

RAPPORT D'EXPERTISE v3 – 06/12/2017

X Suivi National

**UPTRAVI® (sélexipag)
200 µg, 400 µg, 600 µg, 800 µg, 1000 µg, 1200 µg, 1400 µg, 1600 µg
Comprimés pelliculés DCI**

ACTELION Pharmaceuticals France

Envoyé au Pôle de Pharmacovigilance de l'ANSM le 26/09/2017

Présenté en Comité technique de pharmacovigilance le 12/12/2017

Date d'ouverture du Suivi national	01/04/2017
CRPV rapporteur	LIMOGES
Nom de l'expert rapporteur	
Autre(s) participant(s) du CRPV rapporteur- (nom et fonction dans le CRPV)	
CRPV Relecteur	NANCY
Nom de l'expert relecteur	
Nom du ou des laboratoires/Date d'envoi au(x) laboratoire(s)	ACTELION Pharmaceuticals France
Date(s) de la dernière présentation en CTPV	

TABLE DES MATIERES

1-	Introduction	4
2-	Généralités sur UPTRAVI® (séléxipag)	5
2.1	Généralités sur l'HTAP et sa prise en charge médicamenteuse	5
2.2	Données de pharmacodynamie	6
2.3	Données pharmacocinétiques	7
2.4	Indication et posologie.....	8
2.5	Contre-Indications	9
2.6	Interactions médicamenteuses :	9
2.7	Aspects réglementaires	9
2.8	Avis de la HAS	10
3-	Contexte et objectifs.....	10
4-	Méthodes	11
4.1	Données du laboratoire (fournies et utilisées)	11
4.2	Méthodologie de recherche dans la BNPV	11
4.3	Méthodologie de recherche bibliographique	12
4.4	Détection automatisée de signaux (DAS).....	12
5-	Résultats	12
5.1	Chiffres de vente-Données d'exposition en France.....	12
5.2	Données en France sur la période du 01/04/2017 au 31/07/2017.....	12
5.3	Données au niveau mondial.....	17
6-	Discussion des résultats	20
7-	Conclusions et propositions du CRPV	22
	Références bibliographiques	23
	Annexe 1 : tableau récapitulatif des cas de décès	25
	Annexe 2 - Résumé des caractéristiques du produit.....	28

ABREVIATIONS

AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ARE	Antagoniste des récepteurs de l'endothéline
ATU	Autorisation Temporaire d'Utilisation
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein
CRPV	Centre Régional de Pharmacovigilance
EI	Effet indésirable
EMA	European Medicines Agency
HAS	Haute Autorité de Santé
HTP	Hypertension pulmonaire
HTAP	Hypertension artérielle pulmonaire
IC	Index Cardiaque
iPDE-5	Inhibiteur de la Phosphodiesterase de type 5
NYHA	New York Heart Association
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PT	Preferred term
PRAC	comité européen du médicament pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance
PUT	Protocole d'Utilisation Thérapeutique et de recueil d'informations
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
SOC	System Organ Class

RESUME

Introduction : UPTRAVI® (sélexipag) est un agoniste sélectif du récepteur de la prostacycline, indiqué dans l'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. Le médicament était sous ATU de cohorte du 03/05/2016 au 19/09/2016 et, sur cette période, aucun problème de sécurité particulier n'avait été mis en évidence. Cependant, à la suite de déclarations en France de 5 cas de décès survenus au cours du traitement par UPTRAVI®, l'ANSM a suspendu les initiations de traitements et saisi le 24/01/2017 le comité européen du médicament pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) afin qu'une évaluation de ce signal soit réalisée. Le 07/04/2017, le PRAC concluait que les données issues des essais cliniques réalisés avec le sélexipag ainsi que la revue des données de pharmacovigilance internationales collectées depuis la commercialisation d'UPTRAVI®, ne suggéraient pas de surmortalité avec UPTRAVI® comparativement aux autres spécialités utilisées par voie orale dans le traitement de l'HTAP. Le 13/04/2017, l'ANSM levait les mesures de précautions concernant UPTRAVI® permettant ainsi la reprise des initiations de traitement et, parallèlement, décidait d'ouvrir un suivi national de pharmacovigilance.

Méthodes : Les effets indésirables enregistrés entre le 01/04/2017 et le 31/07/2017 ont été analysés en utilisant les données de la base nationale de pharmacovigilance et les données transmises par le laboratoire. Ces données ont été complétées par une analyse de la littérature.

Principaux résultats et discussion : Sur cette période de 4 mois, il a été estimé qu'environ 169 patients avaient été exposés au sélexipag. Sur un total de 23 observations, 9 étaient graves dont 3 décès : 1 arrêt cardio-respiratoire sur une suspicion d'embolie majeure ou d'infarctus du myocarde massif au décours d'un examen de polysomnographie, 1 décès soudain sans identification de la cause (cas succinct), 1 décès dans le cadre d'une évolution péjorative de la maladie et dans un contexte de dénutrition. Ces décès sont survenus chez des patients qui avaient une maladie évoluée. Le taux d'incidence des décès au cours de ce suivi est ainsi estimé à 5,3 décès pour 100 patients-années. Ce résultat reste dans les valeurs attendues dans le traitement de l'HTAP. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont des effets attendus avec UPTRAVI®: diarrhées (7,8%), céphalées (7,8%), nausées (4,8%), fatigue (4,2%) et myalgies (4,2%). La plupart des EI surviennent pendant la phase d'adaptation de la posologie. Certains effets indésirables ont été considérés comme graves car ils ont nécessité une prise en charge adaptée ou une hospitalisation. La mise en place d'un traitement correcteur ou la baisse de la dose a permis la plupart du temps une disparition ou une amélioration des effets indésirables.

Conclusions et propositions : Dans le cadre de ce 1^{er} rapport de suivi national de pharmacovigilance d'UPTRAVI® (sélexipag), couvrant la période du 01/04/2017 au 31/07/2017, soit au moment de la reprise des initiations de traitement, aucun problème nouveau de sécurité n'est retrouvé. Le rapporteur propose la poursuite du suivi national de pharmacovigilance pour avoir un recul suffisant.

1- Introduction

Nom commercial	UPTRAVI®
DCI	SELEXIPAG
Excipient(s) à effet notable <i>(si nécessaire)</i>	Noyau du comprimé : <i>mannitol (E421), amidon de maïs, hydroxypropyl cellulose faiblement substitué, hydroxypropyl cellulose, stéarate de magnésium</i> Pelliculage (selon le dosage) : <i>hypromellose, propylène glycol, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer jaune (E172), oxyde de fer rouge (E172), oxyde de fer noir (E172), cire de carnauba</i>
Forme pharmaceutique et dosage	comprimés pelliculés 8 dosages (200 µg, 400 µg, 600 µg, 800 µg, 1000 µg, 1200 µg, 1400 µg et 1600 µg)
Classe pharmacologique	agoniste sélectif du récepteur de la prostacycline (IP)
Indication(s)	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
Condition de prescription et de délivrance (France)	Conditions de prescription : prescription hospitalière réservée aux spécialistes en cardiologie, en pneumologie ou en médecine interne. Le traitement doit ensuite être initié et surveillé uniquement par des médecins expérimentés dans la prise en charge de l'hypertension artérielle pulmonaire. Conditions de délivrance : uniquement par des pharmaciens exerçant dans une Pharmacie à Usage Intérieur (PUI)
Procédure d'enregistrement (pays rapporteur et co-rapporteur si procédure européenne)	
Titulaire d'AMM / Exploitant	ACTELION Pharmaceuticals (UK)
Date d'obtention de l'AMM	12 mai 2016
Date de commercialisation en France	20 septembre 2016
Pays commercialisant la (les) spécialité(s)	38 pays dont USA, Canada, Suisse et Japon En Europe : Autriche, Danemark, France, Allemagne, Pays-Bas, Norvège, Espagne, Suède et UK

2- Généralités sur UPTRAVI® (séléxipag)

2.1 Généralités sur l'HTAP et sa prise en charge médicamenteuse

L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) est une forme particulière d'hypertension pulmonaire décrite comme une maladie vasculaire rare et grave, caractérisée par l'augmentation des résistances artérielles pulmonaires, aboutissant à une insuffisance cardiaque droite [Galié, 2016]. Elle est définie par trois caractéristiques :

- Une PAPm supérieure ou égale à 25 mmHg au repos ;
- Une pression capillaire pulmonaire (PCP) inférieure ou égale à 15 mmHg ;
- Des résistances vasculaires pulmonaires (RVP) supérieures à 3 unités Wood (calculées selon la formule $RVP = (PAPm - PCP) / DC$ où DC correspond au débit cardiaque).

