RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

UPTRAVI 100 microgrammes comprimés pelliculés
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

UPTRAVI 100 microgrammes comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 100 microgrammes de sélexipag.

UPTRAVI 200 microgrammes comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 200 microgrammes de sélexipag.

UPTRAVI 400 microgrammes comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 400 microgrammes de sélexipag.

UPTRAVI 600 microgrammes comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 600 microgrammes de sélexipag.

UPTRAVI 800 microgrammes comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 800 microgrammes de sélexipag.

UPTRAVI 1 000 microgrammes comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 1 000 microgrammes de sélexipag.

UPTRAVI 1 200 microgrammes comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 1 200 microgrammes de sélexipag.

UPTRAVI 1 400 microgrammes comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 1 400 microgrammes de sélexipag.

UPTRAVI 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 100 microgrammes comprimés pelliculés

Comprimés pelliculés, ronds, jaune pâle, de 3,0 mm de diamètre, sur lesquels est gravé “1”sur une face.

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 phosphodiestérase 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 héritables, 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 (µg) 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 en cas d'administration concomitante d'inhibiteurs modérés du CYP2C8
En cas d'administration concomitante avec des inhibiteurs modérés du CYP2C8 (par exemple clopidogrel, déférasirox et tériflunomide), la dose journalière totale d'UPTRAVI doit être réduite de moitié, en administrant une demi-dose deux fois par jour. Alternativement, la dose quotidienne réduite de moitié peut être administrée en une seule prise par jour chez les patients déjà bien contrôlés par une administration en une seule prise quotidienne ou chez ceux pour qui il n'existe pas de dosage adapté permettant l'administration d'une demi-dose répartie en 2 prises 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. Si l'administration d'un inhibiteur modéré du CYP2C8 est

arretée, la dose journalière totale d'UPTRAVI doit être augmentée, le cas échéant. La dose maximale de 1 600 microgrammes deux fois par jour ne doit pas être dépassée (voir rubrique 4.5).

Populations particulières

Patients âgés (≥ 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 insuffisants 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 présentant une insuffisance hépatique modérée (classe B de la classification Child-Pugh), la dose initiale du traitement doit être de 100 microgrammes deux fois par jour et augmentée toutes les semaines par paliers de 100 microgrammes deux fois par jour jusqu'à l'apparition d'une réaction indésirable en relation avec le mécanisme d'action d'UPTRAVI, non tolérés ou ne régressant pas avec un traitement symptomatique. Chez ces patients, la dose maximale est de 800 microgrammes administrés deux fois par jour. Alternativement, la dose quotidienne réduite de moitié peut être administrée en une seule prise par jour chez les patients déjà bien contrôlés par une administration en une seule prise quotidienne ou chez ceux pour qui il n'existe pas de dosage adapté permettant l'administration d'une demi-dose répartie en 2 prises par jour. . 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 m²); 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 pelliculés doivent être avalés avec de l'eau. Les comprimés ne doivent ni être coupés, ni écrasés car le pelliculage du comprimé protège la substance active de la lumière.

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 (≥ 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

En l'absence de données cliniques avec le sélexipag chez les patients insuffisant hépatique sévère (classe C de la classification Child-Pugh), le traitement ne doit pas être utilisé chez ces patients. L'exposition au sélexipag et à son métabolite actif est augmentée chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (classe B de la classification Child-Pugh ; voir rubrique 5.2). Chez ces patients la dose journalière totale d'UPTRAVI doit être réduite (voir rubrique 4.2).

Insuffisance rénale

Des précautions sont recommandées pendant la période d'adaptation de la posologie chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (DFGe < 30 mL/min/1,73 m²). Il n'y a pas d'expérience clinique avec UPTRAVI chez les patients dialysés. En conséquence, UPTRAVI n'est 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 systémique 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 dose journalière totale d'UPTRAVI doit être diminuée en réduisant chaque dose de moitié en cas d'administration concomitante avec des inhibiteurs modérés du CYP2C8 (par. exemple clopidogrel, déférasirox, tériflunomide.)

Alternativement, la dose quotidienne réduite de moitié peut être administrée en une seule prise par jour disponibles. chez ceux pour qui il n'existe pas de dosage adapté permettant l'administration d'une demi-dose répartie en 2 prises par jour. Si l'administration d'un inhibiteur du CYP2C8 est arrêtée, la dose journalière totale d'UPTRAVI sera augmentée le cas échéant. La dose maximale de 1 600 microgrammes deux fois par jour ne doit pas être dépassée (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 UGTA3 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 entrainé 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 entrainé 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 (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000).

