'entretien individualisée atteinte comme le montre le hazard ratio pour les trois catégories pré-définies (HR 0,60 pour 200 - 400 microgrammes 2 fois par jour ; HR 0,53 pour 600 - 1 000 microgrammes 2 fois par jour et HR 0,64 pour 1 200 - 1 600 microgrammes 2 fois par jour) concordant avec l'effet traitement global (HR 0,60).

L'efficacité du sélexipag sur le critère principal était cohérent dans les sous-groupes définis selon l'âge, le sexe, l'origine ethnique, l'étiologie, la région géographique, la classe fonctionnelle OMS et le schéma thérapeutique en monothérapie ou en bithérapie avec un ARE ou un iPDE-5 ou en trithérapie avec l'association d'un ARE et d'un iPDE-5.

Le délai jusqu'au décès lié à l'HTAP ou l'hospitalisation liée à l'HTAP a été évalué en tant que critère secondaire. Chez les patients recevant le sélexipag, une diminution de 30% du risque de survenue d'un de ces évènements a été observée comparé au groupe placebo (HR 0,70 ; IC 99% : 0,50 ; 0,98 ; test log-rank unilatéral :  $p < 0,0031$ ). Le pourcentage de patients avec un évènement à 36 mois était de 28,9% dans le groupe sélexipag et de 41,3% dans le groupe placebo, avec une diminution du risque absolu de 12,4%.

Le nombre de patients qui a présenté, comme premier évènement, un décès lié à l'HTAP ou une hospitalisation liée à l'HTAP jusqu'à la fin de la période de traitement a été de 102 (17,8%) dans le groupe sélexipag et 137 (23,5%) dans le groupe placebo. Le décès lié à l'HTAP comme composant de ce critère a été observé chez 16 patients (2,8%) dans le groupe sélexipag et 14 patients (2,4%) dans le groupe placebo. Les hospitalisations liées à l'HTAP ont été observées chez 86 patients (15,0%) dans le groupe sélexipag et 123 patients (21,1%) dans le groupe placebo. Le sélexipag a réduit le risque

d'hospitalisation liée à l'HTAP comme premier évènement comparé au groupe placebo (HR 0,67 ; IC 99% 0,46 ; 0,98 ; test log-rank unilatéral :  $p = 0,04$ ).

Le nombre total de décès toutes causes jusqu'à la fin de l'étude était de 100 (17,4%) dans le groupe sélexipag et 105 (18,0%) dans le groupe placebo (HR 0,97 ; IC 99% : 0,68 ; 1,39). Le nombre de décès liés à l'HTAP jusqu'à la fin de l'étude était de 70 (12,2%) dans le groupe sélexipag et 83 (14,3%) dans le groupe placebo.

#### *Résultats sur les critères évaluant la symptomatologie*

La capacité à l'effort a été évaluée en tant que critère secondaire. La distance parcourue au test de marche de 6 minutes (DM6') médiane à l'inclusion était de 376 m (90 - 482 m) dans le groupe sélexipag et 369 m (50 - 515 m) dans le groupe placebo. A 26 semaines, le traitement par le sélexipag a entraîné un effet médian, corrigé pour le placebo, de 12 m sur la distance parcourue au test de marche de 6 minutes (mesurée au taux sanguin minimal, soit environ 12h après la prise) (IC 99% : 1 ; 24 m ; test log-rank unilatéral :  $p = 0,0027$ ). Pour les patients sans autre traitement spécifique de l'HTAP, l'effet traitement (mesuré au taux sanguin minimal) corrigé pour le placebo était de 34 m (IC 99% : 10 ; 63 m).

La qualité de vie a été évaluée dans un sous-groupe de patients dans l'étude GRIPHON en utilisant le questionnaire Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review (CAMPHOR). Aucun effet traitement significatif n'a été observé entre l'inclusion et la semaine 26.

#### *Données à long terme sur l'HTAP*

Les patients inclus dans l'étude pivot (GRIPHON) pouvaient participer à une étude d'extension en ouvert à long terme. Au total, 574 patients ont été traités par sélexipag dans l'étude GRIPHON ; parmi eux, 330 patients ont poursuivi le traitement par sélexipag dans l'étude d'extension en ouvert. La durée médiane du suivi était de 4,5 ans et l'exposition médiane au sélexipag était de 3 ans. Au cours du suivi, au moins un autre médicament pour l'HTAP a été ajouté au sélexipag chez 28,4% des patients. Cependant, la plus grande partie de l'exposition au traitement (86,3%) chez les 574 patients était sans ajout de nouveau médicament pour l'HTAP. Les estimations de la survie à 1, 2, 5 et 7 ans par une analyse de Kaplan-Meier chez ces 574 patients de l'étude GRIPHON et de l'étude d'extension à long terme étaient respectivement de 92%, 85%, 71% et 63%. La survie à 1, 2, 5 et 7 ans pour 273 patients en classe fonctionnelle OMS II à l'inclusion dans l'étude pivot était respectivement de 97%, 91%, 80% et 70%, et pour les 294 patients en classe fonctionnelle OMS III à l'inclusion elle était de respectivement 88%, 80%, 62% et 56%. Étant donné qu'un traitement supplémentaire pour l'HTAP a été initié chez une petite proportion de patients et qu'il n'y avait pas de groupe témoin dans l'étude d'extension, le bénéfice en termes de survie du sélexipag ne peut être confirmé à partir de ces données.

#### *Trithérapie initiale par sélexipag, macitentan et tadalafil chez les patients avec un diagnostic récent d'HTAP*

Dans une étude en double aveugle, contrôlée contre placebo, un total de 247 patients avec un diagnostic récent d'HTAP ont été randomisés afin d'évaluer l'effet d'une trithérapie initiale (sélexipag, macitentan et tadalafil) ( $n = 123$ ) comparativement à une bithérapie initiale (placebo, macitentan et tadalafil) ( $n = 124$ ).

L'analyse du critère d'évaluation principal n'a pas mis en évidence de différence statistiquement significative entre les groupes en termes de variation de la résistance vasculaire pulmonaire (RVP) à la semaine 26 par rapport à la valeur initiale. Une amélioration par rapport à la valeur initiale était observée dans les deux groupes de traitement (réduction relative de 54% dans le groupe de trithérapie initiale contre 52% dans le groupe de bithérapie initiale).

Sur un suivi médian de 2 ans, 4 (3,4%) patients sont décédés dans le groupe de trithérapie et 12 (9,4%) patients dans le groupe de bithérapie.

#### Population pédiatrique

L'Agence Européenne des Médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec UPTRAVI dans un ou plusieurs sous-groupes de la population

pédiatrique pour le traitement de l'HTAP (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les paramètres pharmacocinétiques du sélexipag et de son métabolite actif ont été principalement étudiés chez les volontaires sains. Les valeurs des paramètres pharmacocinétiques du sélexipag et de son métabolite actif, après administration d'une dose unique ou de doses multiples, ont été proportionnelles à la dose jusqu'à une dose unique de 800 microgrammes et à des doses multiples jusqu'à 1 800 microgrammes deux fois par jour. Après administration de doses multiples, l'état d'équilibre du sélexipag et de son métabolite actif a été atteint en 3 jours. Aucune accumulation plasmatique, ni de la molécule mère ni de son métabolite actif n'a été observée après administration de doses multiples.

Chez les volontaires sains, la variabilité inter-individuelle de l'exposition (aire sous la courbe sur un intervalle de dose) à l'état d'équilibre a été de 43% pour le sélexipag et de 39% pour son métabolite actif. La variabilité intra-individuelle de l'exposition a été de 24% pour le sélexipag et de 19% pour son métabolite actif.

L'exposition au sélexipag et à son métabolite actif à l'état d'équilibre a été similaire chez les patients atteints d'HTAP et chez les volontaires sains. Les paramètres pharmacocinétiques du sélexipag et de son métabolite actif chez les patients présentant une HTAP n'ont pas été influencés par la gravité de la maladie et n'ont pas évolué dans le temps.

### Absorption

Le sélexipag est rapidement absorbé et hydrolysé par les carboxylestérases pour former son métabolite actif.

Les concentrations plasmatiques maximales observées pour le sélexipag et son métabolite actif ont été atteintes après administration orale respectivement entre 1 et 3 heures et entre 3 et 4 heures.

La biodisponibilité absolue du sélexipag chez l'homme est approximativement de 49%. Ceci est probablement dû à l'effet de premier passage du sélexipag puisque les concentrations plasmatiques de son métabolite actif sont similaires après une administration orale et intraveineuse d'une même dose.

En présence de nourriture, l'exposition au sélexipag après une dose unique de 400 microgrammes a été augmentée de 10% chez les sujets caucasiens et a été diminuée de 15% chez des sujets japonais, alors que l'exposition à son métabolite actif a été diminuée de 27% (sujets caucasiens) et 12% (sujets japonais). Un plus grand nombre de sujets a présenté des événements indésirables lors d'une administration à jeun comparativement à une administration après un repas.

### Distribution

Le sélexipag et son métabolite actif sont fortement liés aux protéines plasmatiques (environ 99% au total, et dans les mêmes proportions à l'albumine et à l'alpha-1 glycoprotéine acide). Le volume de distribution du sélexipag à l'état d'équilibre est de 11,7 litres.

### Biotransformation

Le sélexipag est hydrolysé en son métabolite actif, au niveau du foie et des intestins, par les carboxylestérases. Le métabolisme oxydatif principalement catalysé par le CYP2C8 et dans une moindre mesure par CYP3A4 entraîne la formation du produit hydroxylé et déalkylé. Les isoenzymes UGT1A3 et UGT2B7 sont impliqués dans la glucuronidation du métabolite actif. A l'exception de son métabolite actif, aucun autre métabolite circulant dans le plasma sanguin chez l'homme n'atteint plus de 3% des substances totales issues du médicament. A l'état d'équilibre, l'exposition au métabolite actif chez le volontaire sain et chez les patients atteints d'HTAP après administration orale, est environ de 3- à 4- fois plus élevée que l'exposition à la molécule mère.