La classification clinique et étiologique distingue cinq groupes d'hypertension artérielle [Galié, 2016]. Il est également utilisée une classification fonctionnelle basée sur la limitation à l'effort (*New York Heart Association* (NYHA)) qui répartit les patients en quatre classes allant de I (aucune limitation fonctionnelle) à IV (activité physique impossible et/ou signes d'insuffisance cardiaque droite). Cette classification est utilisée pour évaluer la sévérité de la maladie et pour choisir les protocoles de traitement.

I.	Absence de limitation fonctionnelle pour les activités physiques habituelles ; ces activités ne causent pas de dyspnée, de fatigue, de douleur thoracique ou de malaise.
II.	Limitation fonctionnelle légère pour les activités physiques ; il n'y a pas d'inconfort au repos, mais des activités physiques normales causent de la dyspnée, de la fatigue, des douleurs thoraciques ou des malaises.
III.	Limitation fonctionnelle importante pour les activités physiques ; il n'y a pas d'inconfort au repos, mais des activités physiques peu importantes causent de la dyspnée, de la fatigue, des douleurs thoraciques ou des malaises.
IV.	Incapacité à réaliser toute activité physique et/ou signes d'insuffisance cardiaque droite. La dyspnée et la fatigue peuvent être présentes au repos et accentuées par toute activité physique.

La physiopathologie de l'HTAP est complexe et demeure encore mal connue. Elle se caractérise par des atteintes du système vasculaire pulmonaire qui engendrent un remodelage des artéioles pulmonaires consistant en une hyperplasie de l'intima associée à une hypertrophie, une hyperplasie et une fibrose de la media et de l'adventice.

À l'heure actuelle, il n'existe pas de traitement curatif de l'HTAP, mais uniquement des traitements symptomatiques permettant de soulager les patients et pour certains d'augmenter leur survie.

Les traitements spécifiques de l'HTAP sont classiquement séparés en trois groupes selon leur mode d'action. On distingue les médicaments agissant sur la voie du monoxyde d'azote (NO), ceux de la voie de l'endothéline et ceux de la voie de la prostacycline.

- voie du monoxyde d'azote : inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 comme le sildénafil (REVATIO®) et le tadalafil (ADCIRCA®) et un stimulateur direct de la guanylate cyclase soluble, le riociguat (ADEMPAS®) ; ils activent la guanylate cyclase (comme le NO) et provoquent une vasodilatation. Ils sont indiqués chez les patients en classe fonctionnelle II ou III de la NYHA.

- voie de l'endothéline : antagonistes des récepteurs de l'endothéline comme l'ambrisentan (VOLIBRIS®), le bosentan (TRACLEER®), et le macitentan (OPSUMIT®) ; ils diminuent la vasoconstriction et la prolifération des cellules musculaires lisses. Ils sont indiqués chez les patients en classe fonctionnelle II et III de la NYHA.
- voie de la prostacycline : analogues de la prostacycline comme l'époprosténol (FLOLAN®, VELETRI®) par voie intraveineuse, l'iloprost (VENTAVIS®) par nébulisation et le tréprostinil (REMODULIN®) par voie sous-cutanée ; ils sont vasodilatateurs et antiagrégants plaquettaires, indiqués dans la classe fonctionnelles III de la NYHA, ainsi que ceux en classe IV pour l'époprosténol. Le sélexipag (UPTRAVI®), un agoniste sélectif du récepteur de la prostacycline, et son métabolite actif sont plus puissants et provoquent une vasodilatation avec un effet antiprolifératif et antithrombotique. Le sélexipag se présente sous forme de comprimés. Il fait l'objet de ce suivi national de pharmacovigilance.

2.2 Données de pharmacodynamie

Le **sélexipag** est un **agoniste sélectif du récepteur de la prostacycline** (IP), distinct de la prostacycline et de ses analogues. Le sélexipag [2-{4-[(5,6-diphénylpyrazine-2-yl)(isopropyl)amino]butoxyl}-N-(méthylsulfonyl)acétamide] est une pro-drogue, rapidement hydrolysée par les carboxylestérases des microsomes hépatiques en son métabolite actif ({4-[(5,6-diphénylpyrazine-2-yl)(isopropyl)amino]butoxyl}acétique acide ou ACT-333679), 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** (ou prostaglandine I₂ (PGI₂)) et sont **hautement sélectifs pour le récepteur IP** comparativement aux autres récepteurs des prostanoïdes (EP1, EP4, DP, FP et TP) [Honorato Pérez, 2017]. Le sélexipag est un agoniste non-prostanoïde. On observe une sélectivité envers EP1, EP3, FP et TP impliqués dans l'activité contractile au niveau du tractus gastro-intestinal et des vaisseaux sanguins, et envers EP2, EP4 et DP1 jouant 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'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) chez le rat, le sélexipag prévient le remodelage cardiaque et pulmonaire et entraîne une diminution proportionnelle des pressions pulmonaires et périphériques.

Le sélexipag n'entraîne pas de désensibilisation du récepteur IP *in vitro*, ni de tachyphylaxie chez le rat.

Sur le plan cardiaque : Dans une étude spécifique de l'intervalle QT chez des volontaires sains, l'administration de doses répétées de 800 et 1 600 µg de sélexipag deux fois par jour n'a pas entraîné d'effet sur la repolarisation cardiaque (intervalle QTc) ni sur la conduction (intervalles 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 µg de sélexipag et 9-10 bpm dans le même intervalle de temps après la prise de 1600 µg de sélexipag) [Hoch, 2014].

Sur le plan des essais cliniques Phase 3 – GRIPHON trial

Les résultats de l'essai clinique GRIPHON (Prostacyclin [PGI₂] Receptor Agonist in Pulmonary Arterial Hypertension) ont donné lieu à l'AMM. Il s'agissait d'un essai randomisé multicentrique contre placebo incluant 1156 patients atteints d'une HTAP. Le sélexipag était administré à la dose de 200 µg deux fois par jour avec une augmentation de 200 µg sur 12 semaines en fonction de la tolérance clinique (dose maximale de 1600µg deux fois par jour). Parmi les 1156 patients, 20,4% ne recevaient aucun autre traitement indiqué dans l'HTAP, tandis que 14,7% recevaient un antagoniste des récepteurs de l'endothéline (ERA) en monothérapie, 32,4% un inhibiteur de la phosphodiesterase type 5 (iPDE-5) en monothérapie et 32,5% recevaient un ERA+iPDE-5. La durée médiane de traitement a été de 70,7 semaines dans le groupe sélexipag *versus* 63,7 semaines dans le groupe placebo. Le critère d'évaluation principal était un critère composite « décès-complications de l'HTAP » ; ces événements sont survenus chez 41,6% des patients dans le groupe placebo *versus* 27% dans le groupe sélexipag, soit une diminution de 40% du risque (HR=0,6, 99%CI=0,46-0,78, p<0.001). Les décès toutes causes confondues en tant que premier événement étaient plus fréquents avec le sélexipag comparé au placebo (4,9% *versus* 3.1%, respectivement). Les décès ou hospitalisations rattachés à l'HTAP étaient significativement réduits avec le sélexipag (17,8%) *versus* le placebo (23,5%) (HR=0,7, 95%CI=0,54-0,91, p=0,003) ; 87,4% des événements étaient des hospitalisations liées à l'évolution de l'HTAP.

2.3 Données pharmacocinétiques

Les paramètres pharmacocinétiques du sélexipag et de son métabolite actif ont été principalement étudiés chez les volontaires sains. Il s'agit d'une **pharmacocinétique dose-dépendante**. Après administration de doses multiples, **l'état d'équilibre du sélexipag et de son métabolite actif est 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.

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.

C_{max} sélexipag : 1 et 3 heures

C_{max} métabolite : 3 et 4 heures.

Biodisponibilité absolue du sélexipag chez l'homme : 49% (effet 1^{er} passage).

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).

Volume de distribution du sélexipag à l'état d'équilibre : 11,7 litres.

Métabolisation

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 impliquées dans la glucuronidation du métabolite actif.

Le sélexipag et son métabolite actif sont des substrats des protéines de transports OATP1B1 et OATP1B3. Le sélexipag est un substrat faible de la P-gp, le métabolite actif est un substrat faible de BCRP.

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

Demi-vie moyenne terminale du sélexipag : 0,8 à 2,5 heures.

Demi-vie de son métabolite actif : 6,2 à 13,5 heures.

Clairance totale du sélexipag : 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 < 30mL/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.

2.4 Indication et posologie

Indication : 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 (ERA) 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.