Classe de Systèmes d'Organes	**Très fréquent**	**Fréquent**	**Peu fréquent**
Troubles hématologiques et du système lymphatique		Anémie* Diminution du taux d'hémoglobine*	

Troubles endocriniens		Hyperthyroïdie* Diminution de la thyréostimuline (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 musculosquelettiques 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 entrainant 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 entrainant 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 thyréostimuline (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 :
Belgique
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
www.afmps.be
Division Vigilance
Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be
E-mail : adr@fagg-afmps.be
Luxembourg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

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 (EP_1 - EP_4, DP, FP et TP). La sélectivité envers EP_1, EP_3, 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 EP_2, EP_4 et DP_1 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 entrainé d'effet sur la repolarisation cardiaque (intervalle QTc) ni sur la conduction (intervalle PR et QRS) et a entrainé 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 phosphodiestérase 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/m² (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 atrioseptostomie, ou l'instauration d'un prostanoïde 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 (⩾ 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 (⩾ 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 ⩾ 65 ans et 1,1% de ⩾ 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 1200 et 1 600 microgrammes.

Le traitement par le sélexipag 200 - 1 600 microgrammes deux fois par jour a entrainé 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

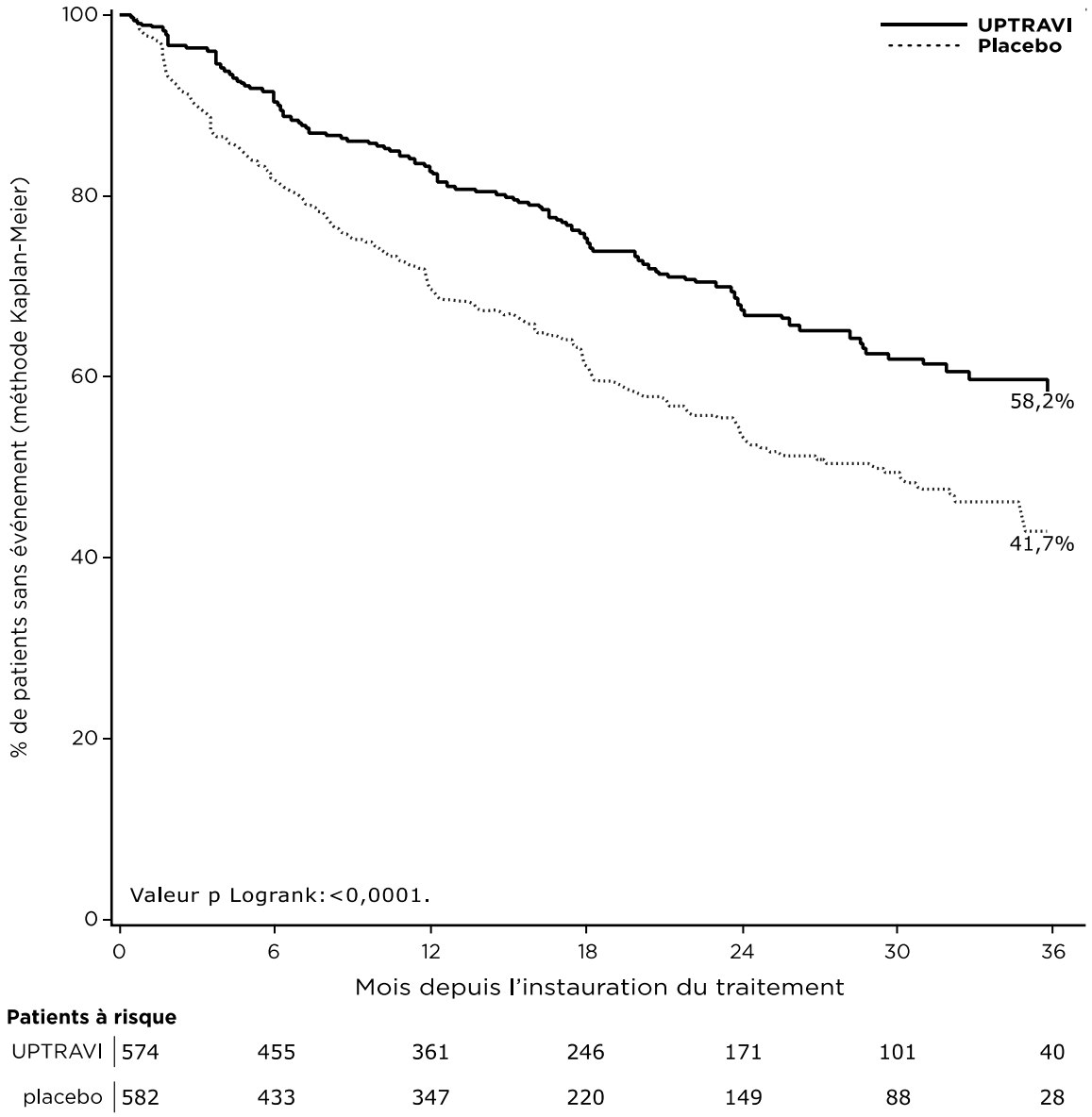

Tableau 1 : Résumé des évènements de morbi-mortalité

Critères de jugement et statistiques	Patients avec un évènement		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***
Evènement de morbi-mortalité [a]	58,3%	41,8%	16,5%	40% (22% ; 54%)	0,60 (0,46 ; 0,78)	< 0,0001
Hospitalisation liée à l'HTAP [b] n (%)	109 (18,7%)	78 (13,6%)	5,1%	33% (2% ; 54%)	0,67 (0,46 ; 0,98)	0,04

