

RAPPORT D'EXPERTISE v2 – 28/08/2018

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 28/08/2018

Présenté en Comité technique de pharmacovigilance le 11/09/2018

| | |
|---|--|
| 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 | 12/12/2017 |

TABLE DES MATIERES

| | |
|---|----|
| 1- Introduction | 5 |
| 2- Généralités sur UPTRAVI® (séléxipag) | 6 |
| 2.1 Généralités sur l'HTAP et sa prise en charge médicamenteuse | 6 |
| 2.2 Données de pharmacodynamie | 7 |
| 2.3 Données pharmacocinétiques | 8 |
| 2.4 Indication et posologie..... | 9 |
| 2.5 Contre-Indications | 10 |
| 2.6 Interactions médicamenteuses : | 10 |
| 2.7 Aspects réglementaires | 10 |
| 2.8 Avis de la HAS | 11 |
| 3- Contexte et objectifs..... | 12 |
| 4- Méthodes | 13 |
| 4.1 Données du laboratoire (fournies et utilisées) | 13 |
| 4.2 Méthodologie de recherche dans la BNPV | 13 |
| 4.3 Méthodologie de recherche bibliographique | 14 |
| 4.4 Détection automatisée de signaux (DAS)..... | 14 |
| 4.5 Définition des cas d'évènement cardiovasculaire majeurs : | 14 |
| 5- Résultats | 15 |
| 5.1 Chiffres de vente-Données d'exposition en France..... | 15 |
| 5.2 Données en France sur la période du 01/08/2017 au 31/03/2018..... | 16 |
| 5.3 Analyse de la détection automatisé des signaux (BNPV) | 23 |
| 5.4 Données au niveau mondial..... | 23 |
| 6- Discussion des résultats..... | 27 |
| 7- Conclusions et propositions du CRPV | 28 |
| Références bibliographiques | 29 |
| Annexe 1 : tableau récapitulatif des cas de décès | 31 |
| Annexe 2 : Listing des cas sur la période 01/08/2017 au 31/03/2018..... | 36 |
| Annexe 3 - Répartition des effets indésirables par termes PT (MedDRA) selon la gravité des cas (période 2 du 01/08/2017-31/03/2018 et période cumulative du 01/04/2018-31/03/2018) / * Termes dans le RCP | 43 |
| Annexe 4 - Résumé des caractéristiques du produit..... | 49 |

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 |

| | |
|-------------|--|
| <i>PRAC</i> | <i>comité européen du médicament pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance</i> |
| <i>PUT</i> | <i>Protocole d'Utilisation Thérapeutique et de recueil d'informations</i> |
| <i>RCP</i> | <i>Résumé des Caractéristiques du Produit</i> |
| <i>SOC</i> | <i>System Organ Class</i> |

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. Un 1^{er} rapport de suivi national de pharmacovigilance d'UPTRAVI® (sélexipag), couvrant la période du 01/04/2017 au 31/07/2017 a été présenté en décembre 2017 au CTPV, où aucun nouveau problème de sécurité n'avait été retrouvé.

Méthodes : Les effets indésirables enregistrés entre le 01/08/2017 et le 31/03/2018 (2^{ème} période de suivi) 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 8 mois, il a été estimé qu'environ 184 patients avaient été exposés au sélexipag. Sur un total de 66 observations, 19 étaient graves dont 5 décès : 1 arrêt cardiorespiratoire soudain, 4 décompensations de la maladie dont 1 décès lié à une décompensation de l'HTAP dans les suites d'une fracture du col fémoral. Ces décès sont survenus chez des patients qui avaient une maladie évoluée. Le taux de décès au cours de ce suivi est ainsi estimé à 2,7% (IC95% : 0,4%-5,1%) Ce résultat reste inférieur aux valeurs attendues dans le traitement de l'HTAP. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont des effets attendus avec UPTRAVI®: céphalées (6,4%), diarrhées (4,9%), nausées (4,3%), fatigue (4,4%) et myalgies (4,14%). La plupart 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 2^{ème} rapport de suivi national de pharmacovigilance d'UPTRAVI® (sélexipag), couvrant la période du 01/08/2017 au 31/03/2018, aucun nouveau problème de sécurité n'est mis en évidence. Le rapporteur est favorable à la poursuite du suivi national de pharmacovigilance sur les 6 prochains mois, comme prévu.

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) | 42 pays dont USA, Canada, Suisse et Japon En Europe : Autriche, Allemagne, Belgique, Danemark, Finlande, Islande, France, Pays-Bas, Portugal, Norvège, Espagne, Suède et Royaume-Uni |

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 III de la NYHA, ainsi que pour ceux en classe II pour l'ambrisentan et le macitentan.
- 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 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.

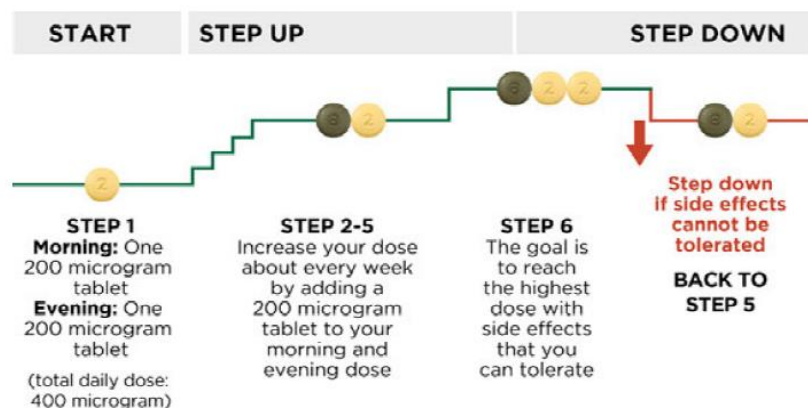
L'efficacité a été démontrée sur une population de patients atteints d'HTAP, comprenant des HTAP idiopathiques et héréditaires, des HTAP associées à une connectivite et des HTAP associées à une cardiopathie congénitale simple corrigée.

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.
- Utilisation concomitante des inhibiteurs puissants du cytochrome CYP2C8 (ex : gemfibrozil)

2.6 Interactions médicamenteuses :

In vitro, le sélexipag est un inhibiteur du CYP2C8 et du CYP2C9, inducteurs du CYP3A4 et CYP2C9. Ainsi que des transporteurs OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3 et BCRP [Gnerre, 2018].

- *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).
- L'agrément aux collectivités d'UPTRAVI® a été publié au JO le 16 décembre 2017.

- Par ailleurs, l'inscription d'UPTRAVI® sur la liste de rétrocession a été publiée au JO le 27 décembre 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.