## Élimination

L'élimination du sélexipag se fait de manière prédominante par métabolisation avec une demi-vie moyenne terminale de 0,8 à 2,5 heures. La demi-vie de son métabolite actif est de 6,2 à 13,5 heures. La clairance totale du sélexipag est de 17,9 L/h. L'excrétion chez le volontaire sain a été complète 5 jours après l'administration. Elle se produit principalement dans les fèces (pour 93% de la dose administrée) et par la voie urinaire (12%).

## Populations spécifiques

Le sexe, l'origine ethnique, l'âge ou le poids n'ont pas eu d'impact significatif sur la pharmacocinétique du sélexipag et de son métabolite actif, chez les volontaires sains ou chez les patients atteints d'HTAP.

## Insuffisance rénale

L'exposition au sélexipag et à son métabolite actif (concentration plasmatique maximale et aire sous la courbe) a été augmentée de 1,4 à 1,7 fois chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère ( $DFGe < 30\text{mL}/\text{min}/1,73\text{ m}^2$ ).

## Insuffisance hépatique

En comparaison avec les volontaires sains, l'exposition au sélexipag a été augmentée de 2 fois chez les sujets présentant une insuffisance hépatique légère (Classe A de la classification de Child Pugh), et de 4 fois chez les sujets présentant une insuffisance hépatique modérée (Classe B de la classification de Child Pugh). L'exposition au métabolite actif est demeurée presque inchangée chez les sujets présentant une insuffisance hépatique légère et a doublé chez les sujets présentant une insuffisance hépatique modérée. Le sélexipag n'a été administré qu'à deux sujets atteints d'une insuffisance hépatique sévère (classe C de la classification de Child Pugh). L'exposition au sélexipag et à son métabolite actif pour ces deux sujets était similaire à celle des sujets présentant une insuffisance hépatique modérée (classe B de la classification Child Pugh).

A partir de données de modélisation et de simulation issues d'une étude chez des sujets présentant une insuffisance hépatique, il est attendu que l'exposition au sélexipag à l'état d'équilibre chez des sujets atteints d'une insuffisance hépatique modérée (Classe B de la classification de Child-Pugh) à une prise par jour soit approximativement 2 fois plus élevée que celle chez des sujets sains à deux prises par jour. Il est attendu que l'exposition au métabolite actif à l'état d'équilibre chez ces patients à une prise par jour soit similaire à l'exposition au métabolite actif du sujet sain à deux prises par jour. Les sujets ayant une insuffisance hépatique sévère (classe C de la classification de Child-Pugh) ont montré une exposition prédite à l'état d'équilibre similaire à celle des sujets ayant une insuffisance hépatique modérée à une prise par jour.

## **5.3 Données de sécurité préclinique**

Dans les études de toxicité après administration à doses répétées conduites chez les rongeurs, une diminution importante de la pression sanguine, résultant d'une réponse pharmacologique exagérée, a entraîné des signes cliniques transitoires, une consommation alimentaire réduite et une prise de poids réduite. Chez les chiens adultes et juvéniles, les intestins et les os/moelle osseuse ont été identifiés comme les principaux organes cibles après traitement par le sélexipag. Un retard de la soudure de la plaque de croissance épiphysaire fémorale et/ou tibiale a été observé chez les chiens juvéniles. La dose maximale sans effet toxique observable n'a pas été établie.

Chez les chiens juvéniles, des invaginations liées aux effets des prostacyclines sur la motilité intestinale ont été observées de façon sporadique. Les marges de sécurité du métabolite actif pour l'effet sur le récepteur IP par rapport à l'exposition thérapeutique chez l'homme étaient de 2 (basée sur l'exposition totale). Ces effets n'ont pas été observés dans les études de toxicité chez la souris ou le

rat. Du fait de la sensibilité chez le chien à développer des invaginations intestinales spécifique à l'espèce, ces résultats ont été considérés comme non pertinents pour l'homme adulte.

L'augmentation de l'ossification et les changements associés dans la moelle osseuse lors des études menées chez le chien sont considérés comme étant dus à l'activation des récepteurs EP4 chez le chien. Les récepteurs EP4 n'étant pas activés par le sélexipag ni par son métabolite actif chez l'homme, cet effet est spécifique à l'espèce et de ce fait, n'est pas considéré comme pertinent chez l'homme.

Le sélexipag et son métabolite actif ne sont pas génotoxiques d'après l'ensemble des résultats des études génotoxiques menées.

Dans les études de cancérogénicité à 2 ans, le sélexipag a entraîné une augmentation de l'incidence des adénomes thyroïdiens chez la souris et des adénomes à cellules de Leydig chez le rat. Ces mécanismes sont spécifiques aux rongeurs. Des tortuosités artériolaires rétinienne ont été notées après 2 ans de traitement uniquement chez le rat. L'effet est considéré d'un point de vue mécanistique comme étant induit par une vasodilatation permanente entraînant des changements hémodynamiques oculaires. Des données histopathologiques complémentaires sur le sélexipag ont été observées uniquement à des expositions suffisamment supérieures à une exposition maximale chez l'homme indiquant que ces résultats sont peu pertinents chez l'homme.

Dans une étude de fertilité menée chez le rat, un allongement des cycles ovariens entraînant une augmentation du nombre de jours jusqu'à l'accouplement a été observée à des expositions 173-fois supérieures aux expositions thérapeutiques (basé sur l'exposition totale). La dose maximale sans effet toxique observable était 30-fois au-dessus de la dose d'exposition thérapeutique. Par ailleurs, les paramètres de fertilité n'ont pas été modifiés.

Le sélexipag n'a pas été tératogène chez les rats et les lapins. Les marges d'exposition étaient supérieures aux expositions thérapeutiques de 13 fois pour le sélexipag et de 43 fois pour son métabolite actif (basé sur l'exposition totale). Après ajustement selon les différences de puissance pour les récepteurs IP, les marges de sécurité concernant les effets potentiels sur la reproduction étaient de 20 pour la fertilité et respectivement de 5 et 1 (basée sur l'exposition libre) pour le développement embryo-fœtal chez le rat et chez le lapin. Dans les études de développement pré- et post- natal chez le rat, le sélexipag n'a pas induit d'effet sur la capacité de reproduction de la mère ou des petits.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### Noyau du comprimé

Mannitol (E421)

Amidon de maïs

Hydroxypropyl cellulose faiblement substitué

Hydroxypropyl cellulose

Stéarate de magnésium

#### Pelliculage

*UPTRAVI 200 microgrammes, comprimés pelliculés*

Hypromellose

Propylène glycol

Dioxyde de titane (E171)

Oxyde de fer jaune (E172)

Cire de carnauba

*UPTRAVI 400 microgrammes, comprimés pelliculés*

Hypromellose

Propylène glycol  
Dioxyde de titane (E171)  
Oxyde de fer rouge (E172)  
Cire de carnauba

UPTRAVI 600 microgrammes, comprimés pelliculés

Hypromellose  
Propylène glycol  
Dioxyde de titane (E171)  
Oxyde de fer rouge (E172)  
Oxyde de fer noir (E172)  
Cire de carnauba

UPTRAVI 800 microgrammes, comprimés pelliculés

Hypromellose  
Propylène glycol  
Dioxyde de titane (E171)  
Oxyde de fer jaune (E172)  
Oxyde de fer noir (E172)  
Cire de carnauba

UPTRAVI 1 000 microgrammes, comprimés pelliculés

Hypromellose  
Propylène glycol  
Dioxyde de titane (E171)  
Oxyde de fer rouge (E172)  
Oxyde de fer jaune (E172)  
Cire de carnauba

UPTRAVI 1 200 microgrammes, comprimés pelliculés

Hypromellose  
Propylène glycol  
Dioxyde de titane (E171)  
Oxyde de fer noir (E172)  
Oxyde de fer rouge (E172)  
Cire de carnauba

UPTRAVI 1 400 microgrammes, comprimés pelliculés

Hypromellose  
Propylène glycol  
Dioxyde de titane (E171)  
Oxyde de fer jaune (E172)  
Cire de carnauba

UPTRAVI 1 600 microgrammes, comprimés pelliculés

Hypromellose  
Propylène glycol  
Dioxyde de titane (E171)  
Oxyde de fer noir (E172)  
Oxyde de fer rouge (E172)  
Oxyde de fer jaune (E172)  
Cire de carnauba

## **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

## **6.3 Durée de conservation**

4 ans.

## **6.4 Précautions particulières de conservation**

Aucune exigence particulière pour la conservation de ce médicament.

## **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Polyamide / aluminium / polyéthylène à haute densité / polyéthylène avec un dessiccant incorporé / plaquette thermoformée en polyéthylène à haute densité scellée avec des feuilles d'aluminium. Chaque plaquette contient 10 comprimés pelliculés.

### UPTRAVI 200 microgrammes comprimés pelliculés

Etui en carton contenant 10 ou 60 comprimés pelliculés (1 ou 6 plaquettes).

Etui en carton contenant 60 ou 140 comprimés pelliculés (coffrets d'adaptation de la posologie, 6 ou 14 plaquettes).

### UPTRAVI 400, 600, 800, 1 000, 1 200, 1 400, 1 600 microgrammes comprimés pelliculés

Etui en carton contenant 60 comprimés pelliculés (6 plaquettes).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

## **6.6 Précautions particulières d'élimination**

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

## **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 12 mai 2016

Date du dernier renouvellement : 14 décembre 2020

**10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Agence Européenne des Médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

## **A. FABRICANT(S) RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Janssen Pharmaceutica NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgique

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

## **B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

## **C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la Directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

## **D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments.
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.
- **Mesures additionnelles de réduction du risque**

Avant le lancement d'UPTRAVI dans chacun des états membres, le titulaire de l'AMM devra valider le système de distribution contrôlée avec les autorités locales compétentes.