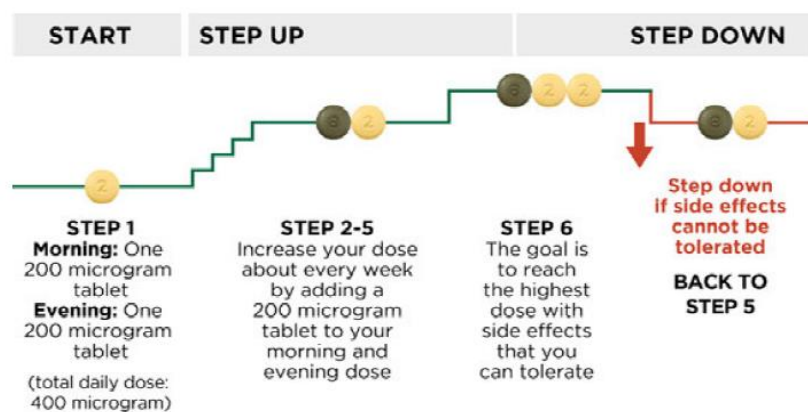
L'efficacité a été démontrée sur une population de patients atteints d'HTAP, comprenant des HTAP idiopathiques et héréditaires, des HTAP associées à une connectivite et des HTAP associées à une cardiopathie congénitale simple corrigée.

La posologie doit être adaptée individuellement pour chaque patient en augmentant progressivement la dose administrée jusqu'à la dose maximale tolérée.

La dose initiale recommandée est de 200 µg 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 µg 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 effets indésirables en relation avec le mécanisme d'action du sélexipag (tels 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. 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).

La dose individuelle d'entretien peut aller de 200 µg 2 fois par jour à 1 600 µg 2 fois par jour. 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.



Aucun ajustement de dose n'est préconisé en cas d'insuffisance hépatique légère (classe A de la classification de Child-Pugh). Pour les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (classe B de la classification de Child-Pugh), la dose initiale de sélexipag doit être de 200 µg une fois par jour et augmentée toutes les semaines par paliers de 200 µg une fois par jour afin de déterminer

la dose individuelle maximale tolérée. En revanche, le sélexipag ne doit pas être administré chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C de la classification de Child-Pugh).

En cas d'insuffisance rénale sévère (DFG<30 mL/min/1,73 m²), la prudence est recommandée lors de la phase d'adaptation de posologie. Le sélexipag n'est pas recommandé chez les patients dialysés.

2.5 Contre-Indications

- patients atteints de coronaropathie sévère ou angor instable,
- patients avec un infarctus du myocarde survenu au cours des 6 derniers mois,
- patients présentant une insuffisance cardiaque décompensée non contrôlée médicalement, une arythmie sévère,
- patients présentant des troubles vasculaires cérébraux (tels que : accident ischémique transitoire, accident vasculaire cérébral) survenus au cours des trois derniers mois, et/ou des anomalies valvulaires congénitales ou acquises avec un retentissement cardiaque cliniquement significatif et non lié à l'hypertension pulmonaire.

2.6 Interactions médicamenteuses :

- *Inhibiteurs du CYP2C8* : gemfibrozil (puissant inhibiteur) double l'exposition au sélexipag et à son métabolite actif. L'association gemfibrozil-sélexipag est donc contre-indiquée.
- *Inducteurs du CYP2C8* : avec la rifampicine, diminution par deux des concentrations du métabolite actif. Par conséquent, un ajustement de la dose est nécessaire avec des inducteurs du CYP2C8 (rifampicine, carbamazépine, phénytoïne)
- *Inhibiteurs des UGT1A3 et UGT2B7* : acide valproïque, probénécide, fluconazole, pas d'étude mais une interaction est possible
- *Inhibiteur puissant de l'OATP1B et OATP1B3, inhibiteur P-gp et inhibiteur puissant du CYP3A4* : lopinavir/ritonavir, pas d'impact sur les concentrations du métabolite actif, donc pas d'effet clinique attendu.
- Pas d'interaction avec la warfarine.

2.7 Aspects réglementaires

- UPTRAVI® a bénéficié d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) dite de « cohorte » le 21 mars 2016 par l'ANSM, dans l'indication restreinte : « Traitement au long cours des patients adultes présentant une HTAP idiopathique ou héréditaire, associée à une connectivite ou à une cardiopathie congénitale simple corrigée, en CF OMS III et insuffisamment contrôlés par un traitement par un ARE associé à un iPDE- 5 ».
L'ATU de cohorte a démarré le 3 mai 2016 et s'est arrêtée le 19 septembre 2016. Le CRPV de Limoges était chargé de l'évaluation des rapports de suivi d'ATU de cohorte.
- **Depuis le 20 septembre 2016**, UPTRAVI® est distribué et pris en charge dans le cadre d'une **commercialisation** au titre du « post-ATU » dans son indication restreinte.
- Le 29 juin 2017, une modification du RCP a été validée et publiée par l'EMA. Il s'agit de l'ajout d'une contre-indication en association avec les médicaments inhibiteurs puissants du CYP2C8, tel que le gemfibrozil (rubrique 4.5 du RCP + lettre destinée aux professionnels de santé en juin 2017).

2.8 Avis de la HAS

Avis n° 2016.0067/AC/SEM du 23 novembre 2016 du collège de la Haute Autorité de Santé portant sur l'identification d'alternatives thérapeutiques prises en charge par les régimes obligatoires de sécurité sociale de la spécialité UPTRAVI (sélexipag) :

- En bithérapie avec un antagoniste des récepteurs de l'endothéline (ERA) ou un inhibiteur de la phosphodiesterase (iPDE), les alternatives sont :
 - les ARE en cas de bithérapie envisagée avec un iPDE5,
 - les iPDE-5 en cas de bithérapie envisagée avec un ARE,
 - les analogues de la prostacycline (uniquement dans l'HTAP en classe III),
 - le riociguat (uniquement en cas de bithérapie envisagée avec un ARE).
- En trithérapie avec ARE et un iPDE-5, il n'existe pas d'alternatives ayant l'AMM pour l'HTAP en classe fonctionnelle II. Toutefois, le recours à une trithérapie en classe fonctionnelle II peut être discuté. [Galié, 2016]
- En monothérapie lorsque les patients ne peuvent être traités par ARE ou iPDE-5, les alternatives sont :
 - le riociguat dans l'HTAP de classe fonctionnelle II,
 - le riociguat et les analogues de la prostacycline dans l'HTAP de classe fonctionnelle III.

Pour rappel, le riociguat a l'AMM dans l'HTAP en classe fonctionnelle II ou III mais n'est pas pris en charge dans ces indications.

A noter qu'UPTRAVI® (sélexipag) ne dispose pas de SMR et ASMR à ce jour.

3- Contexte et objectifs

A la suite à la déclaration en France de 5 cas de décès survenus au cours de la phase précoce de traitement par UPTRAVI®, l'ANSM a suspendu les initiations de traitements et a saisi le 24 janvier 2017 le comité européen du médicament pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) afin qu'une évaluation de ce signal soit réalisée. Le 7 avril 2017, le PRAC a conclu que les données issues des essais cliniques réalisés avec le sélexipag ainsi que la revue des données de pharmacovigilance internationales collectées depuis la commercialisation d'UPTRAVI®, ne suggéraient pas de surmortalité avec UPTRAVI® comparativement aux autres spécialités utilisées par voie orale dans le traitement de l'HTAP.

Le 13 avril 2017, l'ANSM a levé les mesures de précautions concernant UPTRAVI® permettant ainsi la reprise des initiations de traitement (lettre aux professionnels de santé d'avril 2017).

L'ANSM a renouvelé ses recommandations de respect des contre-indications et mises en garde :

- 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

Aucune mesure concernant l'AMM européenne n'a été requise. La sécurité d'emploi d'UPTRAVI® continue toutefois d'être surveillée au niveau européen et toute donnée issue d'essais cliniques ou de notifications de pharmacovigilance doit faire l'objet d'une étude approfondie.

En France, l'ANSM a décidé de mettre en place un suivi national de pharmacovigilance d'UPTRAVI® afin d'analyser l'ensemble des cas de pharmacovigilance au fur et à mesure de leur notification. Le CRPV de Limoges a été nommé rapporteur de ce suivi.

Dans le contexte de ce suivi national, des actions ont été mises en place pour une durée de 18 mois minimum à compter de la date de 1^{ière} commercialisation (20 septembre 2016) :

- Transmission des données rétrospectives des cas graves et non graves survenus en France depuis la commercialisation d'UPTRAVI® en post-ATU (20 septembre 2016), par le laboratoire au CRPV rapporteur
- Transmission de la revue de la littérature nationale et internationale depuis la commercialisation d'UPTRAVI® en post-ATU (20 septembre 2016), par le laboratoire au CRPV rapporteur
- Envoi mensuel d'un rapport de synthèse des cas graves et non graves analysés au cours du mois, accompagné de la veille de la littérature mensuelle (nationale et internationale), par le laboratoire au CRPV rapporteur et à l'ANSM
- Envoi dans les délais réglementaires des cas graves (indépendamment du lien de causalité) par le laboratoire au CRPV rapporteur et à l'ANSM
- Envoi mensuel des cas non graves par le laboratoire au CRPV rapporteur et à l'ANSM
- Envoi sans délai des cas fatals (indépendamment du lien de causalité) par le laboratoire au CRPV rapporteur et à l'ANSM
- Envoi semestriel d'un rapport d'expertise rédigé par le CRPV rapporteur à l'ANSM.