La Commission de la Transparence de la HAS en date du 25/10/2017 à émis les avis suivants :

Service Médical Rendu (SMR)

| | |
|-------------|---|
| Faible | Le service médical rendu par UPTRAVI® est faible dans le traitement de l'HTAP en classe fonctionnelle OMS III, en trithérapie avec un antagoniste des récepteurs de l'endothéline (ARE) et un inhibiteur de la phosphodiesterase de type 5 (iPDE-5), chez les patients insuffisamment contrôlés par ces deux molécules associées. |
| Insuffisant | Le service médical rendu par UPTRAVI® est insuffisant pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres indications de l'AMM, à savoir : <ul style="list-style-type: none"> • dans le traitement de l'HTAP en classe fonctionnelle OMS II, • dans le traitement de l'HTAP en classe fonctionnelle OMS III en monothérapie ou en bithérapie avec un ARE et/ou un iPDE-5 chez les patients suffisamment contrôlés par ces molécules. |

Amélioration du service médical rendu (ASMR)

| | |
|-------------|--|
| V (absence) | <p>Compte-tenu :</p> <ul style="list-style-type: none">• des seules données cliniques disponibles versus placebo, associé ou non à un ARE et/ou un IPDE-5, en l'absence de comparaison à un analogue de la prostacycline injectable en trithérapie alors que cela était possible,• de données fondées sur un critère de jugement combiné associant des sous-critères de pertinence clinique différente et reposant principalement sur la réduction des aggravations de l'HTAP (étude GRIPHON),• de l'absence de différence observée en termes de mortalité, que ce soit en tant que premier événement du critère de jugement principal combiné ou en termes de mortalité toutes causes jusqu'à la fin de l'étude,• des effets indésirables liés à l'association de plusieurs vasodilatateurs, en l'absence de donnée robuste de qualité de vie,• et au regard du besoin médical partiellement couvert par les analogues de la prostacycline injectables, <p>La Commission considère qu'UPTRAVI®, en association à un ARE et un IPDE-5, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge de l'HTAP en classe fonctionnelle OMS III, en trithérapie avec un antagoniste des récepteurs de l'endothéline (ARE) et un inhibiteur de la phosphodiesterase de type 5 (iPDE-5), chez les patients insuffisamment contrôlés par ces deux molécules associées.</p> |
|-------------|--|

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

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.

Un 1^{er} rapport de suivi national de pharmacovigilance d'UPTRAVI® (sélexipag), couvrant la période du 01/04/2017 au 31/07/2017 a été présenté en décembre 2017 au CTPV, où aucun nouveau problème de sécurité n'avait été retrouvé. Les initiations de traitement ont été reprises à partir du 13 avril 2017.

Il s'agit ici du 2^{ème} rapport du CRPV de Limoges sur la période du 1^{er} août 2017 au 31 mars 2018.

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
- 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 07/06/2018

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 01/08/2017 et le 31/05/2018

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.

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] ». En date du 24/07/2018, 91 références PubMed étaient référencées.

Les bilans bibliographiques mensuels du laboratoire ont été également utilisés.

4.4 Détection automatisée de signaux (DAS)

L'ANSM a adressé une extraction de la détection automatisée des signaux (DAS) de la BNPV le 07/06/2018.

4.5 Définition des cas d'évènement cardiovasculaire majeurs :

La définition d'un évènement cardio-vasculaire dans le cadre de suivi est la suivante : décès soudain, arrêt cardiaque, arrêt cardio-respiratoire, infarctus du myocarde, occlusion des artères coronaires, troponine augmentée, accident ischémique transitoire, accident cérébro-vasculaire, hémorragie cérébrale.

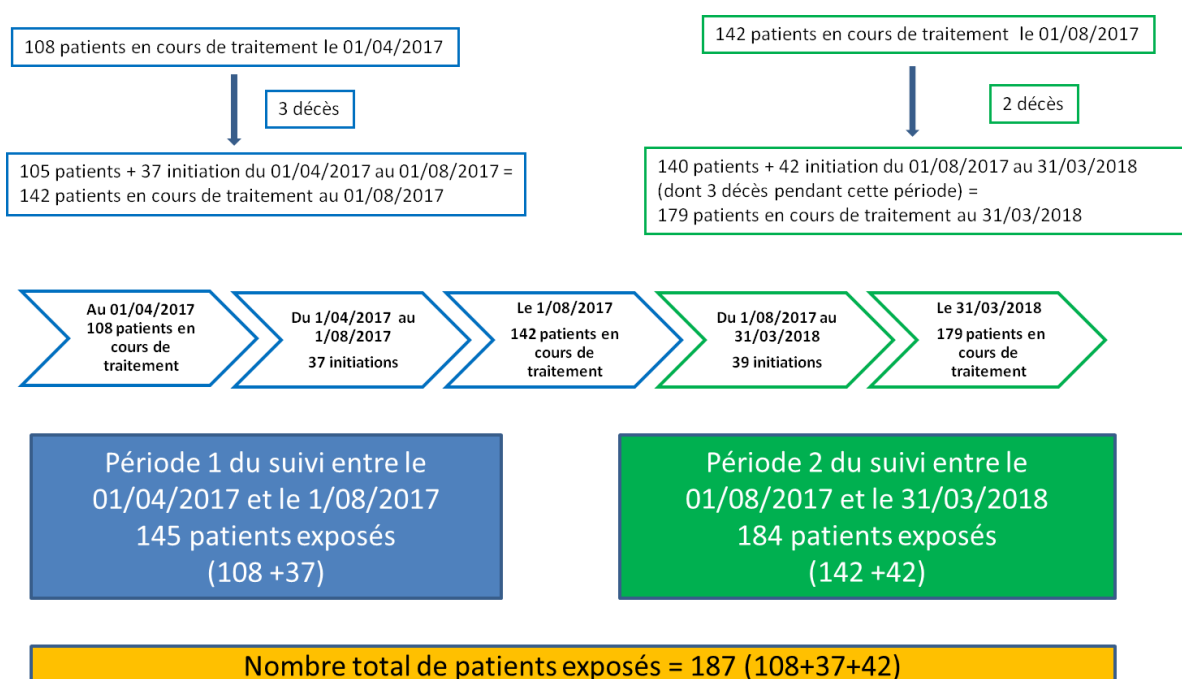
5- Résultats

5.1 Chiffres de vente-Données d'exposition en France

Sur la période de suivi du 01/08/2017 au 31/03/2018, 142 patients étaient en cours de traitement au 01/08/2017. Parmi ces 142 patients, 2 sont décédés et 42 patients ont initié un traitement sur cette période de suivi (dont 3 sont décédés). Au total, 184 patients étaient exposés sur la période n°2 du suivi.