La distribution contrôlée vise à faciliter l'identification des prescripteurs afin de les contacter avec une information appropriée sur l'efficacité et la sécurité d'utilisation d'UPTRAVI et de leur fournir les outils de minimisation des risques, en particulier pour ce qui concerne le risque potentiel d'erreur médicamenteuse.

La distribution contrôlée devra inclure trois principes clés qui seront intégrés dans le système de chacun des pays membres. Il s'agit :

- De l'identification et l'actualisation d'une liste de tous les prescripteurs d'UPTRAVI ;
- De la distribution de kits à tous les prescripteurs identifiés pour minimiser en particulier les risques d'erreur médicamenteuse ;
- Du suivi de la bonne réception de ces kits par les prescripteurs.

Le titulaire de l'autorisation de la mise sur le marché devra s'assurer pour chacun des états membres que tous les Professionnels de Santé qui ont l'intention de prescrire et/ou de dispenser UPTRAVI sont tous destinataires du kit de prescription contenant les éléments suivants :

- Le Résumé des Caractéristiques du Produit ;
- La lettre destinée aux Professionnels de Santé ;
- Le guide d'adaptation de la posologie destiné aux Professionnels de Santé au format A4, plastifié ;
- Le guide d'adaptation de la posologie destiné aux patients ;
- La notice patient.

La lettre destinée aux Professionnels de Santé devra expliquer que l'objectif des outils de bon usage est de réduire le risque d'erreur médicamenteuse lié à la mise à disposition de plusieurs comprimés de dosages différents et devra fournir la liste du contenu du kit destiné aux prescripteurs.

Le guide d'adaptation de la posologie destiné aux professionnels de santé au format A4, plastifié, est destiné à réduire les risques d'erreur médicamenteuse liés à la phase d'adaptation de la posologie lors de l'initiation du traitement par UPTRAVI et il devra contenir les éléments clés suivants :

- Le concept de dosage et de recherche de la dose individuelle maximale tolérée ;
- Le passage à la dose d'entretien (phase d'adaptation de la posologie) ;
- La survenue d'effets indésirables attendus et leur gestion pendant les périodes d'adaptation de la posologie ;
- Encouragement et conseils aux professionnels de santé pour qu'ils communiquent clairement avec leurs patients lors de leur première visite, qu'ils contactent le patient durant la période d'adaptation de la posologie, de manière à faciliter la communication entre le professionnel de santé et le patient (nécessité de contacts et planification d'appels téléphoniques).

Le guide d'adaptation de la posologie destiné aux professionnels de santé en vue des explications à délivrer aux patients devra contenir les éléments clés suivants :

- Une version en langage simple du guide d'adaptation de la posologie des professionnels de santé au format A4, plastifié ;
- Un calendrier pour faciliter l'utilisation d'UPTRAVI qui servira de rappel pour les patients (par exemple pour contacter son médecin) et un endroit dédié pour noter la prise des comprimés
- Une information en langage simple sur l'efficacité et la sécurité d'utilisation d'UPTRAVI.

Le guide d'adaptation de la posologie ainsi que la notice d'information patient devront être remis au patient après explications. Les patients recevront un guide d'adaptation de la posologie et une notice patient identique dans leur coffret d'adaptation de la posologie d'UPTRAVI.

**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ÉTIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**  
**ETUI EN CARTON – COFFRET D'ADAPTATION DE LA POSOLOGIE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

UPTRAVI 200 µg comprimés pelliculés.  
sélexipag

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé pelliculé contient 200 µg de sélexipag.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimé pelliculé

Coffret d'adaptation de la posologie  
60 comprimés pelliculés  
140 comprimés pelliculés

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Ne pas couper, écraser ou mâcher.  
Lire la notice et le guide d'adaptation de la posologie avant utilisation.  
Voie orale.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE  
CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

Sans objet

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

Sans objet

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

UPTRAVI 200 microgrammes.

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC

SN

34009 300 611 7 6

**PICTOGRAMME DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTERIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

Le pictogramme doit être conforme à l'arrêté du 08 août 2008 pris pour l'application de l'article R.5121-139 du code de la santé publique et relatif à l'apposition d'un pictogramme sur le conditionnement extérieur de certains médicaments et produits.

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR>**

**ETUI EN CARTON**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

UPTRAVI 200 µg comprimés pelliculés  
UPTRAVI 400 µg comprimés pelliculés  
UPTRAVI 600 µg comprimés pelliculés  
UPTRAVI 800 µg comprimés pelliculés  
UPTRAVI 1 000 µg comprimés pelliculés  
UPTRAVI 1 200 µg comprimés pelliculés  
UPTRAVI 1 400 µg comprimés pelliculés  
UPTRAVI 1 600 µg comprimés pelliculés  
sélexipag

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé pelliculé contient 200 µg de sélexipag.  
Chaque comprimé pelliculé contient 400 µg de sélexipag.  
Chaque comprimé pelliculé contient 600 µg de sélexipag.  
Chaque comprimé pelliculé contient 800 µg de sélexipag.  
Chaque comprimé pelliculé contient 1 000 µg de sélexipag.  
Chaque comprimé pelliculé contient 1 200 µg de sélexipag.  
Chaque comprimé pelliculé contient 1 400 µg de sélexipag.  
Chaque comprimé pelliculé contient 1 600 µg de sélexipag.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimé pelliculé  
10 comprimés pelliculés  
60 comprimés pelliculés

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Ne pas couper, écraser ou mâcher.  
Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

UPTRAVI 200 microgrammes.  
UPTRAVI 400 microgrammes.  
UPTRAVI 600 microgrammes.  
UPTRAVI 800 microgrammes.  
UPTRAVI 1 000 microgrammes.  
UPTRAVI 1 200 microgrammes.  
UPTRAVI 1 400 microgrammes.  
UPTRAVI 1 600 microgrammes.

#### **17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

#### **18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC

SN

*34009 300 611 6 9 200 microgrammes.*  
*34009 300 611 8 3 400 microgrammes.*  
*34009 300 611 9 0 600 microgrammes.*  
*34009 300 612 0 6 800 microgrammes.*  
*34009 300 612 2 0 1000 microgrammes.*  
*34009 300 612 3 7 1200 microgrammes.*  
*34009 300 612 4 4 1400 microgrammes.*  
*34009 300 612 5 1 1600 microgrammes.*

#### **PICTOGRAMME DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTERIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

Le pictogramme doit être conforme à l'arrêté du 08 août 2008 pris pour l'application de l'article R.5121-139 du code de la santé publique et relatif à l'apposition d'un pictogramme sur le conditionnement extérieur de certains médicaments et produits.

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS  
THERMOSOUDES**

**PLAQUETTES**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

UPTRAVI 200 µg comprimés pelliculés  
UPTRAVI 400 µg comprimés pelliculés  
UPTRAVI 600 µg comprimés pelliculés  
UPTRAVI 800 µg comprimés pelliculés  
UPTRAVI 1 000 µg comprimés pelliculés  
UPTRAVI 1 200 µg comprimés pelliculés  
UPTRAVI 1 400 µg comprimés pelliculés  
UPTRAVI 1 600 µg comprimés pelliculés  
sélexipag

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Janssen-Cilag Int

**3. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**4. NUMERO DU LOT**

Lot

**5. AUTRES**

**B. NOTICE**

## Notice : Information de l'utilisateur

**UPTRAVI 200 microgrammes comprimés pelliculés**  
**UPTRAVI 400 microgrammes comprimés pelliculés**  
**UPTRAVI 600 microgrammes comprimés pelliculés**  
**UPTRAVI 800 microgrammes comprimés pelliculés**  
**UPTRAVI 1 000 microgrammes comprimés pelliculés**  
**UPTRAVI 1 200 microgrammes comprimés pelliculés**  
**UPTRAVI 1 400 microgrammes comprimés pelliculés**  
**UPTRAVI 1 600 microgrammes comprimés pelliculés**  
sélexipag

**Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

### **Que contient cette notice?:**

1. Qu'est-ce qu'UPTRAVI et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre UPTRAVI
3. Comment prendre UPTRAVI
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver UPTRAVI
6. Contenu de l'emballage et autres informations

### **1. Qu'est-ce qu'UPTRAVI et dans quel cas est-il utilisé**

UPTRAVI est un médicament qui contient une substance active le sélexipag. Il agit sur les vaisseaux sanguins comme la substance naturelle prostacycline en les relaxant et en les dilatant.

UPTRAVI est utilisé pour le traitement au long cours de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) chez les patients adultes insuffisamment contrôlés par d'autres médicaments de l'HTAP telles que les antagonistes des récepteurs de l'endothéline et les inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5. UPTRAVI peut être utilisé seul en cas d'impossibilité d'utiliser ces autres traitements.

L'HTAP est due à une augmentation de la pression sanguine dans les vaisseaux qui transportent le sang du cœur aux poumons (les artères pulmonaires). Chez les personnes atteintes d'HTAP, ces artères deviennent plus étroites, ce qui oblige le cœur à travailler plus pour pomper le sang dans les artères. Cela peut occasionner une sensation de fatigue, des vertiges, un essoufflement ou d'autres symptômes.

De par son mécanisme d'action semblable à celui de la substance naturelle prostacycline, ce médicament dilate les artères pulmonaires et réduit leur épaissement, ce qui permet au cœur de pomper plus facilement le sang dans les artères pulmonaires. UPTRAVI diminue la pression dans les artères pulmonaires, il permet de soulager les symptômes et de ralentir la progression de l'HTAP.