Il a été convenu que le suivi national se focaliserait sur les cas de décès, en identifiant si possible les causes, sur les cas d'événements cardiovasculaires majeurs et sur les cas graves.

Il s'agit ici du premier rapport du CRPV de Limoges sur la période du 1^{er} avril 2017 au 31 juillet 2017. A noter que les initiations de traitement ont repris à partir du 13 avril 2017.

4- Méthodes

4.1 Données du laboratoire (fournies et utilisées)

- fiches CIOMS des cas graves rapportés en France
- fiches CIOMS des cas non graves rapportés en France
- rapport de synthèse et un récapitulatif mensuels sous forme de line-listing au format Excel des cas français graves et non graves
- données de ventes mensuelles triées par genre et tranche d'âge, ainsi que le nombre de patients traités, le nombre de nouveaux patients traités, la durée moyenne du traitement et la posologie moyenne, l'estimation mensuelle de l'exposition sur le territoire français en précisant les méthodes de calcul utilisées
- revue de la littérature nationale et internationale
- rapports actualisés internationaux de pharmacovigilance (PSUR)
- plan de gestion des risques (PGR)

4.2 Méthodologie de recherche dans la BNPV

Recherche des cas de la Base nationale de pharmacovigilance (BNPV), faite le 15/09/2017

Critères sur le médicament :

Substance : SELEXIPAG

Imputabilité OMS : suspect ou Interaction

Critères sur les cas :

Origine des cas : CRPV

Version : dernière version approuvée

Critères de date : date de saisie de la version 0 du cas comprise entre le 01/04/2017 et le 31/07/2017

Une identification des doublons a été faite entre les fiches denses de la BNPV et les fiches CIOMS, sur l'âge, le sexe, la date de survenue de l'effet. Les cas du laboratoire ont été considérés comme la référence car tous les cas de la BNPV étaient déjà documentés par le

laboratoire du fait que les patients étaient déjà suivis antérieurement pour des effets indésirables. Les informations des observations de la BNPV ont été utilisées pour compléter les observations du laboratoire le cas échéant.

4.3 Méthodologie de recherche bibliographique

La recherche bibliographique a été réalisée en utilisant PubMed avec les mots-clefs suivants : « "selexipag"[Supplementary Concept] OR "selexipag"[All Fields] ».

Les bilans bibliographiques mensuels du laboratoire ont été également utilisés.

4.4 Détection automatisée de signaux (DAS)

L'ANSM a indiqué qu'il n'y avait pas de disproportionnalité statistique sur les données entre le 01/01/2000 et le 03/01/2017 avec sélexipag (information du 14/09/2017).

5- Résultats

5.1 Chiffres de vente-Données d'exposition en France

D'après les données de vente fournies par le laboratoire, il est estimé que, sur la période du 01/04/2017 au 31/07/2017, environ 169 patients seraient exposés, soit 507 patients-années.

Figure 1 : Répartition des ventes d'UPTRAVI® sur la période de suivi

5.2 Données en France sur la période du 01/04/2017 au 31/07/2017

Cas notifiés au laboratoire : 23 cas (9 graves, 14 non graves)

Cas notifiés aux CRPV: 2 cas graves, doublons de cas du laboratoire.

→ **Au total, sur la période du 01/04/2017 au 31/07/2017 :**

- **23 cas dont 9 graves et 14 non graves.**
- **Parmi les 9 cas graves, 3 décès sont notifiés.**

Tableau 1– Répartition des cas (01/04/2017-30/07/2017)

BNPV			Laboratoire			Total		
Non graves	Graves	Sous-total	Non graves	Graves	Sous-total	Non graves	Graves	Total
0	2	2	14	9	23	14	9	23

Le taux de notification peut être estimé à 5 % pour les effets graves et de 14% pour les effets graves et non graves.

Le taux d'incidence des effets indésirables peut être estimé à 41 cas pour 100 patients-années ; pour les effets graves, il est de 16 cas pou 100 patients-années.

Caractéristiques des patients :

Ces 23 cas correspondent à 23 patients, dont 6 (26,1%) sont des hommes et 17 (73,9%) sont des femmes, soit un rapport H/F de 0,36.

L'âge est connu pour 20 patients ; l'âge moyen est de 53,9±17,2 ans (médiane : 53,5 ans, extrêmes : 20-76 ans).

Nombre d'effets indésirables et répartition par gravité et classe système-organe (SOC)

Au total, il y a 167 effets indésirables (termes PT), dont 76 parmi les cas graves et 91 parmi les cas non graves. On dénombre 12 effets indésirables parmi les 3 cas de décès.

Tableau 2– Répartition des effets indésirables par SOC selon la gravité des cas (période 01/04/2017-30/07/2017)

SOC	Cas Graves EI (n,%)	Cas fatals EI (n,%)	Cas Non Graves EI (n,%)	Total EI (n,%)
Gastrointestinal disorders	16 (21,0%)	0 (0%)	27 (29,7%)	43 (25,7%)
General disorders and administration site conditions	12 (15,8%)	5 (41,7%)	17 (18,7%)	29 (17,4%)
Nervous system disorders	6 (7,9%)	0 (0%)	14 (15,4%)	20 (12,0%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	12 (15,8%)	3 (25,0%)	6 (6,6%)	18 (10,8%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	4 (5,3%)	0 (0%)	13 (14,3%)	17 (10,2%)
Metabolism and nutrition disorders	5 (6,6%)	0 (0%)	1 (1,1%)	6 (3,6%)
Vascular disorders	1 (1,3%)	1 (8,3%)	5 (5,5%)	6 (3,6%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	4 (5,3%)	0 (0%)	1 (1,1%)	5 (3,0%)
Infections and infestations	4 (5,3%)	0 (0%)	0 (0%)	4 (2,4%)
Cardiac disorders	3 (3,9%)	2 (16,7%)	0 (0%)	3 (1,8%)
Injury, poisoning and procedural complications	1 (1,3%)	0 (0%)	2 (2,2%)	3 (1,8%)
Psychiatric disorders	1 (1,3%)	0 (0%)	2 (2,2%)	3 (1,8%)
Renal and urinary disorders	1 (1,3%)	0 (0%)	2 (2,2%)	3 (1,8%)
Blood and lymphatic system disorders	1 (1,3%)	1 (8,3%)	0 (0%)	1 (0,6%)
Endocrine disorders	1 (1,3%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,6%)
Eye disorders	1 (1,3%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,6%)
Investigations	1 (1,3%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,6%)
Reproductive system and breast disorders	1 (1,3%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,6%)
Social circumstances	1 (1,3%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,6%)
Surgical and medical procedures	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,1%)	1 (0,6%)
Total général	76	12	91	167

Caractéristiques des cas d'effets indésirables

Parmi les 23 cas notifiés, 9 (39,1%) étaient graves et 14 (60,9%) étaient non graves.

Description des cas graves (n=9)

- Critères de gravité
 - Hospitalisations = 3 cas
 - Médicalement significatif : 3 cas
 - Décès : 3 cas
- Evolution des cas graves
 - Décès : 3 cas
 - Rétabli/résolu : 4 cas
 - Inconnu : 2 cas

Les EI les plus fréquemment rapportés sont des effets listés avec UPTRAVI® : diarrhées (7,8%), céphalées (7,8%), nausées (4,8%), fatigue (4,2%) et myalgies (4,2%). La plupart des EI surviennent pendant la phase d'adaptation de la posologie. Certains effets ont été considérés comme graves car ils ont pu conduire à une prise en charge adaptée ou une hospitalisation. La mise en place d'un traitement correcteur ou la baisse de la dose a permis la plupart du temps une disparition ou une amélioration des effets indésirables.