Progression de la maladie [b] n (%)	100 (17,2%)	38 (6,6%)	10,6%	64% (41% ; 78%)	0,36 (0,22 ; 0,59)	< 0,0001
Instauration d'un prostanoïde IV/SC ou oxygénothérapie [b, c] n (%)	15 (2,6%)	11 (1,9%)	0,7%	32% (-90% ; 76%)	0,68 (0,24 ; 1,90)	0,53
Décès jusqu'à 7 jours après la fin du traitement en double aveugle [d] n (%)	37 (6,4%)	46 (8,0%)	- 1,7%	- 17% (- 107% ; 34%)	1,17 (0,66 ; 2,07)	0,77
Décès jusqu'à la fin de l'étude [d] n (%)	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 x (1 - 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 atrioseptostomie » (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 entrainé 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 dans 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 évènements 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.

Elimination

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 mL/min/1,73 m²).

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 entrainé 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 observée 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 spécifiques 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 EP_4 chez le chien. Les récepteurs EP_4 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 entrainé 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 rétiniennes 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 entrainant 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 entrainant 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 100 microgrammes, comprimés pelliculés
Hypromellose (E464)
Propylène glycol (E1520)
Dioxyde de titane (E171)
Oxyde de fer jaune (E172)

Oxyde de fer noir (E172)
Cire de carnauba
Talc

UPTRAVI 200 microgrammes, comprimés pelliculés
Hypromellose (E464)
Propylène glycol (E1520)
Dioxyde de titane (E171)
Oxyde de fer jaune (E172)
Cire de carnauba

UPTRAVI 400 microgrammes, comprimés pelliculés
Hypromellose (E464)
Propylène glycol (E1520)
Dioxyde de titane (E171)
Oxyde de fer rouge (E172)
Cire de carnauba

UPTRAVI 600 microgrammes, comprimés pelliculés
Hypromellose (E464)
Propylène glycol (E1520)
Dioxyde de titane (E171)
Oxyde de fer rouge (E172)
Oxyde de fer noir (E172)
Cire de carnauba

UPTRAVI 800 microgrammes, comprimés pelliculés
Hypromellose (E464)
Propylène glycol (E1520)
Dioxyde de titane (E171)
Oxyde de fer jaune (E172)
Oxyde de fer noir (E172)
Cire de carnauba

UPTRAVI 1 000 microgrammes, comprimés pelliculés
Hypromellose (E464)
Propylène glycol (E1520)
Dioxyde de titane (E171)
Oxyde de fer rouge (E172)
Oxyde de fer jaune (E172)
Cire de carnauba

UPTRAVI 1 200 microgrammes, comprimés pelliculés
Hypromellose (E464)
Propylène glycol (E1520)
Dioxyde de titane (E171)
Oxyde de fer noir (E172)
Oxyde de fer rouge (E172)
Cire de carnauba

UPTRAVI 1 400 microgrammes, comprimés pelliculés
Hypromellose (E464)
Propylène glycol (E1520)
Dioxyde de titane (E171)
Oxyde de fer jaune (E172)

Cire de carnauba

UPTRAVI 1 600 microgrammes, comprimés pelliculés
Hypromellose (E464)
Propylène glycol (E1520)
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

Plaquette : 4 ans
Flacon : 18 mois.

6.4 Précautions particulières de conservation

Aucune exigence particulière pour la conservation de ce médicament.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

UPTRAVI 100 microgrammes comprimés pelliculés

Flacon en polyéthylène haute-densité (PEHD) muni d'un bouchon de sécurité enfant « quart de tour », contenant une gélule de dessiccant d'1 g de silice dans le bouchon, et un revêtement thermoscellé.

Étuis en carton de 60 comprimés pelliculés (flacon).
Étuis en carton de 140 comprimés pelliculés (coffret d'adaptation à la posologie, flacon)

UPTRAVI 200 microgrammes comprimés pelliculés

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.

Étuis en carton de 10 ou 60 comprimés pelliculés (1 ou 6 plaquettes)
Étuis en carton de 60 ou 140 comprimés pelliculés (coffret d'adaptation à la posologie, 6 ou 14 plaquettes)

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

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.

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

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

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

27/03/2024

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