## 2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre UPTRAVI

### Ne prenez jamais UPTRAVI

- si vous êtes allergique au sélexipag ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés à la rubrique 6).
- si vous avez un problème cardiaque tel que :
  - une diminution du flux sanguin vers les muscles cardiaques (coronaropathie sévère ou angine de poitrine instable) ; les symptômes peuvent inclure des douleurs dans la poitrine
  - une attaque cardiaque au cours des 6 derniers mois
  - une insuffisance cardiaque (décompensation cardiaque) qui est non contrôlée médicalement
  - un rythme cardiaque irrégulier sévère
  - une anomalie des valves cardiaques (de naissance ou acquise) qui entraîne une dysfonction cardiaque (non liée à l'hypertension artérielle pulmonaire)
- si vous avez eu un accident vasculaire cérébral au cours des 3 derniers mois ou tout autre trouble ayant entraîné une diminution de l'apport sanguin dans le cerveau (par ex, accident ischémique transitoire).
- si vous prenez du gemfibrozil (médicament utilisé pour réduire le taux de graisse [lipide] dans le sang)

### Avertissements et précautions

Informez votre médecin qui suit votre HTAP ou votre infirmière avant de prendre UPTRAVI si :

- vous prenez des médicaments pour la pression sanguine élevée
- vous avez une baisse de pression sanguine associée à des symptômes tels que des vertiges
- vous avez récemment présenté une perte significative de sang ou de liquide tels qu'une diarrhée sévère ou des vomissements
- vous avez des problèmes avec votre glande thyroïdienne
- vous avez des problèmes sévères aux reins ou si vous êtes sous dialyse
- vous avez ou avez eu des problèmes sévères au foie qui ne fonctionne pas correctement

Si vous remarquez un de ces signes ou si votre état évolue, **parlez-en immédiatement à votre médecin.**

### Enfants et adolescents

Ne donnez pas ce médicament à un enfant de moins de 18 ans, car UPTRAVI n'a pas été évalué chez l'enfant.

### Patients âgés

L'expérience avec le sélexipag chez les patients âgés de plus de 75 ans est limitée. UPTRAVI doit être utilisé avec précaution dans cette population.

### Autres médicaments et UPTRAVI

Informez votre médecin si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Si vous prenez d'autres médicaments, les effets d'UPTRAVI peuvent être modifiés.

Informez votre médecin qui vous suit pour votre HTAP ou votre infirmière si vous prenez l'un des médicaments suivants :

- Gemfibrozil [médicament utilisé pour réduire le taux de graisse (lipide) dans le sang]
- Clopidogrel (antiagrégant plaquettaire, médicament utilisé pour empêcher la formation de caillots sanguins dans la maladie coronarienne)
- Déférasirox (médicament utilisé pour traiter la surcharge en fer dans le sang)
- Tériflunomide (médicament utilisé pour traiter la sclérose en plaques rémittente)

- Carbamazépine (médicament utilisé pour traiter certaines formes d'épilepsie, des douleurs neuropathiques ou pour aider à contrôler les troubles de l'humeur graves lorsque certains autres médicaments ne fonctionnent pas)
- Phénytoïne (médicament utilisé pour traiter l'épilepsie)
- Acide valproïque (médicament utilisé pour traiter l'épilepsie)
- Probenécide (médicament utilisé pour traiter la goutte)
- Fluconazole, rifampicine ou rifapentine (antibiotiques utilisés pour traiter des infections)

### **Grossesse, allaitement et fertilité**

UPTRAVI n'est pas recommandé pendant la grossesse et l'allaitement. Si vous êtes une femme en âge de procréer vous devez utiliser une contraception efficace pendant toute la durée du traitement par UPTRAVI. Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou envisagez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

UPTRAVI peut causer des effets indésirables comme des maux de tête et une diminution de la pression sanguine (mentionnés à la rubrique 4) ce qui peut diminuer votre capacité à conduire des véhicules ; les symptômes de votre maladie peuvent également diminuer votre capacité à conduire des véhicules.

## **3. Comment prendre UPTRAVI**

UPTRAVI ne peut être prescrit que par des médecins expérimentés dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire. Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin en cas de doute ou si vous avez des questions.

Informez votre médecin si vous présentez des effets secondaires, car votre médecin pourrait vous recommander de modifier la dose de votre traitement par UPTRAVI.

Informez votre médecin si vous prenez d'autres médicaments, car votre médecin pourrait vous recommander de prendre UPTRAVI seulement une fois par jour.

Si vous êtes malvoyant ou si vous subissez tout type d'aveuglement, obtenez de l'aide d'une autre personne lorsque vous prenez UPTRAVI pendant la période d'adaptation de la posologie (Procédure lors de laquelle votre dose est progressivement augmentée).

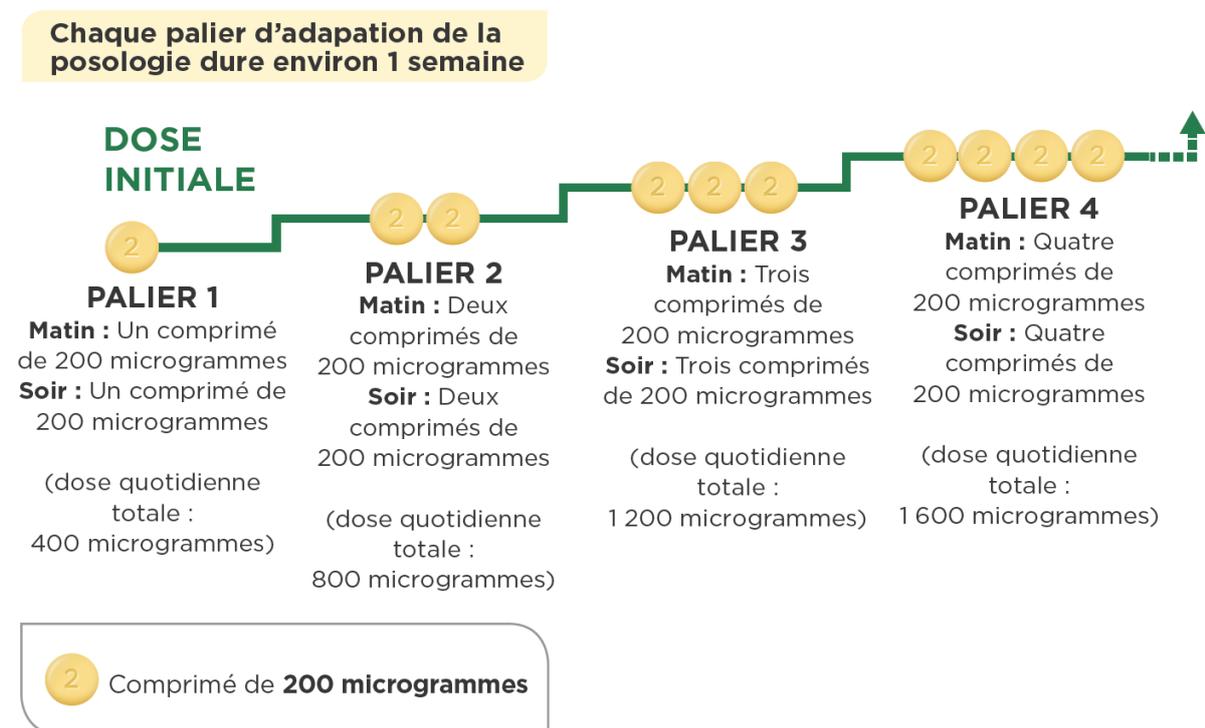
### **Trouver la bonne dose pour vous**

Au début de votre traitement, vous allez prendre la dose minimale. Il s'agit d'un comprimé de 200 microgrammes **le matin et un comprimé de 200 microgrammes le soir, à 12 heures d'intervalle environ**. Il est recommandé de commencer le traitement le soir. Votre médecin va vous demander d'augmenter votre dose progressivement. Il s'agit de la période d'adaptation de la posologie qui doit être adaptée à votre cas. Cela permet à votre corps de s'habituer à ce nouveau médicament. L'objectif de l'adaptation de la posologie est d'atteindre la dose la mieux adaptée à votre cas. Il s'agit de la dose maximale que vous pouvez tolérer, qui peut atteindre au maximum, 1 600 microgrammes le matin et le soir.

La première boîte de comprimés que vous allez recevoir contiendra des comprimés jaune pâle de 200 microgrammes. Votre médecin va vous dire d'augmenter votre dose par palier, habituellement chaque semaine, mais l'intervalle entre les paliers peut durer plus longtemps.

A chaque palier, vous ajouterez un comprimé de 200 microgrammes à votre prise du matin et un autre comprimé de 200 microgrammes à votre prise du soir. **Il est recommandé de prendre la première prise de l'augmentation de palier le soir.**

Ci-après, un schéma montre le nombre de comprimés à prendre **chaque matin et chaque soir** au cours des 4 premiers paliers.



Si votre médecin vous indique que vous pouvez augmenter encore la dose, vous ajouterez un comprimé de 200 microgrammes à votre prise du matin et un comprimé de 200 microgrammes à votre prise du soir à chacun des nouveaux paliers. A chaque fois que vous augmentez la dose, il est recommandé de prendre la première prise à cette nouvelle dose le soir.