Tableau 3– Répartition des effets indésirables par termes PT (MedDRA) selon la gravité des cas (01/04/2017-30/07/2017) / * Termes dans le RCP

TERMES PT	Cas graves (Nb EI)	Cas graves (% EI)	Cas non graves (Nb EI)	Cas non graves (% EI)	TOTAL (N EI)	TOTAL (% EI)
Diarrhoea*	5	6,6%	8	8,8%	13	7,8%
Headache*	3	3,9%	10	11,0%	13	7,8%
Nausea*	3	3,9%	5	5,5%	8	4,8%
Fatigue	2	2,6%	5	5,5%	7	4,2%
Myalgia*			7	7,7%	7	4,2%
Vomiting*	2	2,6%	4	4,4%	6	3,6%
Dyspnoea	3	3,9%	2	2,2%	5	3,0%
Abdominal pain*	3	3,9%	1	1,1%	4	2,4%
Decreased appetite*	3	3,9%	1	1,1%	4	2,4%
Hot flush*			4	4,4%	4	2,4%
Condition aggravated	2	2,6%	1	1,1%	3	1,8%
Drug ineffective	1	1,3%	2	2,2%	3	1,8%
Erythema*	2	2,6%	1	1,1%	3	1,8%
Pain in jaw*	2	2,6%	1	1,1%	3	1,8%
Pulmonary arterial hypertension	2	2,6%	1	1,1%	3	1,8%
Abdominal distension			2	2,2%	2	1,2%
Abdominal pain upper*			2	2,2%	2	1,2%
Disease progression	1	1,3%	1	1,1%	2	1,2%
Dizziness	2	2,6%			2	1,2%
Dyspnoea exertional	1	1,3%	1	1,1%	2	1,2%
Faeces soft*			2	2,2%	2	1,2%
Hypotension*	1	1,3%	1	1,1%	2	1,2%
Pain in extremity*	1	1,3%	1	1,1%	2	1,2%
Paraesthesia			2	2,2%	2	1,2%

Respiratory disorder	1	1,3%	1	1,1%	2	1,2%
Sudden death	2	2,6%			2	1,2%
Abdominal discomfort*			1	1,1%	1	0,6%
Acute pulmonary oedema	1	1,3%			1	0,6%
Alopecia	1	1,3%			1	0,6%
Arthralgia*			1	1,1%	1	0,6%
Asthenia	1	1,3%			1	0,6%
Asthma	1	1,3%			1	0,6%
Back pain*	1	1,3%			1	0,6%
Bedridden	1	1,3%			1	0,6%
Blindness transient	1	1,3%			1	0,6%
Blood pressure decreased*	1	1,3%			1	0,6%
Cardio-respiratory arrest	1	1,3%			1	0,6%
Chest pain*			1	1,1%	1	0,6%
Constipation	1	1,3%			1	0,6%
Dry mouth	1	1,3%			1	0,6%
Dysphagia	1	1,3%			1	0,6%
Eating disorder*			1	1,1%	1	0,6%
Extra dose administered			1	1,1%	1	0,6%
Face oedema			1	1,1%	1	0,6%
Fall	1	1,3%			1	0,6%
Feeling abnormal	1	1,3%			1	0,6%
Frequent bowel movements			1	1,1%	1	0,6%
Gait disturbance			1	1,1%	1	0,6%
General physical health deterioration	1	1,3%			1	0,6%
Haemorrhoidal haemorrhage			1	1,1%	1	0,6%
Hypoaesthesia			1	1,1%	1	0,6%
Hypoglycaemia	1	1,3%			1	0,6%
Influenza	1	1,3%			1	0,6%
Loss of consciousness	1	1,3%			1	0,6%
Lung infection	1	1,3%			1	0,6%
Malnutrition	1	1,3%			1	0,6%
Medication error			1	1,1%	1	0,6%
Microcytic anaemia*	1	1,3%			1	0,6%
Mood altered			1	1,1%	1	0,6%
Musculoskeletal stiffness			1	1,1%	1	0,6%
Neck pain			1	1,1%	1	0,6%
Oedema peripheral			1	1,1%	1	0,6%
Pain			1	1,1%	1	0,6%
Pericardial effusion	1	1,3%			1	0,6%
Pneumonia	1	1,3%			1	0,6%
Polyuria			1	1,1%	1	0,6%
Productive cough	1	1,3%			1	0,6%
Prostatitis	1	1,3%			1	0,6%

Pruritus	1	1,3%			1	0,6%
Pulmonary embolism	1	1,3%			1	0,6%
Pulmonary pain			1	1,1%	1	0,6%
Pulmonary veno-occlusive disease	1	1,3%			1	0,6%
Pyrexia			1	1,1%	1	0,6%
Renal failure	1	1,3%			1	0,6%
Right ventricular failure	1	1,3%			1	0,6%
Sleep disorder	1	1,3%			1	0,6%
Staphylococcal infection	1	1,3%			1	0,6%
Temperature intolerance			1	1,1%	1	0,6%
Therapy change			1	1,1%	1	0,6%
Therapy non-responder			1	1,1%	1	0,6%
Thirst	1	1,3%			1	0,6%
Thyroid mass	1	1,3%			1	0,6%
Tremor			1	1,1%	1	0,6%
Trismus			1	1,1%	1	0,6%
Urine flow decreased			1	1,1%	1	0,6%
Total général	76	100,0%	91	100,0%	167	100,0%

Description des 3 cas d'évolution fatale (reçus après le début du suivi)

Cas : homme de 75 ans souffrant d'HTAP (NYHA classe III), d'une sclérodermie systémique avec atteinte œsophagienne, sous bosentan et tadalafil, et une HTA. Il est traité par UPTRAVI® depuis mi-octobre 2016 avec une augmentation régulière de la dose chaque semaine pour atteindre la dose de 1400 µg*2/jour fin novembre 2016. Il présente différents effets indésirables plus ou moins résolutifs avec ou sans traitement correcteur lors de cette titration (diarrhée, dorsalgie, perte d'appétit, trouble du sommeil, céphalées). Lors du bilan à 6 mois sous UPTRAVI®, il est constaté une hypotension artérielle et à l'échographie cardiaque une défaillance ventriculaire droite avec un épanchement péricardique, un état de dénutrition important avec une anémie par carence martiale. Le patient est alors traité par furosémide, dobutamine et noradrénaline, ainsi par plusieurs antibiotiques (linézolide, pipéracilline, tazobactam et ciprofloxacine) pour une suspicion de prostatite chronique. L'état clinique se dégrade progressivement et le patient décède le 23/03/2017. Le clinicien considère qu'il s'agit d'un décès lié à l'évolution de la maladie ; il a évoqué une possible maladie veino-occlusive associée à une pneumopathie.

Cas : homme de 76 ans avec une HTAP idiopathique (NYHA classe IV), sous bosentan et sildénafil. Il est traité par UPTRAVI® depuis début octobre 2016 avec une augmentation régulière de la dose chaque semaine pour atteindre la dose de 1000 µg*2/j fin octobre 2016. Il présente des diarrhées, nausées, perte d'appétit, prurit et essoufflements plus ou moins résolutifs avec ou sans traitement correcteur lors de cette titration. Début novembre 2016, son état se dégrade et il est hospitalisé ; la dose d'UPTRAVI® est baissée à 800 µg*2/j permettant au patient de retourner chez lui. Le patient décède soudainement le 01/07/2017 (rapporté par sa femme au pharmacien, médecin pas au courant).

Cas : femme de 79 ans avec une HTAP idiopathique (diagnostiquée en 2000), sous bosentan et sildénafil. Elle est traitée par sélexipag depuis 2008 (essai clinique) avec la dose de 1400 µg*2/j ; cette dose a été diminuée à 1400 µg/j mi-avril 2017 (raison inconnue). La patiente pèse 58 kg, mesure 1,57 m (BMI=24 kg/m²), TA 116/62, pouls 84/min ; le score de somnolence d'Epworth est de 7. En avril 2017, le bilan de l'HTAP indique une NYHA classe 3 (idem en 2008), mPAP 57 mm Hg (60 mm Hg en 2008), PAWP 11mm Hg (9 mm Hg en 2008), index cardiaque à 2,77 L/min/m² (2,92 en 2008) et PWR 12,39 WU (11,5 en 2008),

capacité vitale 103 (102 en 2002), capacité vitale forcée (FVC) 115% (75% en 2002), volume expiratoire forcée (FEV1) 103% (72% en 2002), rapport FEV1/FVC 73,53% (104% en 2002), ,capacité pulmonaire totale 113% (94% en 2002), flux respiratoire maximal 44% (84% en 2002). Il n'y a pas de résultats d'échographie cardiaque disponible. Début mai 2017, elle est hospitalisée pour un examen de polysomnographie (dans le cadre d'une étude observationnelle consistant à estimer la redistribution des fluides chez les patients souffrant d'une HTAP durant la nuit). Cet examen indique une élévation de l'index d'apnées/hypopnées (65,5/heure pour une normale <5) en raison d'événements respiratoires centraux organisés en respiration de Cheyne-Stokes. Il existe également des épisodes hypoxémiques sévères sans hypercapnie (index de désaturation $\geq 3\%$ de 44,2 par heure). Le rythme cardiaque est sinusal et régulier avec une fréquence cardiaque à 80 bpm. A 7h00 du matin, une réduction progressive de l'amplitude de l'onde périphérique jusqu'à aplatissement accompagné par un ralentissement de la fréquence cardiaque est observée correspondant à une dissociation électromécanique cardiaque compatible avec une embolie pulmonaire majeure ou un infarctus du myocarde. L'arrêt respiratoire survient 10 minutes après. Les manœuvres de réanimation sont inefficaces et le décès est constaté à 8h00. Cet événement est mis sur compte de l'état avancé de l'HTAP chez cette malade (pas d'autopsie).

En annexe 1, un tableau récapitulatif résume les caractéristiques des 3 cas de décès, auxquels ont été ajoutés les 5 cas de décès ayant conduit au déclenchement du signal début 2017.