Le laboratoire a par ailleurs corrigé les chiffres d'exposition de la première période de suivi en indiquant qu'au 01/04/2017, 108 patients étaient en cours de traitement (dont 3 patient sont décédés durant la période de suivi du 01/04/2017 au 01/08/2017) et que sur la période totale du 1/04/2017 au 31/03/2018, 37 patients ont initié un traitement. Au total, 145 patients ont été exposés sur la période n°1 du suivi.

Au total, depuis le début du suivi (01/04/2017 au 31/03/2018), 187 (108 +37+42) patients ont été exposés au sélexipag.



Ne disposant pas de la durée moyenne de traitement, les calculs d'incidence seront réalisés en fonction du nombre de patients exposés et non en fonction de l'exposition cumulée (personnes-années).

5.2 Données en France sur la période du 01/08/2017 au 31/03/2018

Cas notifiés au laboratoire : 66 cas (19 graves, 47 non graves)

Cas notifiés aux CRPV: 4 cas graves, également notifiés au laboratoire

→ **Au total, sur la période du 01/08/2017 au 31/03/2018 :**

- 66 cas dont 19 graves et 47 non graves.
- Parmi les 19 cas graves, 5 décès.

Tableau 1– Répartition des cas (01/08/2017-31/03/2018)

| BNPV | | | Laboratoire | | | Total (après élimination des doublons) | | |
|------------|--------|------------|-------------|--------|------------|---|--------|-------|
| Non graves | Graves | Sous-total | Non graves | Graves | Sous-total | Non graves | Graves | Total |
| 0 | 4 | 4 | 47 | 19 | 66 | 47 | 19 | 66 |

Depuis le début du suivi, soit du 01/04/2017 au 31/03/2018, on dénombre 89 cas pour 182 patients exposés (soit 48,9%), dont 62 cas non graves (34,1%) et 27 cas graves (14,8%) (incluant 8 décès soit 4,4%).

Caractéristiques des patients ayant présenté un EI au cours de la 2^{ème} période de suivi :

Les 66 cas correspondent à 66 patients, dont 16 (24%) sont des hommes et 49 (76%) sont des femmes (1 patient de genre inconnu), soit un rapport H/F de 0,33.

L'âge est connu pour 60 patients ; l'âge moyen est de 58,2±16,3 ans (médiane : 61 ans, extrêmes : 16-83 ans).

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

Au total, il y a 654 effets indésirables (termes PT), dont 186 parmi les cas graves et 486 parmi les cas non graves. On dénombre 36 effets indésirables parmi les 5 cas de décès.

Tableau 2– Répartition des effets indésirables (termes PT) par SOC selon la gravité des cas (période n°2 du 01/08/2017-31/03/2018 et période cumulative du 01/04/2017-31/03/2018)

| SOC | Période 2 du suivi | | | | Cumulatif | | | |
|--|----------------------------|----------------------------|--------------------------------|----------------|----------------------------|----------------------------|--------------------------------|----------------|
| | Nb EI des cas Graves (n,%) | Nb EI des cas fatals (n,%) | Nb EI des cas Non Graves (n,%) | Total EI (n,%) | Nb EI des cas Graves (n,%) | Nb EI des cas fatals (n,%) | Nb EI des cas Non Graves (n,%) | Total EI (n,%) |
| Gastrointestinal disorders | 37 (19.9%) | 3 (8.3%) | 107 (22.86%) | 144 (22.0%) | 54 (19.6%) | 8 (10.8%) | 132 (23.7%) | 186 (22.4%) |
| General disorders and administration site conditions | 21 (11.3%) | 5 (13.9%) | 65 (13.9%) | 86 (13.1%) | 37 (13.4%) | 14 (18.9%) | 81 (14.6%) | 118 (14.2%) |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | 24 (12.9%) | 7 (19.4%) | 58 (12.4%) | 82 (12.5%) | 37 (13.4%) | 12 (16.2%) | 64 (11.5%) | 101 (12.1%) |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | 19 (10.2%) | 4 (11.1%) | 60 (12.8%) | 79 (12.1%) | 24 (8.7%) | 6 (8.1%) | 70 (12.6%) | 94 (11.3%) |
| Nervous system disorders | 18 (9.7%) | 2 (5.6%) | 56 (12.0%) | 74 (11.3%) | 25 (9.1%) | 4 (5.4%) | 70 (12.6%) | 95 (11.4%) |
| Infections and infestations | 7 (3.8%) | 2 (5.6%) | 22 (4.7%) | 29 (4.4%) | 13 (4.7%) | 4 (5.4%) | 22 (4.0%) | 35 (4.2%) |
| Psychiatric disorders | 9 (4.8%) | 2 (5.6%) | 13 (2.8%) | 22 (3.4%) | 10 (3.6%) | 3 (4.1%) | 15 (2.7%) | 25 (3.0%) |
| Metabolism and nutrition disorders | 7 (3.8%) | 3 (8.3%) | 14 (3.0%) | 21 (3.2%) | 13 (4.7%) | 6 (8.1%) | 15 (2.7%) | 28 (3.4%) |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | 3 (1.6%) | 1 (2.8%) | 18 (3.8%) | 21 (3.2%) | 7 (2.5%) | 3 (4.1%) | 19 (3.4%) | 26 (3.1%) |
| Vascular disorders | 5 (2.7%) | 0 (0%) | 14 (3.0%) | 19 (2.9%) | 6 (2.2%) | 1 (1.4%) | 19 (3.4%) | 25 (3.0%) |
| Injury, poisoning and procedural complications | 7 (3.8%) | 2 (5.6%) | 11 (2.4%) | 18 (2.8%) | 10 (3.6%) | 2 (2.7%) | 15 (2.7%) | 25 (3.0%) |
| Investigations | 6 (3.2%) | 0 (0%) | 12 (2.6%) | 18 (2.8%) | 7 (2.5%) | 0 (0%) | 12 (2.2%) | 19 (2.3%) |
| Cardiac disorders | 9 (4.8%) | 3 (8.3%) | 2 (0.4%) | 11 (1.7%) | 12 (4.3%) | 6 (8.1%) | 2 (0.4%) | 14 (1.7%) |
| Ear and labyrinth disorders | 2 (1.1%) | 0 (0%) | 4 (0.9%) | 6 (0.9%) | 2 (0.7%) | 0 (0%) | 4 (0.7%) | 6 (0.7%) |
| Renal and urinary disorders | 2 (1.1%) | 1 (2.8%) | 4 (0.9%) | 6 (0.9%) | 3 (1.1%) | 2 (2.7%) | 6 (1.1%) | 9 (1.1%) |
| Eye disorders | 4 (2.2%) | 1 (2.8%) | 1 (0.2%) | 5 (0.8%) | 5 (1.8%) | 1 (1.4%) | 2 (0.4%) | 7 (0.8%) |
| Social circumstances | 3 (1.6%) | 0 (0%) | 2 (0.4%) | 5 (0.8%) | 4 (1.4%) | 0 (0%) | 2 (0.4%) | 6 (0.7%) |
| Reproductive system and breast disorders | 0 (0%) | 0 (0%) | 3 (0.6%) | 3 (0.5%) | 1 (0.4%) | 1 (1.4%) | 3 (0.5%) | 4 (0.5%) |
| Surgical and medical procedures | 2 (1.1%) | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 3 (0.5%) | 3 (1.1%) | 0 (0%) | 2 (0.4%) | 5 (0.6%) |
| Blood and lymphatic system disorders | 1 (0.5%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 2 (0.7%) | 1 (1.4%) | 0 (0%) | 2 (0.2%) |
| Product issues | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) |
| Endocrine disorders | - | - | - | - | 1 (0.4%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (0.1%) |
| TOTAL | 186 | 36 | 468 | 654 | 276 | 74 | 556 | 832 |