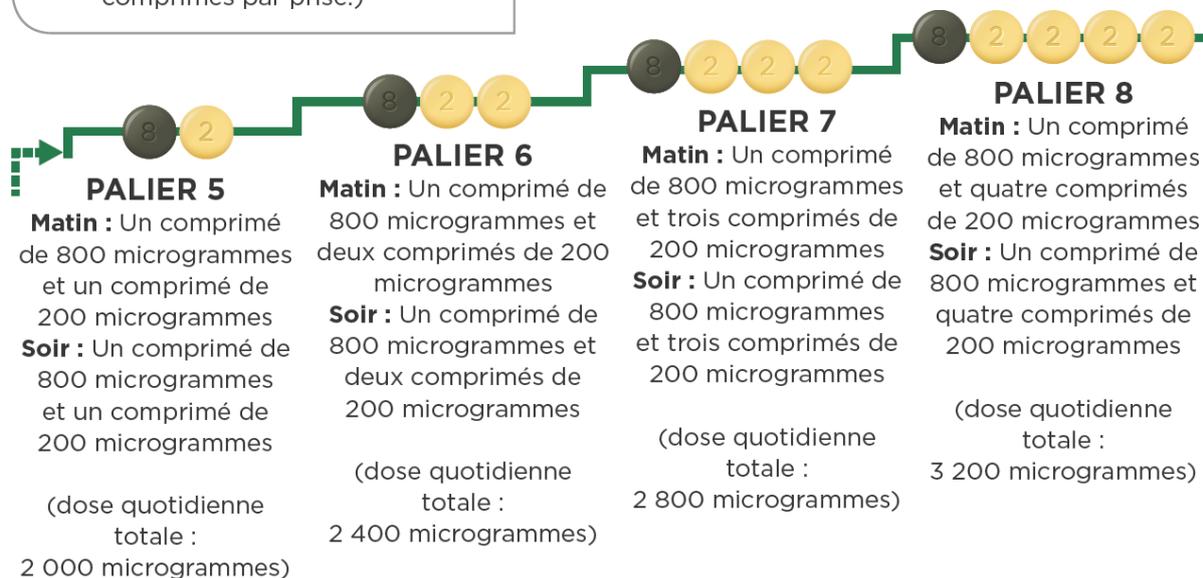
Si votre médecin vous indique que vous pouvez continuer à augmenter votre dose et passer au palier 5, cela peut être fait en prenant un comprimé vert de 800 microgrammes et un comprimé jaune pâle de 200 microgrammes le matin et un comprimé vert de 800 microgrammes et un comprimé jaune pâle de 200 microgrammes le soir.

La dose maximale d'UPTRAVI est de 1 600 microgrammes le matin et 1 600 microgrammes le soir. Cependant, tous les patients n'atteignent pas cette dose parce que des patients différents peuvent avoir besoin de doses différentes.

Le diagramme ci-après montre le nombre de comprimés à prendre **chaque matin et chaque soir** à chaque palier à partir du palier 5.

 Comprimé de **200 microgrammes**  
 Comprimé de **800 microgrammes**  
 (À prendre pour les paliers 5 à 8 afin de réduire le nombre de comprimés par prise.)

## POSOLOGIE INDIVIDUELLE MAXIMALE TOLÉRÉE



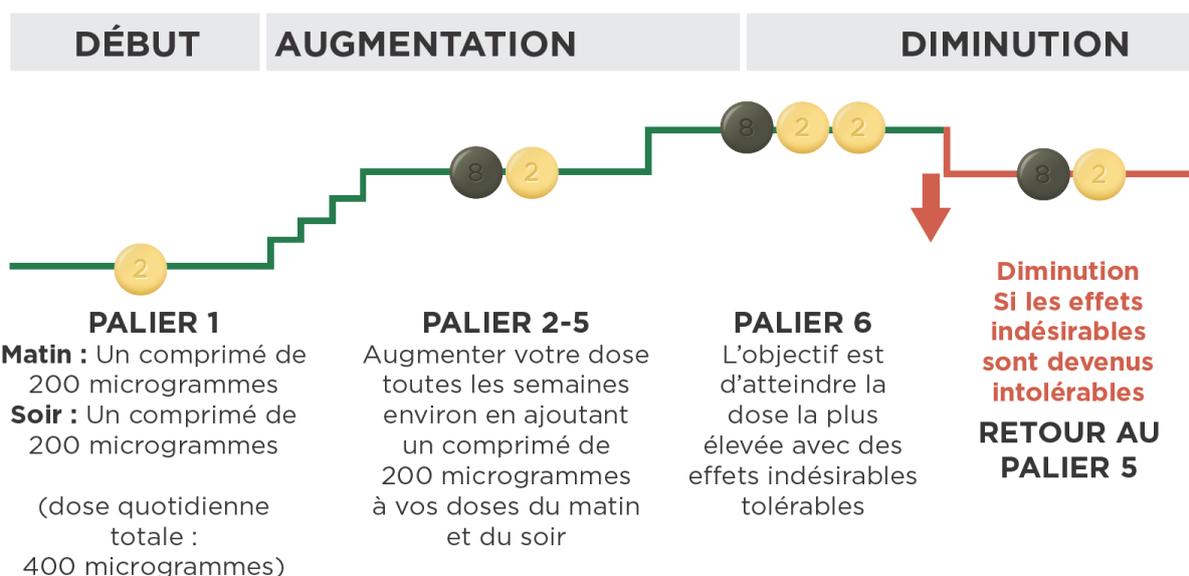
Vous recevrez le coffret "d'adaptation de la posologie" qui contient un guide d'adaptation de la posologie individuelle et une notice patient. Le guide d'adaptation de la posologie individuelle fournit des informations sur les modalités de cette adaptation et vous permet de suivre le nombre de comprimés que vous prenez chaque jour.

Pensez à inscrire le nombre de comprimés que vous prenez chaque jour dans votre calendrier destiné à cet effet. Chaque palier d'adaptation de la posologie dure environ une semaine. Si votre médecin vous indique que vous devez prolonger chaque palier plus longtemps qu'une semaine, des pages supplémentaires sont insérées dans le calendrier destiné à cet effet pour vous permettre de le mentionner. **Pensez à contacter le médecin qui suit votre maladie ou votre infirmière régulièrement pendant la durée d'adaptation de la posologie.**

### Diminuer la dose en cas d'effets indésirables

Pendant la période d'adaptation de la posologie, vous pouvez ressentir des effets indésirables comme des maux de tête, des diarrhées, des nausées, des vomissements, des douleurs de la mâchoire, des douleurs musculaires, des douleurs aux jambes, aux articulations, ou des rougeurs du visage (voir rubrique 4 "effets indésirables éventuels"). Si ces effets indésirables sont difficiles à tolérer, votre médecin vous indiquera les possibilités de les prendre en charge et/ou de les traiter. Il existe des traitements qui peuvent soulager les effets indésirables. Par exemple, les antidouleurs tel que le paracétamol peuvent aider à traiter les douleurs et les maux de tête.

Si les effets indésirables ne peuvent pas être traités ou qu'ils ne s'améliorent pas progressivement à la dose que vous prenez, votre médecin peut ajuster votre dose en enlevant un comprimé de 200 microgrammes jaune pâle à votre prise du matin et un comprimé de 200 microgrammes à votre prise du soir. Le diagramme suivant montre les paliers pour réduire la posologie à la dose inférieure. Suivez cette démarche uniquement si votre médecin vous le dit.



Si vous pouvez supporter vos effets indésirables après avoir réduit votre dose, votre médecin peut décider que vous devez rester à cette dose. Veuillez-vous reporter à la rubrique "dose d'entretien individuelle" ci-après pour plus d'information.

### Dose d'entretien

La dose la plus élevée que vous pouvez supporter pendant la période d'adaptation de la posologie va devenir votre dose d'entretien individuelle. Votre dose d'entretien individuelle est la dose que vous devez continuer à prendre régulièrement.

Votre médecin va vous prescrire un seul comprimé adapté à votre dose d'entretien individualisée. **Cela vous permet de prendre un comprimé le matin et le soir plutôt que plusieurs comprimés à chaque prise.**

Pour une description complète des comprimés d'UPTRAVI incluant les couleurs et le marquage, veuillez-vous reporter à la rubrique 6 de cette notice.

Avec le temps, votre médecin peut modifier votre dose d'entretien si besoin.

Si, quel que soit le moment, après avoir pris la même dose pendant un certain temps, vous ressentez des effets indésirables que vous ne pouvez plus supporter et que cela a un impact sur vos activités quotidiennes habituelles, contactez votre médecin car il est peut-être nécessaire de réduire votre dose quotidienne. Le médecin pourrait vous prescrire un comprimé unique de dosage plus faible. Pensez à vous débarrasser de vos comprimés non utilisés (voir rubrique 5).

### Prenez UPTRAVI une fois le matin et une fois le soir à environ 12 heures d'intervalle.

Prenez-le au cours d'un repas car cela peut améliorer la tolérance de votre traitement. Le pelliculage du comprimé confère une protection. Avalez le comprimé en entier avec un verre d'eau. Ne coupez pas, n'écrasez pas ou ne mâchez pas les comprimés.

### Si vous avez pris plus d'UPTRAVI que vous n'auriez dû

Si vous avez pris plus de comprimés que vous n'auriez dû, demandez conseil à votre médecin.

## **Si vous oubliez de prendre UPTRAVI**

Si vous oubliez de prendre UPTRAVI, prenez le/les comprimé(s) dès que vous vous en rendez compte puis continuez à prendre vos comprimés à l'heure habituelle.

Si le moment est proche de l'horaire de votre prochaine prise (moins de 6 heures), alors, ne prenez pas le/les comprimé(s) oublié(s) et continuez à prendre vos comprimés à l'heure habituelle.

Ne prenez pas une double dose pour compenser le/les comprimé(s) que vous avez oublié de prendre.

## **Si vous arrêtez de prendre UPTRAVI**

L'arrêt brutal de votre traitement par UPTRAVI peut entraîner une aggravation de vos symptômes. N'arrêtez pas de prendre UPTRAVI sans l'avis de votre médecin. Votre médecin pourrait vous demander de réduire la dose progressivement avant d'arrêter complètement.

Si, pour quelle que raison que ce soit, vous arrêtez de prendre UPTRAVI pendant plus de 3 jours consécutifs (si vous oubliez de prendre les doses de 3 matins et de 3 soirs, ou si vous oubliez 6 doses de suite ou plus), **contactez votre médecin immédiatement car votre dose peut avoir besoin d'être ajustée pour éviter les effets indésirables.**

Votre médecin pourrait reprendre le traitement à une dose plus basse et l'augmenter à nouveau progressivement jusqu'à la dose d'entretien que vous aviez précédemment.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre infirmier(ère).