Description des cas avec des événements cardiovasculaires majeurs

Les cas avec des événements cardio-vasculaires correspondent aux 3 cas de décès avec des phénomènes d'hypotension orthostatique, de bouffées vasomotrices, de défaillance ventriculaire droite, d'épanchement péricardique et d'arrêt cardio-respiratoire.

5.3 Données au niveau mondial

- Données générales PSUR (du 21/06/2016 au 20/12/2016)

2964 patients ont été exposés depuis la commercialisation du sélexipag (21/12/2015 au 30/11/2016), la très grande majorité aux USA (n=2477). Il est estimé environ 401 patients exposés au sélexipag en Europe sur cette même période. L'exposition en Europe est progressivement croissante, la France et l'Allemagne étant les plus gros consommateurs.

Cumulatively, between IBD and 30 November 2016, an estimated 2964 patients had been exposed to commercial selexipag worldwide [Table 5-5].

Table 5-5 Estimated exposure by region

Region	Estimated patient exposure*
EEA	401
United States	2477
Japan	12
Rest of the World	74
Total	2964

* International Birth Date to 30 November 2016.

EEA = European Economic Area.

Table 5-6 shows the estimated cumulative exposure to commercial selexipag in the EU/EEA.

Table 5-6 Estimated exposure to commercial selexipag in the EU/EEA

Country	Number of patients exposed*
Austria	6
Denmark	3
France	106
Germany	234
Iceland	1
Netherlands	30
Norway	9
Sweden	10
United Kingdom	2
Total	401

* International Birth Date to 30 November 2016.

Ci-dessous, la liste des risques identifiés ou potentiels avec le sélexipag.

Important identified risks	Hypotension Anaemia
Important potential risks	Pulmonary oedema associated with pulmonary veno-occlusive disease Hyperthyroidism Major adverse cardiovascular events Renal function impairment/acute renal failure Bleeding events Light-dependent non-melanoma skin malignancies Ophthalmological effects associated with retinal vascular system Gastrointestinal disturbances denoting intestinal intussusception (manifested as ileus or obstruction) Medication error Off-label use
Missing information (or limited)	Use in paediatric patients Use in elderly over 75 years old Use during pregnancy and lactation Use in patients with severe hepatic impairment Use in patients undergoing dialysis Concomitant use with strong inhibitors of CYP2C8, UGT1A3 and UGT2B7 or inducers of CYP2C8, UGT1A3 and UGT2B7 Concomitant use with substrates of intestinal CYP3A4 and CYP2C9

D'après le dernier PSUR, deux tiers des effets indésirables rapportés étaient listés dans le RCP.

Preferred term with a frequency \geq 2%	Number of events			
	Interval (2747 patients exposed)			Crude adverse event reporting rates
	Serious	Non serious	Total	
Headache	29	866	895	32.6%
Diarrhoea	18	565	583	21.2%
Nausea	19	494	513	18.7%
Pain in jaw	7	332	339	12.3%
Myalgia	6	331	337	12.3%
Pain in extremity	7	291	298	10.8%
Dyspnoea	64	185	249	9.1%
Pain	7	212	219	8.0%
Arthralgia	4	209	213	7.8%
Fatigue	8	194	202	7.4%
Vomiting	13	152	165	6.0%
Dizziness	8	142	150	5.5%
Decreased appetite	4	116	120	4.4%
Malaise	12	105	117	4.3%
Back pain	4	94	98	3.6%
Abdominal discomfort	1	96	97	3.5%
Flushing	3	90	93	3.4%
Asthenia	10	74	84	3.1%
Condition aggravated	16	61	77	2.8%
Hypotension	19	56	75	2.7%
Insomnia	0	74	74	2.7%
Feeling abnormal	1	71	72	2.6%
Peripheral swelling	7	55	62	2.3%
Abdominal pain upper	3	57	60	2.2%
Fluid retention	33	26	59	2.1%
Death	56	0	56	2.0%
Cough	4	51	55	2.0%
Neck pain	1	53	54	2.0%
Subset total (of PTs listed above)	364	5052	5416	61.2%
Subset total (of PTs <u>not</u> listed above)	838	2598	3436	38.8%
Total (All PTs)	1202	7650	8852	100%

- ✓ Product: SELEXIPAG Interval: 21-Jun-2016 to 20-Dec-2016
- ✓ Table of most frequent event PTs from initial cases received during the interval.
- ✓ Table only includes preferred terms where the crude AE reporting rate (number of events / number of patients exposed) is 2% or greater.
- ✓ AE = adverse event; PT = preferred term.
- ✓ Medically unconfirmed cases are included in this table; cases from Actelion-sponsored SELEXIPAG trials are excluded.

Deux principales informations sont apparues pendant la période du PSUR [Bruderer, 2017 ; Kaufmann, 2015] :

- L'interaction pharmacocinétique significative entre le gemfibrozil (puissant inhibiteur du CYP2C8) et le métabolite actif du sélexipag (ACT333679)
- L'interaction pharmacocinétique entre la rifampicine (inducteur du CYP2C8) et le métabolite actif du sélexipag (ACT333679)

Ces informations ont été insérées dans le RCP actuel.

6- Discussion des résultats

➤ *Concernant la problématique des décès :*

Le 24 janvier 2017, l'ANSM a adressé une lettre aux prescripteurs leur demandant de suspendre les initiations de traitement par UPTRAVI®, de réévaluer le rapport bénéfice/risque des traitements en cours, de surveiller les patients traités et de respecter les contre-indications et précautions d'emploi. Cette lettre faisait suite à la notification de 5 cas de décès de patients traités par sélexipag. Le signal avait été envoyé par l'ANSM à l'EMA (*Signal Procedure EPITT 18833*).

Les données de la littérature indiquent :

- **L'HTAP reste une maladie fatale avec une mortalité de 15% dans la 1^{ère} année sous traitement** [McLaughlin 2009].
- Le registre REVEAL contient les données de 55 centres américains entre 2006-2009 de 2635 patients prévalents ou incidents de la maladie HTAP.
- Les taux de survie à 1, 3, 5 et 7 ans sont respectivement de 84,7%, 67,8%, 57% et 49%. Des taux similaires de survie sont observés en Europe (France [Humbert 2010], UK et Irlande [Condliffe 2009, Ling 2012] et république Tchèque [Jansa 2014]).
- Le taux de mortalité dépend de la gravité de la maladie, avec un taux plus important lors d'une HTAP avancée [Galiè 2016].
- L'insuffisance cardiaque congestive, le syndrome coronarien aigu ou l'AVC ischémique sont rapportés comme la 1^{ère} cause d'hospitalisation chez 10 % des patients souffrant d'HTAP [Burger 2014], et l'HTAP est significativement associée à des décès soudains/insuffisances cardiaques fatals (OR=4,1, p=0.0086) [Hashimoto 2011].
- La principale cause de décès dans l'HTAP est d'origine cardiovasculaire (décès soudains/insuffisances cardiaques fatales) [Ruiz-Cano 2009, Tonelli 2013 Delcroix 2010, Hoepfer 2002, Okada 1999, Rajdev 2012, Sadushi-Koliçi 2012, Utsunomiya 2009].
- **Les décès soudains surviennent chez 17% des patients avec une HTAP.** [Hoepfer 2002, Okada 1999].
- Dans l'essai GRIPHON, 7 patients sous sélexipag versus 6 patients sous placebo sont morts dans les 100 jours après l'initiation du traitement.
- **Le taux de décès cumulé estimé dans la première année post-AMM du sélexipag (4,9%)** est dans la limite des taux de mortalité attendus des patients avec une HTAP

Parmi les 5 cas français à l'origine du signal :

- une patiente avec des antécédents coronariens décédait d'un infarctus du myocarde avec des lésions coronariennes confirmées par coronographie avant le décès,

- 3 patients avaient des paramètres hémodynamiques indiquant une maladie avancée avant l'initiation du traitement.
- Le cas de la patiente, qui avait eu un bénéfice du traitement par UPTRAVI® et décédait soudainement après un exercice physique peu intense, reste le cas le plus suspect. Toutefois, un décès soudain chez les patients atteints d'HTAP reste possible en dehors de la prise de sélexipag.

Les conclusions du PRAC étaient les suivantes : les données ne suggèrent pas une augmentation de la mortalité avec UPTRAVI®, et le taux de décès observés sous UPTRAVI est conforme à ce qui est observé avec les autres traitements de l'HTAP et que par conséquent le rapport bénéfice/risque du sélexipag reste inchangé.

Toutefois le signal restait ouvert car les données restaient limitées. UPTRAVI® pouvait être poursuivi et initié chez les patients souffrant d'HTAP, sachant que le prochain PSUR couvrant la période du 21/12/2016 au 20/6/2017, doit fournir une analyse détaillée des cas de décès.

A l'heure de la rédaction de ce rapport, ce PSUR n'est pas encore disponible.