Caractéristiques des cas d'effets indésirables

Parmi les 66 cas notifiés, 19 (28,8%) étaient graves et 47 (71,2%) étaient non graves.

Description des cas graves (n=19)

- Critères de gravité
 - Hospitalisations = 9 cas
 - Médicalement significatif : 4 cas
 - Invalidité : 1 cas
 - Décès : 5 cas

Evolution des cas

- Décès : 5 cas
- Rétabli/résolu : 20 cas
- Amélioration : 5 cas
- Non rétabli/résolu : 26 cas
- Inconnu : 10 cas

Les EI les plus fréquemment rapportés sont des effets listés avec UPTRAVI® (sauf fatigue) : céphalées (6,4%), diarrhées (4,9%), fatigue (4,4%), nausées (4,3%), et myalgies (4,1%). 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. Cette classification est comparable au suivi 1 (tableau 3).

Tableau 3– Répartition des effets indésirables par termes PT (MedDRA) selon la gravité des cas (période n°2 du 01/08/2017-31/03/2018 et période cumulative du 01/04/2017-31/03/2018) / * Termes dans le RCP (N>5 lors du suivi 2)

| TERMES PT | Période 2 du suivi | | | Cumulatif | | |
|---------------------------------|-----------------------|--------------------------|----------------|-----------------------|--------------------------|----------------|
| | Cas graves (Nb, % EI) | Cas non graves (Nb,% EI) | TOTAL (N, %EI) | Cas graves (Nb, % EI) | Cas non graves (Nb,% EI) | TOTAL (N, %EI) |
| Headache* | 11 (5.9 %) | 31 (6.6%) | 42 (6.4%) | 15 (5.4%) | 41 (7.4%) | 56 (6.7%) |
| Diarrhoea* | 9 (4.8%) | 23 (4.9%) | 32 (4.9%) | 15 (5.4%) | 30 (5.4 %) | 45 (5.4%) |
| Fatigue | 7 (3.8%) | 22 (4.7%) | 29 (4.4%) | 11 (4.0%) | 27 (4.9%) | 38 (4.6%) |
| Nausea* | 8 (4.3%) | 20 (4.3%) | 28 (4.3%) | 11 (4.0%) | 25 (4.5%) | 36 (4.3%) |
| Myalgia* | 6 (3.2%) | 21 (4.5%) | 27 (4.1%) | 6 (2.2%) | 27 (4.9%) | 33 (4.0%) |
| Dyspnoea | 5 (2.7%) | 19(4.1%) | 24 (3.7%) | 8 (2.9%) | 21 (3.8%) | 29 (3.5%) |
| Decreased appetite * | 4 (2.2%) | 11 (2.4%) | 15 (2.3%) | 7 (2.5%) | 12 (2.2%) | 19 (2.3%) |
| Vomiting* | 5 (2.7%) | 10 (2.1%) | 15 (2.3%) | 7 (2.5%) | 14 (2.5%) | 21 (2.5%) |
| Abdominal pain* | 5 (2.7%) | 9 (1.9%) | 14 (2.1%) | 8 (2.9%) | 10 (1.8%) | 18 (2.2%) |
| Pain in jaw* | 4 (2.2%) | 10 (2.1%) | 14 (2.1%) | 6 (2.2%) | 11 (2.0%) | 17 (2.0%) |
| Cough | 1 (0.5%) | 10 (2.1%) | 11 (1.7%) | 1 (0.4%) | 10 (1.8%) | 11 (1.3%) |
| Faeces soft | 3 (1.6%) | 8 (1.7%) | 11 (1.7%) | 3 (1.1%) | 10 (1.8%) | 13 (1.6%) |
| Nasopharyngitis* | 0 (0%) | 9 (1.9%) | 9 (1.4%) | 0 (0%) | 9 (1.6%) | 9 (1.1%) |
| Bronchitis | 3 (1.6%) | 5 (1.1%) | 8 (1.2%) | 3 (1.1%) | 5 (0.9%) | 8 (1.0%) |
| Erythema* | 3 (1.6%) | 5 (1.1%) | 8 (1.2%) | 5 (1.8%) | 6 (1.1%) | 11 (1.3%) |
| Nasal congestion * | 3 (1.6%) | 5 (1.1%) | 8 (1.2%) | 3 (1.1%) | 5 (0.9%) | 8 (1.0%) |
| Dizziness | 0 (0%) | 7 (1.5%) | 7 (1.1%) | 2 (0.7%) | 7 (1.3%) | 9 (1.1%) |
| Drug dose omission | 1 (0.5%) | 6 (1.3%) | 7 (1.1%) | 1 (0.4%) | 6 (1.1%) | 7 (0.8%) |
| Dyspepsia | 0 (0%) | 7 (1.5%) | 7 (1.1%) | 0 (0%) | 7 (1.3%) | 7 (0.8%) |
| Hot flush * | 3 (1.6%) | 4 (0.9%) | 7 (1.1%) | 3 (1.1%) | 8 (1.4%) | 11 (1.3%) |
| Insomnia | 1 (0.5%) | 6 (1.3%) | 7 (1.1%) | 1 (0.4%) | 6 (1.1%) | 7 (0.8%) |
| Oedema peripheral | 3 (1.6%) | 4 (0.9%) | 7 (1.1%) | 3 (1.1%) | 4 (0.7%) | 7 (0.8%) |
| Sleep disorder | 4 (2.2%) | 3 (0.6%) | 7 (1.1%) | 5 (1.8%) | 3 (0.5%) | 8 (1.0%) |
| Abdominal pain upper* | 1 (0.5%) | 5 (1.1%) | 6 (0.9%) | 1 (0.4%) | 7 (1.3%) | 8 (1.0%) |
| Condition aggravated | 3 (1.6%) | 3 (0.6%) | 6 (0.9%) | 6 (2.2%) | 5 (0.9%) | 11 (1.3%) |
| Depressed mood | 3 (1.6%) | 3 (0.6%) | 6 (0.9%) | 3 (1.1%) | 3 (0.5%) | 6 (0.7%) |
| Dyspnoea exertional | 0 (0%) | 6 (1.3%) | 6 (0.9%) | 1 (0.4%) | 6 (1.1%) | 7 (0.8%) |
| Epistaxis | 3 (1.6%) | 2 (0.4%) | 5 (0.8%) | 3 (1.1%) | 2 (0.4%) | 5 (0.6%) |
| Fall | 3 (1.6%) | 2 (0.4%) | 5 (0.8%) | 4 (1.4%) | 2 (0.4%) | 6 (0.7%) |
| Gastroesophageal reflux disease | 1 (0.5%) | 4 (0.9%) | 5 (0.8%) | 1 (0.4%) | 4 (0.7%) | 5 (0.6%) |
| Limb discomfort | 1 (0.5%) | 4 (0.9%) | 5 (0.8%) | 1 (0.4%) | 4 (0.7%) | 5 (0.6%) |
| Pain in extremity* | 1 (0.5%) | 4 (0.9%) | 5 (0.8%) | 2 (0.7%) | 5 (0.9%) | 7 (0.8%) |
| Pulmonary arterial hypertension | 3 (1.6%) | 2 (0.4%) | 5 (0.8%) | 6 (2.2%) | 4 (0.7%) | 10 (1.2%) |
| Tachycardia * | 4 (2.2%) | 1 (0.2%) | 5 (0.8%) | 4 (1.4%) | 1 (0.2%) | 5 (0.6%) |
| Others | 74 (39,8%) | 177 (37,8%) | 251 (38,4%) | 120 (43,5%) | 209 (37,6%) | 329 (39,5%) |
| TOTAL | 186 | 468 | 654 | 276 | 556 | 832 |