## **4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?**

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Vous pouvez ressentir des effets indésirables non seulement pendant la période d'adaptation de la posologie, quand votre dose est augmentée, mais aussi plus tard, après avoir pris la même dose pendant un certain temps.

**Si vous ressentez l'un de ces effets indésirables : maux de tête, diarrhées, nausées, vomissements, douleurs de la mâchoire, douleurs musculaires, douleurs aux jambes, douleurs aux articulations ou des rougeurs du visage que vous ne pouvez pas supporter ou qui ne peuvent pas être traités, vous devez contacter votre médecin car la dose que vous prenez est peut-être trop forte pour vous et elle devrait peut-être être diminuée.**

**Effets indésirables très fréquents** (peuvent survenir chez plus d'une personne sur 10)

- Maux de tête
- "Flush" (rougeurs du visage)
- Nausées et vomissements
- Diarrhées
- Douleurs de la mâchoire, douleurs musculaires, douleurs articulaires, douleurs des jambes
- Rhinopharyngite (sensation de nez bouché)

**Effets indésirables fréquents** (peuvent survenir jusqu'à chez une personne sur 10)

- Anémie (taux bas de globules rouges dans le sang)
- Hyperthyroïdie (hyperactivité de la glande thyroïde)
- Diminution de l'appétit
- Perte de poids
- Hypotension (pression sanguine basse)
- Douleurs à l'estomac, y compris indigestion
- Douleurs

- Changement des résultats de certains tests sanguins y compris le nombre de globules rouges ou du bilan de fonctionnement de votre thyroïde
- Eruption cutanée, y compris urticaire, qui peut occasionner des sensations de brûlures ou de picotements et des rougeurs de la peau

**Effets indésirables peu fréquents** (peuvent survenir jusqu'à chez une personne sur 100)

- Augmentation du rythme cardiaque.

### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## **5. Comment conserver UPTRAVI**

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étui en carton et sur la plaquette thermoformée après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Aucune exigence particulière n'est requise pour la conservation de ce médicament.

Aucune exigence particulière pour l'élimination du produit.

## **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

### **Ce que contient UPTRAVI**

La substance active est le sélexipag.

Les comprimés pelliculés d'UPTRAVI 200 µg contiennent 200 microgrammes de sélexipag

Les comprimés pelliculés d'UPTRAVI 400 µg contiennent 400 microgrammes de sélexipag

Les comprimés pelliculés d'UPTRAVI 600 µg contiennent 600 microgrammes de sélexipag

Les comprimés pelliculés d'UPTRAVI 800 µg contiennent 800 microgrammes de sélexipag

Les comprimés pelliculés d'UPTRAVI 1 000 µg contiennent 1 000 microgrammes de sélexipag

Les comprimés pelliculés d'UPTRAVI 1 200 µg contiennent 1 200 microgrammes de sélexipag

Les comprimés pelliculés d'UPTRAVI 1 400 µg contiennent 1 400 microgrammes de sélexipag

Les comprimés pelliculés d'UPTRAVI 1 600 µg contiennent 1 600 microgrammes de sélexipag

Les autres composants sont :

#### Noyau du comprimé

Mannitol (E 421)

Amidon de maïs

Hydroxypropyl cellulose faiblement substituée

Hydroxypropyl cellulose

Stéarate de magnésium

#### Pelliculage

Hypromellose

Propylène glycol

Dioxyde de titane (E171)

Oxydes de fer (E 172)  
Cire de carnauba

UPTRAVI comprimés pelliculés 200 microgrammes contient : oxyde de fer jaune (E 172).

UPTRAVI comprimés pelliculés 400 microgrammes contient : oxyde de fer rouge (E 172).

UPTRAVI comprimés pelliculés 600 microgrammes contient : oxyde de fer rouge et oxyde de fer noir (E 172).

UPTRAVI comprimés pelliculés 800 microgrammes contient : oxyde de fer jaune et oxyde de fer noir (E 172).

UPTRAVI comprimés pelliculés 1 000 microgrammes contient : oxyde de fer rouge et oxyde de fer jaune (E 172).

UPTRAVI comprimés pelliculés 1 200 microgrammes contient : oxyde de fer noir et oxyde de fer rouge (E 172).

UPTRAVI comprimés pelliculés 1 400 microgrammes contient : oxyde de fer jaune (E 172).

UPTRAVI comprimés pelliculés 1 600 microgrammes contient : oxyde de fer noir, oxyde de fer rouge et oxyde de fer jaune (E 172).

### **Comment se présente UPTRAVI et contenu de l'emballage extérieur**

**Les comprimés d'UPTRAVI 200\_microgrammes** sont des comprimés pelliculés ronds, jaune pâle, avec "2" gravé sur une face.

**Les comprimés d'UPTRAVI 400\_microgrammes** sont des comprimés pelliculés ronds, rouges, avec "4" gravé sur une face.

**Les comprimés d'UPTRAVI 600\_microgrammes** sont des comprimés pelliculés ronds, violet clair, avec "6" gravé sur une face.

**Les comprimés d'UPTRAVI 800\_microgrammes** sont des comprimés pelliculés ronds, verts, avec "8" gravé sur une face.

**Les comprimés d'UPTRAVI 1 000\_microgrammes** sont des comprimés pelliculés ronds, orange, avec "10" gravé sur une face.

**Les comprimés d'UPTRAVI 1 200\_microgrammes** sont des comprimés pelliculés ronds, violet foncé, avec "12" gravé sur une face.

**Les comprimés d'UPTRAVI 1 400\_microgrammes** sont des comprimés pelliculés ronds, jaune foncé, avec "14" gravé sur une face.

**Les comprimés d'UPTRAVI 1 600\_microgrammes** sont des comprimés pelliculés ronds, marron, avec "16" gravé sur une face.

UPTRAVI 200\_microgrammes est disponible sous forme de comprimés pelliculés sous plaquettes thermoformées et est conditionné par boîtes de 10 ou 60 et 60 ou 140 comprimés pelliculés (coffrets "d'adaptation de la posologie").

UPTRAVI 400\_microgrammes, 600\_microgrammes, 800\_microgrammes, 1 000\_microgrammes, 1 200\_microgrammes, 1 400\_microgrammes et 1 600\_microgrammes sont disponibles sous forme de comprimés pelliculés sous plaquettes thermoformées et sont conditionnés par boîte de 60 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être mises à disposition.

**Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant**

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

**Fabricant**

Janssen Pharmaceutica NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgique

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

**België/Belgique/Belgien**

Janssen-Cilag NV  
Tél/Tel: +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

**Lietuva**

UAB "JOHNSON & JOHNSON"  
Tél: +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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Janssen Sciences Ireland UC  
Tel: +353 1 800 709 1222

**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

**Portugal**

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

**România**

Johnson & Johnson România SRL  
Tel: +40 21 207 180

**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

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

# GUIDE D'ADAPTATION DE LA POSOLOGIE- COFFRET "ADAPTATION DE LA POSOLOGIE"

## Page 1

UPTRAVI comprimés pelliculés  
Sélexipag

Guide d'adaptation de la posologie

Début de traitement avec UPTRAVI

Merci de lire la notice patient jointe avant de commencer le traitement.  
Informez votre médecin si vous présentez des effets secondaires, car votre médecin pourrait vous recommander de modifier la dose de votre traitement par UPTRAVI. Informez votre médecin si vous prenez d'autres médicaments, car votre médecin pourrait vous recommander de prendre UPTRAVI seulement une fois par jour.

## Page 2

### Contenu :

Comment prendre UPTRAVI ?	4
Comment faire pour augmenter la dose ?	6
Quelles sont les étapes ?	8
Quand diminuer la dose ?	10
La diminution de la dose	12

## Page 3

Quand vous atteignez votre dose d'entretien individualisée	14
Si vous oubliez de prendre UPTRAVI	16
Si vous arrêtez de prendre UPTRAVI	17
Carnet de suivi d'adaptation de la posologie	18

## Page 4

### Comment prendre UPTRAVI ?

UPTRAVI est un médicament qui doit être pris chaque matin et chaque soir pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire, aussi appelée HTAP.

La dose initiale d'UPTRAVI est de 200 microgrammes ( $\mu\text{g}$ ) **1 fois le matin et 1 fois le soir.**

La première prise d'UPTRAVI doit être prise le soir.

Vous devez prendre chaque dose d'UPTRAVI avec un verre d'eau, de préférence au cours d'un repas.

## Page 5

### Il y a deux périodes dans le traitement avec UPTRAVI :

#### La période d'adaptation de la posologie

Dans les premières semaines, vous allez établir avec votre médecin la dose d'UPTRAVI qui vous convient. Votre médecin pourrait avoir à augmenter les doses à partir de la dose initiale d'UPTRAVI. Votre médecin pourrait avoir à diminuer les doses. Ce processus est appelé adaptation de la posologie. Cela permet à votre corps de s'habituer progressivement au médicament.

#### La période d'entretien

Une fois que votre médecin a trouvé la dose qui vous convient, cette dose sera la dose que vous prendrez régulièrement.  
Elle est appelée la dose d'entretien.