Les 3 cas de décès recueillis sur la période de ce rapport correspondent à un taux de mortalité de 5,3%, qui reste lui aussi dans les valeurs attendues dans le traitement de l'HTAP.

- 1 arrêt cardio-respiratoire sur une suspicion d'embolie majeure ou d'infarctus du myocarde massif au décours d'un examen de polysomnographie
- 1 décès soudain sans identification de la cause (cas succinct)
- 1 décès dans le cadre d'une évolution péjorative de la maladie et dans un contexte de dénutrition

➤ *Concernant la problématique des événements cardiovasculaires majeurs :*

Ce nouveau suivi ne rapporte pas d'événements cardiovasculaires majeurs de type infarctus du myocarde, AVC/AIT ischémique ou hémorragique, hormis un arrêt cardiorespiratoire et un décès soudain, discutés plus haut puisqu'ils étaient associés à une évolution fatale.

Le dernier PSUR ne permet pas de se prononcer sur un risque augmenté d'événements cardiovasculaires. Il était compté 9 cas dans les essais cliniques et 7 cas en surveillance post-AMM, soit un total de 25 termes d'événements cardiovasculaires majeurs de type infarctus du myocarde, AVC/AIT ischémique ou hémorragique, arrêt cardiorespiratoire, décès soudain (tableau 4). Ces patients avaient très souvent un terrain cardiovasculaire (HTA, dyslipidémie, diabète, tabac) ou des antécédents cardiovasculaires.

Ce risque reste néanmoins à surveiller.

Tableau 4 : effets cardiovasculaires (données du dernier PSUR)

Terms PT	Clinical trials 9 cases	Post-marketing 7 cases
Cardiac arrest	2	1
Cardio-respiratory arrest	2	
Sudden death	2	
Sudden cardiac death	1	
Carotid artery occlusion	1	
Transient ischaemic attack	1	1
Cerebrovascular accident		3
Cerebral infarction		1
Cerebral haemorrhage		1
Coronary artery disease	1	
Myocardial infarction		1
Troponin I increased	1	
Dysarthria	1	1
Aphasia		1
Amaurosis fugax	1	
Monoplegia		1
Nb total of events	13	12

7- Conclusions et propositions du CRPV

Il s'agit du premier rapport du suivi national d'UPTRAVI® sur une période de 4 mois, correspondant à la période de reprise des initiations de traitement après le signal sur les décès du début de l'année 2017.

Ce suivi, essentiellement focalisé sur les décès, les effets cardiovasculaires et les effets indésirables graves, n'apporte pas d'éléments nouveaux.

Le CRPV rapporteur propose la poursuite du suivi national, comme prévu.

Références bibliographiques

- ✓ Bruderer S, Petersen-Sylla M, Boehler M, Remeňová T, Halabi A, Dingemans J. Effect of gemfibrozil and rifampicin on the pharmacokinetics of selexipag and its active metabolite in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2017 Jul 17.
- ✓ Burger CD, Long PK, Shah MR, McGoon MD, Miller DP, Romero AJ, et al. Characterization of first-time hospitalizations in patients with newly diagnosed pulmonary arterial hypertension in the REVEAL registry. *Chest* 2014;146(5):1263–73.
- ✓ Condliffe R, Kiely DG, Peacock AJ, Corris PA, Gibbs JS, Vrapai F, et al. Connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension in the modern treatment era. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179(2):151–7.
- ✓ Delcroix M, Naeije R. Optimising the management of pulmonary arterial hypertension patients: emergency treatments. *Eur Respir Rev*. 2010;19(117): 204–11.
- ✓ Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension. *Eur Heart J* 2016;37:69-119.
- ✓ Hashimoto A, Tejima S, Tono T, Suzuki M, Tanaka S, Matsui T, et al. Predictors of survival and causes of death in Japanese patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2011;38(9):1931–9.
- ✓ Hoch M, Darpo B, Remenova T, Stoltz R, Zhou M, Kaufmann P, Bruderer S, Dingemans J. A thorough QT study in the context of an uptitration regimen with selexipag, a selective oral prostacyclin receptor agonist. *Drug Des Devel Ther*. 2014 Dec 17;9:175-85.
- ✓ Hoepfer MM, Galiè N, Murali S, Olschewski H, Rubenfire M, Robbin IM, et al. Outcome after cardiopulmonary resuscitation in patients with pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165(3):341–4.
- ✓ Honorato Pérez J. Selexipag, a selective prostacyclin receptor agonist in pulmonary arterial hypertension: a pharmacology review. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2017 Jul;10(7):753-762.
- ✓ Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, et al. Survival in patients with idiopathic, familial, and anorexigen-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Circulation* 2010;122(2):156–63
- ✓ Jansa P, Jarkovsky J, Al-Hiti H, Popelova J, Ambroz D, Zatocil T, et al. Epidemiology and long-term survival of pulmonary arterial hypertension in the Czech Republic: a retrospective analysis of a nationwide registry. *BMC Pulm Med* 2014;14:45.
- ✓ Kaufmann P, Niglis S, Bruderer S, Segrestaa J, Äänismaa P, Halabi A, Dingemans J. Effect of lopinavir/ritonavir on the pharmacokinetics of selexipag an oral prostacyclin receptor agonist and its active metabolite in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2015 Oct;80(4):670-7.
- ✓ Ling Y, Johnson MK, Kiely DG, Condliffe R, Elliot CA, Gibbs JS, et al. Changing demographics, epidemiology, and survival of incident pulmonary arterial hypertension: results from the pulmonary hypertension registry of the United Kingdom and Ireland. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186(8):790–6.
- ✓ McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, Barst RJ, Farber HW, Lindner JR, et al.; ACCF/AHA. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association: developed in collaboration with the American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, Inc., and the Pulmonary Hypertension Association. *Circulation* 2009;119(16):2250–94.

- ✓ Okada O, Tanabe N, Yasuda J, Yoshida Y, Katoh K, Yamamoto T, Kuriyama T. Prediction of life expectancy in patients with primary pulmonary hypertension. A retrospective nationwide survey from 1980-1990. *Intern Med* 1999;38(1):12–16.
- ✓ Rajdev A, Garan H, Biviano A. Arrhythmias in pulmonary arterial hypertension. *Prog Cardiovasc Dis* 2012;55(2):180–6
- ✓ Ruiz-Cano MJ, Escribano P, Alonso R, Delgado J, Carreira P, Velazquez T, et al. Comparison of baseline characteristics and survival between patients with idiopathic and connective tissue disease-related pulmonary arterial hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2009;28(6):621–7.
- ✓ Sadushi-Koliçi R, Skoro-Sajer N, Zimmer D, Bonderman D, Schemper M, Klepetko W, et al. Long-term treatment, tolerability, and survival with sub-cutaneous treprostinil for severe pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2012;31(7):735–43
- ✓ Tonelli AR, Arelli V, Minai OA, Newman J, Bair N, Heresi GA, et al. Causes and circumstances of death in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188(3):365–9.
- ✓ Utsunomiya H, Nakatani S, Nishihira M, Kanzaki H, Kyotani S, Nakanishi N, et al. Value of estimated right ventricular filling pressure in predicting cardiac events in chronic pulmonary arterial hypertension. *J Am Soc Echocardiogr* 2009;22(12):1368–74.

ANNEXES

Annexe 1 : tableau récapitulatif des cas de décès

ID	Age, sexe	Type d'HTAP	Sévérité de la maladie	Traitement concomitant pour l'HTAP	Autres co-traitements	Interaction avec CY2C8	Co-morbidités	Prescription dans l'AMM	Dose de sélexipag au moment du décès	Délai de survenue depuis le début du traitement par sélexipag	Cause du décès
Cas de la période de suivi national du 01/04/2017 au 31/7/2017											
	75 ans, H	connectivite	NYHA classe III	Bosentan Tadalafil	Linezolide, piperacilline, tazobastam, ciprofloxacine, allopurinol, furosémide, ésoméprazole, métoprolol, paracétamol, potassium, racecadotril, carmellose sodique	Non	Dénutrition, anémie par carence, insuffisance rénale aiguë, HTA	Oui	1400 µg*2/j	5 mois	Défaillance du ventricule droit et épanchement péricardique, évolution péjorative de la maladie
	76 ans, H	idiopathique	NYHA classe IV, aggravation de la maladie	Bosentan Sildenafil		Non	?	Non	800 µg*2/j	1 mois	Décès soudain (mais cause inconnue)
	79 ans, F	idiopathique	aggravation de la maladie	Bosentan Sildenafil	furosémide, spironolactone, fluindione, ésoméprazole, escitalopram	Non	Cancer ovarien opéré, troubles respiratoires centraux	Oui	1400 µg/j	9 ans	Arrêt cardio-respiratoire sur suspicion d'embolie pulmonaire majeure ou d'infarctus du myocarde massif
Cas remontés pour le signal européen											
	60 ans, F	anorexigène	NYHA classe III, aggravation de la maladie	Bosentan Sildenafil	Liraglutide, potassium, diurétiques	Non	Obésité morbide, HTA, diabète, fauteuil roulant	Oui	1200 µg	3 mois	Décès dans le cadre d'une insuffisance respiratoire avec surcharge hydrosodée