Description des 5 cas d'évolution fatale pendant la 2^{ème} période de suivi

Cas : homme de 76 ans souffrant d'une HTAP idiopathique (stade non précisé), sous bosentan et tadalafil. Il est traité par UPTRAVI® depuis mi-octobre 2017 avec augmentation progressive de la dose jusqu'à 1600 µg*2/jour. Pendant cette escalade de dose, il va présenter différents effets indésirables : rigidité musculaire, myalgie, fatigue, diarrhée, rougeur du visage, nez bouché, céphalée, perte d'appétit, manque de moral. Ces symptômes ont été traités par lopéramide et paracétamol. Compte tenu de la présence de plusieurs effets indésirables le 26/12/2017, la posologie d'UPTRAVI® est diminuée à 1400 µg*2/jour. Le 01/01/2018, il est hospitalisé en raison de difficultés respiratoires. Il décède le 03/01/2018 d'une **décompensation de sa maladie sur cause infectieuse** (grippe soupçonnée).

Cas (dossier succinct) : homme de 73 ans souffrant d'une HTAP idiopathique (NYHA classe fonctionnelle non rapportée), sous bosentan et tadalafil. Il est traité par UPTRAVI® depuis 24/11/2016 à la dose de 200 µg*2/jour jusqu'à atteindre la dose de 1000 µg*2/jour le 25/01/2017. A une date inconnue, le patient est admis à l'hôpital pour une **fracture du col fémoral après une chute**. Il décède d'une décompensation de son HTAP, la fracture du col fémoral ayant probablement été un facteur aggravant.

Cas : femme de 75 ans souffrant d'une HTAP associée à une sclérodémie (NYHA classe III). Parmi ces antécédents, on note un diabète de type 2, une insuffisance mitrale, une hypothyroïdie substituée et une angiodyplasie. Un traitement par VELETRI® (epoprostenol) a été débuté à une date non spécifiée ; en septembre 2017, elle présente une hémorragie digestive sur un ulcère gastroduodénal. Les prostacyclines et l'ambrisentan ont été interrompus (en septembre 2017 pour l'ambrisentan et à une date non précisée pour la prostacycline) (mauvaise tolérance). Le 05/02/2018, UPTRAVI® a été introduit à la dose de 200 µg*2/jour jusqu'à atteindre la dose de 800 µg*2/jour le 02/03/2018 (patiente en mauvais état général). La patiente est **décédée à une date inconnue du fait de la progression de sa maladie selon le médecin**. A noter, une glycémie déséquilibrée après l'introduction d'UPTRAVI® en février 2018 et un épisode de décompensation cardiaque.

Cas : femme de 67 ans souffrant d'une HTAP d'origine médicamenteuse (benfluorex) (NYHA classe III), sous bosentan et sildenafil. Elle présente également un diabète de type 2, une HTA, hypercholestérolémie, une insuffisance mitrale et des séquelles d'une pneumopathie d'hypersensibilité. Elle reçoit par ailleurs metformine, glycazide, sitagliptine, ézétimibe/simvastatine, et oxygénothérapie. Elle a débuté le traitement par UPTRAVI® le 06/06/2017 avec augmentation progressive de la dose jusqu'à 1000 µg*2/jour en octobre 2017. A cette dose, elle se plaint de céphalées et de douleurs des membres inférieurs. Le 06/10/2017, elle fait un **arrêt cardio-respiratoire** en prenant son petit déjeuner. L'ECG montre un rythme sinusal accéléré avec bloc de branche droit, sans trouble de la repolarisation, onde R ample et onde S réduite en V1 (signe d'HVD). L'échographie trans-thoracique montre une fonction ventriculaire normale avec un ratio VD/VG>2 et FEVG normale. Le scanner thoracique met en évidence un emphysème pulmonaire. Le scanner cérébral indique l'absence d'hémorragie cérébrale. La biologie montre une acidose métabolique. Malgré un transfert rapide au CHU et un support par catécholamines, la patiente décède le 07/10/2017.

Cas (dossier succinct) : femme de 73 ans souffrant d'une HTAP associée à une sclérodémie sévère (pas de précision de la classe NYHA), sous bosentan et sildenafil. Le 17/08/2017, un traitement par UPTRAVI® est débuté à la dose de 200 µg*2/jour avec escalade progressive de la dose pour atteindre 1000 µg*2/jour le 08/09/2017. Le 01/10/2017, le traitement est interrompu et le 03/10/2017, la patiente est **en hypoxie et décède de l'évolution péjorative de sa maladie**.

Pour rappel, les 3 cas de décès lors de la 1^{ère} période de suivi :

Cas : homme de 75 ans souffrant d'HTAP (NYHA classe III) et de sclérodémie systémique avec atteinte œsophagienne, sous bosentan et tadalafil. 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.