### Comment faire pour augmenter la dose ?

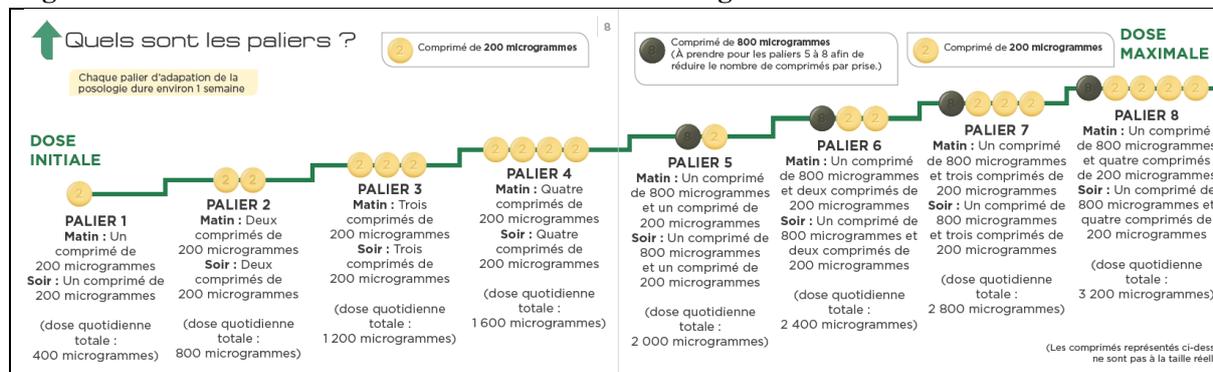
Vous allez commencer le traitement à la dose de 200 µg le matin et le soir et après en avoir parlé avec votre médecin ou votre pharmacien ou votre infirmier(ère), vous allez augmenter au palier suivant.

L'augmentation de la dose doit être faite lors de la prise du soir. Chaque palier dure habituellement environ 1 semaine. Cela peut prendre plusieurs semaines pour trouver la dose qui vous correspond.

**L'objectif est d'atteindre la dose la mieux adaptée pour vous traiter.**

Cette dose est appelée votre dose d'entretien individuelle.

Chaque patient atteint d'HTAP est différent. **Tout le monde ne va pas atteindre la même dose d'entretien.** Certains patients peuvent avoir une dose d'entretien de 200 µg matin et soir, alors que d'autres patients vont atteindre la dose maximale de 1 600 µg matin et soir. D'autres patients, encore, pourront atteindre une dose intermédiaire. Ce qui est important c'est que vous atteigniez la dose qui vous convient et qui est la mieux adaptée à votre cas.



### ↓ Quand réduire la dose ?

Comme avec tous les médicaments, vous pouvez avoir des effets indésirables avec UPTRAVI pendant l'augmentation de dose.

**Parlez-en avec votre médecin ou votre pharmacien ou votre infirmier(ère) si vous présentez des effets indésirables. Il y a des médicaments disponibles qui pourraient vous soulager.**

Les effets indésirables les plus fréquents (qui peuvent survenir chez plus d'1 personne sur 10) que vous pouvez présenter avec UPTRAVI sont :

- Maux de tête • diarrhées • nausées • vomissements • douleurs de la mâchoire • douleurs musculaires • douleurs des jambes • douleurs articulaires • "Flush" rougeurs du visage.

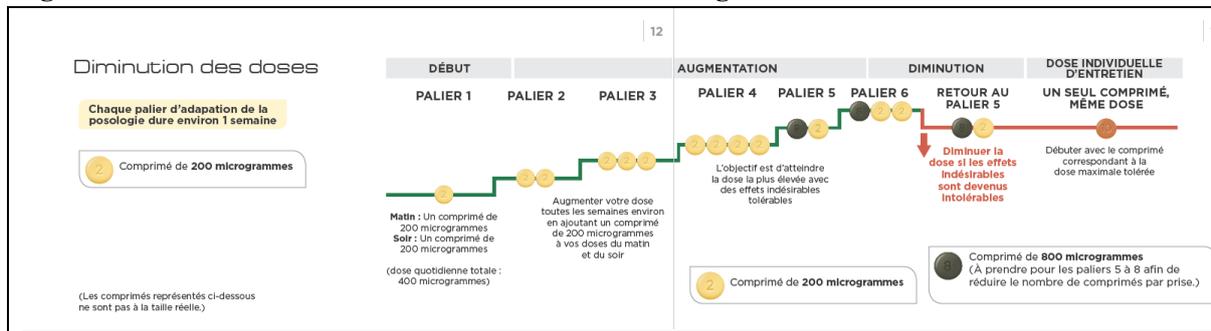
Si vous ne pouvez pas supporter ces effets indésirables même après leur prise en charge par votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier(ère) pour essayer de les soulager, il/elle pourrait vous recommander de diminuer votre dose d'un palier.

**Si votre médecin ou à votre infirmier(ère) vous dit de diminuer votre dose d'un palier, vous devez prendre un comprimé de 200 µg de moins le matin et un comprimé de 200 µg de moins le soir.**

Vous ne devez diminuer la dose qu'après en avoir parlé avec votre médecin ou votre infirmier(ère) en charge de votre HTAP. Cette étape de diminution de dose va vous aider à trouver la dose qui vous correspond, appelée dose d'entretien individuelle.

Pour une liste complète des effets indésirables et pour des informations complémentaires, se référer à la notice.

## Page 12



## Page 14

### Quand vous atteignez votre dose d'entretien individualisée

La dose la plus élevée que vous pouvez supporter pendant la période d'adaptation posologique va devenir  **votre dose d'entretien individuelle**. Votre dose d'entretien individuelle est la dose que vous devez continuer à prendre quotidiennement. Votre médecin peut vous prescrire la dose équivalente en un  **seul comprimé** pour votre dose d'entretien.  **Cela vous permet de prendre juste un seul comprimé le matin et un seul le soir, plutôt que plusieurs comprimés à chaque prise.**

## Page 15

Par exemple, si la dose maximale que vous tolérez pendant la période d'adaptation posologique est de 1 200 µg le matin et de 1 200 µg le soir :



**Avec le temps, votre médecin peut être amené à ajuster votre dose d'entretien si besoin.**

## Page 16

### Si vous oubliez de prendre UPTRAVI

Si vous oubliez une dose, prenez le(s) comprimé(s) dès que vous vous en rendez compte, puis continuez à prendre vos comprimés à l'heure habituelle. Si vous vous en apercevez moins de 6 heures avant l'horaire de la prise suivante, alors, ne prenez pas le(s) comprimé(s) oublié(s) et continuez à prendre vos comprimés à l'horaire habituel.  **Ne prenez pas de dose double pour compenser le(s) comprimé(s) que vous avez oublié(s) de prendre.**

## Page 17

### Si vous arrêtez de prendre UPTRAVI

N'arrêtez pas de prendre UPTRAVI sauf si votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier(ère) vous le demande. Si, pour quelque raison que ce soit, vous arrêtez de prendre UPTRAVI pendant plus de 3 jours consécutifs (soit 6 prises consécutives),  **contactez immédiatement votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier(ère) qui vous suit pour votre HTAP car votre traitement peut avoir besoin d'être adapté pour éviter les effets indésirables.**

Votre médecin ou votre infirmière pourrait reprendre le traitement à une dose plus basse et l'augmenter à nouveau progressivement jusqu'à la dose d'entretien que vous aviez précédemment.

<p><b>Carnet de suivi de l'adaptation de la posologie</b></p> <p><b>Merci de lire attentivement les instructions de la notice</b></p> <p>Les pages des semainiers ci-après vont vous aider à noter le nombre de comprimés que vous prenez le matin et le soir pendant l'adaptation de la posologie.</p> <p>Servez-vous en pour écrire le nombre de comprimés que vous prenez le matin et le soir.</p> <p>Chaque palier dure environ une semaine, à moins que votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier(ère) vous demande de faire autrement. Si vos paliers d'adaptation de la posologie durent plus d'une semaine, il y a des pages de semainiers supplémentaires pour la suivre.</p> <p> Utilisez les pages 20 à 27 pour suivre les premières semaines de traitement, lorsque vous utilisez uniquement les comprimés de 200 µg (paliers 1 à 4).</p> <p> Si votre médecin vous prescrit des comprimés de 200 µg et de 800 µg, utilisez les pages 30 à 37 (paliers 5 à 8).</p>	<p><b>Pensez à communiquer régulièrement avec votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier(ère) qui vous suit pour votre HTAP.</b></p> <p>Écrivez les instructions de votre médecin ou de votre infirmier(ère) :</p> <p>Numéro de téléphone et email de votre médecin :</p> <p>Numéro de téléphone de la pharmacie :</p> <p>Notes :</p>
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

<p>SEMAINE N° 1</p> <p>Noter chaque jour le nombre de comprimés pris le matin et le soir. J'ai parlé avec mon médecin ou mon infirmier/ère le JJ/MM/AA.</p> <p>Date: _____</p> <table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <tr> <td style="background-color: #ffffcc;">Matin</td> <td style="background-color: #ffffcc;">200 microgrammes</td> <td style="background-color: #ffffcc;">0</td> <td style="background-color: #ffffcc;">#</td> </tr> <tr> <td style="background-color: #d3d3d3;">Soir</td> <td style="background-color: #d3d3d3;">200 microgrammes</td> <td style="background-color: #d3d3d3;">#</td> </tr> </table> <p>La première prise d'Upravi doit avoir lieu le soir</p>	Matin	200 microgrammes	0	#	#	#	#	#	#	#	Soir	200 microgrammes	#	#	#	#	#	#	#	#	<p>SEMAINE N° 20</p> <p>Noter le numéro de la semaine de traitement en haut à gauche. Chaque jour, noter le nombre de comprimés pris le matin et le soir dans les cases ci-dessous. J'ai parlé avec mon médecin ou mon infirmier/ère le JJ/MM/AA.</p> <p>Date: _____</p> <table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <tr> <td style="background-color: #ffffcc;">Matin</td> <td style="background-color: #ffffcc;">200 microgrammes</td> <td style="background-color: #ffffcc;">#</td> </tr> <tr> <td style="background-color: #d3d3d3;">Soir</td> <td style="background-color: #d3d3d3;">200 microgrammes</td> <td style="background-color: #d3d3d3;">#</td> </tr> </table> <p>En cas d'augmentation de la dose, la première prise d'Upravi doit avoir lieu le so</p>	Matin	200 microgrammes	#	#	#	#	#	#	#	#	Soir	200 microgrammes	#	#	#	#	#	#	#	#
Matin	200 microgrammes	0	#	#	#	#	#	#	#																																
Soir	200 microgrammes	#	#	#	#	#	#	#	#																																
Matin	200 microgrammes	#	#	#	#	#	#	#	#																																
Soir	200 microgrammes	#	#	#	#	#	#	#	#																																