	62 ans, F	connectivite	NYHA classe III,IV avec dégradation hémodynamique, refus de l'époprosterol IV	Ambisentan Sildénafil	Furosémide, potassium, prednisolone, ésoméprazole, spironolactone, acide folique, fer, sulfaméthoxazole-triméthoprim	Non	Syndrome de Raynaud, pneumopathie interstitielle, cirrhose hépatique non-éthylrique, cancer utérin avec 9 cures de cyclophosphamide	Non	800 µg*2/j	26 jours	Retrouvé décédé à domicile (était sortie promener son chien)
	61 ans, F	anorexigène	NYHA classe III, aggravation de la maladie	Bosentan Tadalafil	Amiodarone, simvastatine, metformine, glicazide, furosémide	Non	Diabète, dyslipidémie, AC/FA, angioplastie des coronaires	Oui	800 µg	1 mois	Insuffisance respiratoire aiguë sur pneumopathie
	19 ans, F	idiopathique	NYHA classe II/III (amélioration depuis la mise sous sélexipag)	Bosentan Tadalafil	?	Non	Syndrome de Pierre-Robin, thrombo-embolie en 2015	Oui	1600 µg	3 mois	Arrêt cardiaque lors d'un effort physique minime
	70 ans, F	idiopathique	NYHA classe III	Bosentan Sildenafil	Aspirine, clopidogrel, paracétamol, bisoprolol, ramipril, atorvastatine, furosémide	Non	Neurofibromatose de type 1, syndrome d'apnée du sommeil, infarctus du myocarde, insuffisance rénale (50 ml/min)	Oui	400 µg*2/j	15 jours	Infarctus du myocarde

Annexe 2 - Résumé des caractéristiques du produit

Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

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, sur lesquels est gravé "2" sur une face.
UPTRAVI 400 microgrammes comprimés pelliculés.
Comprimés pelliculés, ronds, rouges, sur lesquels est gravé "4" sur une face.
UPTRAVI 600 microgrammes comprimés pelliculés.
Comprimés pelliculés, ronds, violet clair, sur lesquels est gravé "6" sur une face.
UPTRAVI 800 microgrammes comprimés pelliculés.
Comprimés pelliculés, ronds, verts, sur lesquels est gravé "8" sur une face.
UPTRAVI 1 000 microgrammes comprimés pelliculés.
Comprimés pelliculés, ronds, orange, sur lesquels est gravé "10" sur une face.
UPTRAVI 1 200 microgrammes comprimés pelliculés.
Comprimés pelliculés, ronds, violet foncé, sur lesquels est gravé "12" sur une face.
UPTRAVI 1 400 microgrammes comprimés pelliculés.
Comprimés pelliculés, ronds, jaune foncé, sur lesquels est gravé "14" sur une face.
UPTRAVI 1 600 microgrammes comprimés pelliculés.
Comprimés pelliculés, ronds, marron, 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 (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 d'UPTRAVI (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 d'UPTRAVI, 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 d'UPTRAVI 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.

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 atteints d'insuffisance hépatique

UPTRAVI 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 de UPTRAVI doit être de 200 microgrammes 1 fois par jour et augmentée toute 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 regressant 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 m²); la prudence est requise chez ces patients lors de l'adaptation de la posologie (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique (< 18 ans)

La sécurité et l'efficacité d'UPTRAVI n'ont pas été établies chez les enfants âgés de 0 à 18 ans. Aucune donnée n'est disponible. L'administration d'UPTRAVI 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

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 sélexipag 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

UPTRAVI 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).

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.

Maladie veino-occlusive pulmonaire

Des cas d'oedème 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'oedème 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 par UPTRAVI doit être interrompu.

Inhibiteurs modérés du CYP2C8

L'administration concomitante de sélexipag avec des inhibiteurs modérés du CYP2C8 (ex. clopidogrel, déférasirox, tériflunomide) peut augmenter l'exposition systémique au sélexipag et à son principal métabolite actif. Un ajustement de la dose de sélexipag peut s'avérer nécessaire en cas d'introduction d'un traitement concomitant par un inhibiteur modéré du CYP2C8 ou lors de son interruption.

Patients âgés (≥ 65 ans)

L'expérience clinique est limitée chez les patients de plus de 75 ans, le sélexipag 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), UPTRAVI 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 < 30ml/min/1,73m²). 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.

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, 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'effet des inhibiteurs modérés du CYP2C8 (tels que le clopidogrel, le déférasirox, le tériflunomide) sur l'exposition au sélexipag et à son métabolite actif n'a pas été étudié. Un ajustement de la dose d'Uptravi peut s'avérer nécessaire en cas d'introduction d'un traitement concomittante par un inhibiteur modéré du CYP2C8 ou lors de son interruption. Une interaction pharmacocinétique *potentielle avec des inhibiteurs modérés du CYP2C8 ne peut pas être exclue (voir la rubrique 4.4).*

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 sur les enzymes du cytochrome P450. Le sélexipag et son métabolite actif n'inhibent pas les protéines de transport. Il n'est pas attendu d'effet inducteur des enzymes du cytochrome P450 au niveau du foie et du rein par le sélexipag et son métabolite actif à des concentrations cliniquement significatives. Des données *in vitro* indiquent que le sélexipag pourrait être un inducteur à la fois du CYP3A4 et du CYP2C9 au niveau intestinal.

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 µg 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).

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 à la warfarine-R, substrat 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.

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) 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.

Liste tabulée des effets indésirables:

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.

Les effets indésirables rapportés au cours de cette étude clinique pivot sont listés dans le tableau ci-dessous. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Classe organe	Très fréquent (≥ 1/10)	Fréquent (≥ 1/100 à < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1000 à < 1/100)
Troubles hématologiques et du système lymphatique		Anémie Diminution du taux d'hémoglobine	
Troubles endocriniens		Hyperthyroïdie Diminution de la thyroïdostimuline (TSH) (voir rubrique 4.4)	
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Diminution de l'appétit Perte de poids	
Affections du système nerveux	Céphalées*		
Troubles cardiaques			Tachycardie sinusale (voir rubrique 4.4)
Troubles vasculaires	Bouffées vasomotrices*	Hypotension (voir rubrique 4.4)	
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Rhinopharyngite (d'origine non infectieuse)	Congestion nasale	
Troubles gastro-intestinaux	Diarrhée* Vomissements* Nausées*	Douleurs abdominales*	
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		Douleurs	

anomalies au site d'administration			
------------------------------------	--	--	--

* 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-nauséux 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.

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 thyroïdostimuline (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 aussi les rubriques 4.4 et 5.1).

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 de nausées peu intenses et transitoires. En cas de surdosage, une prise en charge adaptée doit être mise en oeuvre 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 0,48L/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 conduite en fonction de la survenue d'événements, 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 événement 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 prostanoloïde par voie parentérale ou d'une oxygénothérapie au long cours, ou un autre événement de progression de l'HTAP. Pour les patients en classe fonctionnelle OMS II ou III à l'inclusion, ces événements 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 événements 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 événements 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 deux fois par jour, 31% ont atteint une dose d'entretien individualisée entre 600 et 1 000 microgrammes deux fois par jour et 43% ont atteint une dose d'entretien individualisée entre 1 200 et 1 600 microgrammes deux fois par jour.

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 événement de morbi-mortalité jusqu'à 7 jours après la dernière prise de traitement en double-aveugle 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 événements 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 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
Evènement de morbi-	58,2%	41,7%	16,5%	40% (22% ; 54%)	0,60 (0,46 ; 0,78)	< 0,0001

mortalité a						
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 prostanoid 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 événements 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 événement 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 événement, un décès lié à l'HTAP ou une hospitalisation liée à l'HTAP jusqu'à la fin de la période de traitement en double aveugle 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 événement 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.

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.

Métabolisation

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 < 30mL/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 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-foetal 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

3 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 <et équipement spécial pour l'utilisation, l'administration ou la greffe>

Polyamide / aluminium / polyéthylène à haute densité / polyéthylène avec un dessicant incorporé / plaquette thermoformée en polyéthylène à haute densité scellée avec des feuilles d'aluminium.

UPTRAVI 200 microgrammes comprimés pelliculés

Etui en carton contenant 10, 60 comprimés pelliculés et 60 ou 140 comprimés pelliculés (coffrets d'adaptation de la posologie).

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

Etui en carton contenant 60 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être mise à disposition.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Aucune exigence particulière pour l'élimination du produit.

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

Actelion Registration Ltd

Chiswick Tower 13th Floor

389 Chiswick High Road

London W4 4AL

Royaume-Uni

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

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/>.