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 résolus 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 >=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 8 cas de décès depuis le début du suivi, auxquels ont été ajoutés les 5 cas de décès ayant conduit au déclenchement du signal début 2017.

**Le taux de décès au cours de la période 2 est de 2,7% (IC95% : 0,4%-5,1%) (5/184).
Le taux cumulé des décès depuis le début du suivi est de 4,3% (IC95% 1,4%-7,2%) (8/187).**

Pour information (hors période de suivi 2) : 3 décès

Cas : homme de 65 ans souffrant d'une HTAP héréditaire (NYHA classe III), sous bosentan. Il débute le traitement par UPTRAVI® le 26/02/2018 avec une augmentation progressive de la dose jusqu'à 1000 µg*2/jour le 07/04/2018, puis diminution à 800 µg*2/jour à compter du 01/06/2018. Le 18 juin 2018, le patient est admis en soins intensifs compte tenu de **la dégradation de son état avec apparition d'une insuffisance rénale sévère** (pas de valeur de la clairance de la créatinine disponible mais mis sous dialyse) et une perte de poids de 10 kg

en 3-4 mois. Un cancer est suspecté. Le patient avait consommé de l'ibuprofène et codéine pour des douleurs. Le patient va décéder en soins intensif dans la nuit du 05 au 06 juillet 2018.

Cas : femme de 75 ans souffrant d'une HTAP, sous bosentan et sildénafil traitée par sélexipag à la dose de 1600 µg*2/jour. Cette patiente était incluse dans l'étude clinique GRIPHON depuis 2010 et dans l'étude en ouvert depuis fin 2014. Elle était également traitée par allopurinol, amiodarone, potassium, furosémide, lévothyroxine, sulfate de morphine, oxazépam, fluindione, spironolactone, tiapride. Dans ces antécédents, on note un flutter lié à une fibrillation, un tassement vertébral, une goutte, un syndrome dépressif, une insuffisance cardiaque droite, une insuffisance rénale chronique (Cl = 30 mL/min), une hypothyroïdie et une diverticulite sigmoïdienne. Elle est hospitalisée pour un syndrome occlusif aigu sur une sténose sigmoïdienne, avant de décéder le 2 mai 2018 d'un arrêt cardiorespiratoire.

Cas : femme de 64 ans souffrant d'une HTAP associée à une sclérodémie (NYHA classe IV), sous bosentan. Elle souffre également d'un diabète de type 2. UPTRAVI® a été introduit à compter du 17/03/2018 à la dose de 200 µg*2/jour avec une augmentation progressive des doses. Toutefois, on constate des épisodes de plus en plus fréquents de **difficultés respiratoires, des épisodes de tachycardie** qui persistent malgré la baisse de dose du sélexipag. Le 19/06/2018, elle est hospitalisée avec un diagnostic de phase terminale d'HTAP, le sélexipag (800 µg*2/jour) est arrêté le 20/06/2018 et un relais par époprosténol est débuté sans succès et elle décède (**cause décès déclarée : insuffisance cardiaque droite**).

Description des cas avec des événements cardiovasculaires majeurs pendant la 2^{ème} période de suivi

Parmi les cas graves, on dénombre 4 cas avec des EI cardio-vasculaires, dont 1 décès ().

Parmi ces 4 cas graves :

- 1 arrêt cardio-respiratoire conduisant au décès () déjà décrit plus haut)
- 1 décompensation cardiaque (succinct,)
- 2 tachycardies :
 - o une tachycardie associée à des céphalées lors du passage à la dose de 1600 µg*2/j, céphalées qui se sont résolues sous paracétamol)
 - o une tachycardie persistante dose-dépendante, arrêt du traitement à la demande de la patiente ().

Il n'y a donc eu qu'un seul événement cardio-vasculaire majeur (§4.5) pendant la période de suivi : **cas** .

Autre cas graves significatifs :

Cas : femme de 62 ans, souffrant d'une HTAP associée à une sclérodémie, sous bosentan, ambrisentan, tadalafil, furosémide, dobutamine et spironolactone. Elle a aussi pour antécédent une insuffisance rénale, un diabète (type non précisé), une hypertension artérielle), une maladie veino-occlusive et une fracture ostéoporotique. . Son traitement au long cours serait ésomeprazole, prednisone, paracétamol, sulfaméthoxazole/triméthoprime, aspirine et glimépiride. A la suite d'une décompensation cardiaque droite, UPTRAVI® a été introduit le 21/06/2017 à la posologie de 200 µg*2/jour avec augmentation jusqu'à 800 µg*2/jour le 28/06/2017. A cette posologie, les lipases sont à 473 UI/L (normale 73-393 UI/L). Le scanner abdominal est en faveur d'une **atteinte pancréatique**. Le 6 juillet 2017, UPTRAVI® est augmenté à 1200 µg*2/jour et les lipases augmentent à 1278 UI/L. UPTRAVI® est diminué à 200 µg*2/jour le 29/07/2017, les lipases étant à 6289 UI/L. La recherche de causes de pancréatite (biliaire, calcium, hypertriglycéridémie) est négative, en revanche les anticorps FAN sont positifs (ANCA et anti-dermatopolymyosite négatifs). Les lipases restent augmentées à 3596 UI/L (07/08/2017) et 6289 UI/L (30/09/2017). Le 31/10/2017, les lipases se sont normalisées (193 UI/L), sans traitement particulier (pas d'immunosuppresseur). Depuis le 03/08/2017, elle reçoit UPTRAVI® à la posologie de 800 µg*2/jour.

5.3 Analyse de la détection automatisé des signaux (BNPV)

| IDX | PT_NAME_FR | COUNT | STATUT DE L'EI | STATUT DU SIGNAL | COMMENTAIRES |
|-------|-----------------------------------|-------|------------------|------------------|--|
| 14497 | Arrêt cardiorespiratoire | 4 | Non liste | Signal clos | |
| 27656 | Insuffisance ventriculaire droite | 2 | Non listé | | Relatif à l'état de la maladie |
| 31683 | Hypertension pulmonaire | 2 | Non listé | | Relatif à l'état de la maladie |
| 32405 | Anémie microcytaire | 2 | Terme approchant | | Anémie, Diminution du taux d'hémoglobine |
| 34827 | Mort subite | 2 | Non liste | Signal clos | |
| 41358 | Syncope | 2 | Non listé | | 4.4 et 4.8 (hypotension) |
| 45041 | Mort | 2 | Non listé | Signal clos | |
| 56945 | Perturbation de l'attention | 2 | Non listé | | |

IDX = INDEX --> indique le rang du classement de la disproportionnalité étudiée. Plus le rang est "petit", plus l'association statistique du couple MEDICAMENT - EI est forte. A l'inverse, plus les rangs sont élevés, plus l'association statistique du couple MEDICAMENT - EI diminué