<p>SEMAINE N° 22</p> <p>Noter le numéro de la semaine de traitement en haut à gauche. Chaque jour, noter le nombre de comprimés pris le matin et le soir dans les cases ci-dessous. J'ai parlé avec mon médecin ou mon infirmier/ère le JJ/MM/AA.</p> <p>Date: _____</p> <table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <tr> <td style="background-color: #ffffcc;">Matin</td> <td style="background-color: #ffffcc;">200 microgrammes</td> <td style="background-color: #ffffcc;">#</td> </tr> <tr> <td style="background-color: #d3d3d3;">Soir</td> <td style="background-color: #d3d3d3;">200 microgrammes</td> <td style="background-color: #d3d3d3;">#</td> </tr> </table>	Matin	200 microgrammes	#	#	#	#	#	#	#	#	Soir	200 microgrammes	#	#	#	#	#	#	#	#	<p>SEMAINE N° 23</p> <p>Noter le numéro de la semaine de traitement en haut à gauche. Chaque jour, noter le nombre de comprimés pris le matin et le soir dans les cases ci-dessous. J'ai parlé avec mon médecin ou mon infirmier/ère le JJ/MM/AA.</p> <p>Date: _____</p> <table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <tr> <td style="background-color: #ffffcc;">Matin</td> <td style="background-color: #ffffcc;">200 microgrammes</td> <td style="background-color: #ffffcc;">#</td> </tr> <tr> <td style="background-color: #d3d3d3;">Soir</td> <td style="background-color: #d3d3d3;">200 microgrammes</td> <td style="background-color: #d3d3d3;">#</td> </tr> </table> <p>Passer à la page 28 si votre médecin prescrit des comprimés de 800 microgramm</p>	Matin	200 microgrammes	#	#	#	#	#	#	#	#	Soir	200 microgrammes	#	#	#	#	#	#	#	#
Matin	200 microgrammes	#	#	#	#	#	#	#	#																																
Soir	200 microgrammes	#	#	#	#	#	#	#	#																																
Matin	200 microgrammes	#	#	#	#	#	#	#	#																																
Soir	200 microgrammes	#	#	#	#	#	#	#	#																																

### Page 24

SEMAINE N° #	Noter le numéro de la semaine de traitement en haut à gauche. Chaque jour, noter le nombre de comprimés pris le matin et le soir dans les cases ci-dessous. J'ai parlé avec mon médecin ou mon infirmier/ère le JJ/MM/AA	24
Date:		
Matin	200 microgrammes # # # # # # # #	
Soir	200 microgrammes # # # # # # # #	
Passer à la page 28 si votre médecin prescrit des comprimés de 800 microgrammes		

### Page 25

SEMAINE N° #	Noter le numéro de la semaine de traitement en haut à gauche. Chaque jour, noter le nombre de comprimés pris le matin et le soir dans les cases ci-dessous. J'ai parlé avec mon médecin ou mon infirmier/ère le JJ/MM/AA	25
Date:		
Matin	200 microgrammes # # # # # # # #	
Soir	200 microgrammes # # # # # # # #	
Passer à la page 28 si votre médecin prescrit des comprimés de 800 microgrammes		

### Page 26

SEMAINE N° #	Noter le numéro de la semaine de traitement en haut à gauche. Chaque jour, noter le nombre de comprimés pris le matin et le soir dans les cases ci-dessous. J'ai parlé avec mon médecin ou mon infirmier/ère le JJ/MM/AA	26
Date:		
Matin	200 microgrammes # # # # # # # #	
Soir	200 microgrammes # # # # # # # #	
Passer à la page 28 si votre médecin prescrit des comprimés de 800 microgrammes		

### Page 27

SEMAINE N° #	Noter le numéro de la semaine de traitement en haut à gauche. Chaque jour, noter le nombre de comprimés pris le matin et le soir dans les cases ci-dessous. J'ai parlé avec mon médecin ou mon infirmier/ère le JJ/MM/AA	27
Date:		
Matin	200 microgrammes # # # # # # # #	
Soir	200 microgrammes # # # # # # # #	
Passer à la page 28 si votre médecin prescrit des comprimés de 800 microgrammes		

### Page 28

Utilisez les pages suivantes de semainiers si votre médecin vous prescrit des comprimés de 800 µg en plus de vos comprimés de 200 µg.

Sur les pages du semainier, notez que vous avez pris **un** comprimé de 800 µg chaque jour le matin et le soir avec le nombre de comprimés de 200 µg qui vous a été prescrit.



### Page 29

**Pensez à communiquer régulièrement avec votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier(ère) qui vous suit pour votre HTAP.**

Écrivez les instructions de votre médecin ou de votre infirmier(ère) :

Numéro de téléphone et email de votre médecin :

Numéro de téléphone de la pharmacie :

Notes :

### Page 30

SEMAINE N° #	Noter le numéro de la semaine de traitement en haut à gauche. Chaque jour, noter le nombre de comprimés pris le matin et le soir dans les cases ci-dessous. J'ai parlé avec mon médecin ou mon infirmier/ère le JJ/MM/AA	30
Date:		
Matin	200 microgrammes 800 microgrammes # # # # # # # # 1 1 1 1 1 1 1 1	
Soir	200 microgrammes 800 microgrammes # # # # # # # # 1 1 1 1 1 1 1 1	

### Page 31

SEMAINE N° #	Noter le numéro de la semaine de traitement en haut à gauche. Chaque jour, noter le nombre de comprimés pris le matin et le soir dans les cases ci-dessous. J'ai parlé avec mon médecin ou mon infirmier/ère le JJ/MM/AA	31
Date:		
Matin	200 microgrammes 800 microgrammes # # # # # # # # 1 1 1 1 1 1 1 1	
Soir	200 microgrammes 800 microgrammes # # # # # # # # 1 1 1 1 1 1 1 1	

**Page 32**

SEMAINE N° #	Noter le numéro de la semaine de traitement en haut à gauche. Chaque jour, noter le nombre de comprimés pris le matin et le soir dans les cases ci-dessous. J'ai parlé avec mon médecin ou mon infirmier/ère le JJ/MM/AA	32
Date:		
<b>Matin</b> 200 microgrammes 800 microgrammes	# # # # # # # # 1 1 1 1 1 1 1 1	
<b>Soir</b> 200 microgrammes 800 microgrammes	# # # # # # # # 1 1 1 1 1 1 1 1	

**Page 33**

SEMAINE N° #	Noter le numéro de la semaine de traitement en haut à gauche. Chaque jour, noter le nombre de comprimés pris le matin et le soir dans les cases ci-dessous. J'ai parlé avec mon médecin ou mon infirmier/ère le JJ/MM/AA	
Date:		
<b>Matin</b> 200 microgrammes 800 microgrammes	# # # # # # # # 1 1 1 1 1 1 1 1	
<b>Soir</b> 200 microgrammes 800 microgrammes	# # # # # # # # 1 1 1 1 1 1 1 1	

**Page 34**

SEMAINE N° #	Noter le numéro de la semaine de traitement en haut à gauche. Chaque jour, noter le nombre de comprimés pris le matin et le soir dans les cases ci-dessous. J'ai parlé avec mon médecin ou mon infirmier/ère le JJ/MM/AA	34
Date:		
<b>Matin</b> 200 microgrammes 800 microgrammes	# # # # # # # # 1 1 1 1 1 1 1 1	
<b>Soir</b> 200 microgrammes 800 microgrammes	# # # # # # # # 1 1 1 1 1 1 1 1	

**Page 35**

SEMAINE N° #	Noter le numéro de la semaine de traitement en haut à gauche. Chaque jour, noter le nombre de comprimés pris le matin et le soir dans les cases ci-dessous. J'ai parlé avec mon médecin ou mon infirmier/ère le JJ/MM/AA	
Date:		
<b>Matin</b> 200 microgrammes 800 microgrammes	# # # # # # # # 1 1 1 1 1 1 1 1	
<b>Soir</b> 200 microgrammes 800 microgrammes	# # # # # # # # 1 1 1 1 1 1 1 1	

**Page 36**

SEMAINE N° #	Noter le numéro de la semaine de traitement en haut à gauche. Chaque jour, noter le nombre de comprimés pris le matin et le soir dans les cases ci-dessous. J'ai parlé avec mon médecin ou mon infirmier/ère le JJ/MM/AA	36
Date:		
<b>Matin</b> 200 microgrammes 800 microgrammes	# # # # # # # # 1 1 1 1 1 1 1 1	
<b>Soir</b> 200 microgrammes 800 microgrammes	# # # # # # # # 1 1 1 1 1 1 1 1	

**Page 37**

SEMAINE N° #	Noter le numéro de la semaine de traitement en haut à gauche. Chaque jour, noter le nombre de comprimés pris le matin et le soir dans les cases ci-dessous. J'ai parlé avec mon médecin ou mon infirmier/ère le JJ/MM/AA	
Date:		
<b>Matin</b> 200 microgrammes 800 microgrammes	# # # # # # # # 1 1 1 1 1 1 1 1	
<b>Soir</b> 200 microgrammes 800 microgrammes	# # # # # # # # 1 1 1 1 1 1 1 1	

**Page 38**

Notes

**Page 39**

**Page 40**