PT_NAME_FR : description de l'EI (au niveau PT)

COUNT = nombre de cas pour lesquels le couple MEDICAMENT - EI a été rapporté dans la BNPV

Statut de l'EI : listé en 4.4 / listé en 4.8 / listé en 4.4 et 4.8 / listé dans une autre rubrique (préciser dans le commentaire) / terme approchant listé (à préciser dans le champ commentaire) / non listé

Statut du signal : signal potentiel clos (= signal non confirmé) , signal potentiel en suivi (= données complémentaires à demander et à analyser afin de prendre des mesures ou de clôturer le signal), signal confirmé avec propositions de mesures, signal déjà en cours de traitement

5.4 Données au niveau mondial

- Données générales PSUR (du 21/06/2017 au 20/12/2017, 4^{ème} PSUR)

6800 patients ont été exposés depuis la commercialisation du sélexipag (21/12/2015 au 30/11/2017), la très grande majorité aux USA (n=4608). Il est estimé environ 1029 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.

Table 5-5 Estimated cumulative post-marketing exposure by region

| Region | Estimated patient exposure |
|------------------------|----------------------------|
| European Economic Area | 1029 |
| United States | 4608 |
| Japan | 866 |
| Rest of the World | 297 |
| Total | 6800 |

Estimated cumulative patient exposure to selexipag, by region (21-Dec-2015 to 30-Nov-2017).

EU/EEA: The estimated cumulative exposure to commercial selexipag in the EU/EEA, by country, is as follows:

Table 5-6 Estimated cumulative post-marketing exposure in the EU/EEA

| Country | Number of patients exposed |
|----------------|----------------------------|
| Austria | 19 |
| Belgium | 27 |
| Denmark | 5 |
| Finland | 10 |
| France | 248 |
| Germany | 447 |
| Greece | 30 |
| Hungary | 1 |
| Iceland | 1 |
| Netherlands | 102 |
| Norway | 17 |
| Portugal | 9 |
| Spain | 72 |
| Sweden | 35 |
| United Kingdom | 6 |
| Total | 1029 |

Estimated cumulative patient exposure to selexipag, by country in the EU/European Economic Area (21-Dec-2015 to 30-Nov-2017).

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

| | |
|----------------------------------|---|
| Important identified risks | Hypotension Anaemia Hyperthyroidism |
| Important potential risks | Pulmonary oedema associated with pulmonary veno-occlusive disease 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 |
| Important identified interaction | Concomitant use with substrates of intestinal CYP2C8 |
| 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 moderate inhibitors of CYP2C8 and strong inhibitors of UGT1A3 and UGT2B7 |

Table 6-6 Most frequent adverse events

| PT with a frequency > 4% (in the interval or cumulatively) | Number of events and crude AE reporting rates | | | |
|---|---|-------|---------------------------------------|-------|
| | Interval (initial cases) (5334 patients exposed) | | Cumulative (6800 patients exposed) | |
| Headache | 840 | 15.7% | 3249 | 47.8% |
| Diarrhoea | 520 | 9.7% | 2194 | 32.3% |
| Nausea | 434 | 8.1% | 1843 | 27.1% |
| Dyspnoea | 330 | 6.2% | 1273 | 18.7% |
| Pain in jaw | 289 | 5.4% | 1220 | 17.9% |
| Myalgia | 262 | 4.9% | 1182 | 17.4% |
| Pain in extremity | 211 | 4.0% | 1085 | 16.0% |
| Fatigue | 196 | 3.7% | 826 | 12.1% |
| Pain | 180 | 3.4% | 854 | 12.6% |
| Vomiting | 176 | 3.3% | 685 | 10.1% |
| Malaise | 171 | 3.2% | 617 | 9.1% |
| Arthralgia | 165 | 3.1% | 781 | 11.5% |
| Dizziness | 137 | 2.6% | 662 | 9.7% |
| Decreased appetite | 117 | 2.2% | 496 | 7.3% |
| Condition aggravated | 99 | 1.9% | 374 | 5.5% |
| Hypotension | 99 | 1.9% | 374 | 5.5% |
| Flushing | 98 | 1.8% | 414 | 6.1% |
| Asthenia | 97 | 1.8% | 396 | 5.8% |
| Abdominal discomfort | 95 | 1.8% | 429 | 6.3% |
| Feeling abnormal | 87 | 1.6% | 367 | 5.4% |
| Abdominal pain upper | 76 | 1.4% | 284 | 4.2% |
| Insomnia | 74 | 1.4% | 312 | 4.6% |
| Cough | 70 | 1.3% | 291 | 4.3% |
| Back pain | 67 | 1.3% | 346 | 5.1% |
| Fluid retention | 67 | 1.3% | 289 | 4.3% |
| Subset total (of PTs listed above) | 4957 | | 20,843 | |
| Subset total (of PTs not listed above) | 4564 | | 18,522 | |
| Total (All PTs) | 9521 | | 39,365 | |

Les 3 SOC's avec le plus d'EI rapportés étaient : troubles gastro-intestinaux (1741 EI), troubles généraux (1597 EI) et troubles neurologiques (1331 EI).

Ces EI sont le plus souvent le reflet du mécanisme d'action du sélexipag, survenant lors de l'augmentation des posologies : céphalées, diarrhées, nausées, douleurs de la mâchoire, myalgies et douleurs des extrémités.

Concernant les cas fatals au niveau international, depuis le début de la commercialisation, le taux annuel estimé de décès rapporté durant les 12 derniers mois, concernant 6047 patients exposés au selexipag, est de 5,2% (317 décès/6047 patients sur la période 01/12/2016-30/11/2017). Le taux de décès cumulé est de 7,4% (505 décès/6800 patients). Ces valeurs sont dans l'intervalle attendu du taux de mortalité retrouvé dans la littérature (11-15%) [Benza 2012, Mc Laughlin 2009].

Le tableau ci-dessous reprend les causes rapportées de décès de ces cas fatals dans la période suivi du PSUR 4.

Table 15-4 Overview of cases according to the nature of fatal events (interval and cumulative data)

| | Number of cases | |
|---|----------------------------------|-----------------------------------|
| | Interval n | Cumulative n |
| Total number of fatal cases | 221 | 505 |
| Cases with cause of death reported: | 107 | 238 |
| Nature of fatal events: cardiovascular attributable to PAH | 80 | 179 |
| • <i>PAH/PH disease progression</i> | 43 | 94 |
| • <i>Cardiac failure (congestive)</i> | 15 | 31 |
| • <i>(Acute) Respiratory failure</i> | 15 | 31 |
| • <i>Right ventricular failure</i> | 6 | 21 |
| • <i>Cardiac arrest / cardio-respiratory arrest</i> | 14 | 20 |
| • <i>Sudden death/sudden cardiac death</i> | 2 | 6 |
| • <i>Cardiogenic shock</i> | 1 | 3 |
| • <i>Cardiac disorder</i> | 6 | 16 |
| Nature of fatal events: other causes | 49 (incl. 22 cases above) | 111 (incl. 52 cases above) |
| • <i>Sepsis or infection</i> | 17 | 25 |
| • <i>Renal or hepatic disease</i> | 5 | 15 |
| • <i>Pre-existing lung disease</i> | 4 | 11 |
| • <i>Malignant neoplasm</i> | 7 | 13 |
| • <i>Bleeding events (context of)</i> | 0 | 6 |
| • <i>Other</i> | 11 | 29 |

Table shows the number of cases with reported causes of death. A single case may include more than 1 fatal diagnosis.

Interval: 21-Jun-2017 to 20-Dec-2017 Cumulative: 21-Dec-2015 to 20-Dec-2017

PAH = pulmonary arterial hypertension; PH = pulmonary hypertension.

Il ressort après analyse du PSUR 4 que, dans 78% des cas, le sélexipag était utilisé conformément à l'AMM, mais généralement chez des patients ayant une HTAP avancée, avec une dysfonction ventriculaire droite ou une insuffisance ventriculaire droite associé à une autre défaillance d'organe, souffrant de multiples comorbidités sévères qui peuvent contribuer au décès. L'essai clinique GRIPHON-OL montre également que les décès surviennent également chez des patients très avancés dans la maladie.

Le rapporteur de l'EMA considère qu'il n'y a pas d'éléments nouveaux par rapport aux précédents PSUR et préconise de clôturer le signal tout en ayant un suivi de pharmacovigilance classique.

Concernant les événements cardiovasculaires (définis au §4.5), il apparaît que ces cas surviennent très majoritairement chez des personnes âgées, ayant une HTAP avancée avec une dysfonction ventriculaire droite importante et des comorbidités cardio-vasculaires.

Parmi les faits marquants survenus sur la période du PSUR4 :

- La FDA a demandé que l'hypotension soit ajoutée dans le RCP américain (décembre 2017) ; cette information est déjà présente dans la section 4.4 du RCP européen.
- A la suite du PSUR 3, le CHMP de l'EMA a approuvé la reclassification de l'hyperthyroïdie dans les risques importants identifiés.
- Le « Health Canada » a analysé les cas d'hépatites dans les essais cliniques du sélexipag et a conclu que le rôle du sélexipag ne peut être discerné étant donné l'incidence des atteintes hépatiques attendue chez les patients souffrant d'HTAP ainsi que de la présence d'autres thérapies concomitantes pouvant être également impliquées dans la survenue d'hépatite.

Le PSUR4 fait état des études observationnelles en cours sur UPTRAVI®.

- ✓ **Etude SPHERE** : utilisation en vie réelle du sélexipag aux Etats-Unis : 404 patients inclus, 72% de femmes, moyenne d'âge 59 ans, durée moyenne d'exposition au sélexipag est de 11,6 mois, 41,4 % stade NYHA III et 30,3% NYHA II, 8,3% NYHA I et 2,5% NYHA IV (17,4% inconnu). 96,9% patients prenaient au moins un autre traitement de l'HTAP, 14 (3,5%) décès associés à la progression de la maladie ou liés aux comorbidités des patients.
- ✓ **Etude EXPOSURE** : étude multicentrique européenne observationnelle en vie réelle nouvellement traités par sélexipag (« UPTRAVI® cohort », 1450 patients attendus) ou par d'autres traitement de l'HTAP (« other PAH therapy cohort », 1850 patients attendus), cette étude inclut les événements cardio-vasculaires majeurs et toutes les causes de décès. Les patients seront suivis 18 mois. Les premières inclusions ont commencés fin août 2017. Le rapport final est attendu en 2023.

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 conclusions du PRAC étaient les suivantes : les données ne suggèrent pas une augmentation de la mortalité avec UPTRAVI®, et le taux de décès observés avec 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 est resté ouvert car les données restaient limitées. UPTRAVI® pouvait être poursuivi et initié chez les patients souffrant d'HTAP. Après analyse du PSUR4, le rapporteur de l'EMA considère qu'il n'y a pas d'élément nouveau par rapport aux précédents PSUR et préconise de clôturer le signal tout en ayant un suivi de pharmacovigilance classique.

A la lumière des données de cette nouvelle **période de suivi de 8 mois** en France, les nouveaux 5 cas de décès recueillis sur la période de ce rapport correspondent à **un taux de mortalité de 2,7% (IC95% : 0,4%-5,1%)**, qui reste inférieur aux valeurs attendues dans le traitement de l'HTAP.

- 1 arrêt cardio-respiratoire
- 1 décès dans le cadre d'une décompensation de la maladie dans un contexte infectieux
- 1 décès lié à une décompensation de l'HTAP, dans les suites d'une fracture du col fémoral
- 2 décès dans le cadre d'une évolution péjorative de la maladie

Depuis le début du suivi de PV en France (01/04/2017-31/03/2018), le **taux de décès** est de **4,3% (IC95% 1,4%-7,2%)**

Dans le PSUR4, le taux de décès cumulé estimé est de 7,4%.

:

L'analyse de la littérature indique par ailleurs que :

- **L'HTAP reste une maladie fatale avec une mortalité entre 11% et 15% dans la 1^{ère} année sous traitement** [McLaughlin 2009, Benza 2012]].
- 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 fatales (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, Hoeper 2002, Okada 1999, Rajdev 2012, Sadushi-Koliçi 2012, Utsunomiya 2009].
- **Les décès soudains surviennent chez 17% des patients avec une HTAP.** [Hoeper 2002, Okada 1999].

➤ *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 cas d'arrêt cardiorespiratoire, discuté plus haut puisqu'il était associé à une évolution fatale.

Le dernier PSUR ne permet pas de se prononcer sur un risque augmenté d'événements cardiovasculaires. Les cas surviennent très majoritairement chez des personnes âgées, ayant une HTAP avancée avec une dysfonction ventriculaire droite importante et des comorbidités cardio-vasculaires.

7- Conclusions et propositions du CRPV

Il s'agit du deuxième rapport du suivi national d'UPTRAVI® sur une période de 8 mois, avec maintenant un recul total de 12 mois sur les données cumulées (soit depuis la reprise autorisée des initiations de traitement à la suite du signal sur les décès en début de l'année 2017).

Ce suivi, essentiellement focalisé sur les décès, les effets cardiovasculaires et les effets indésirables graves, n'apporte pas d'élément susceptible de remettre en cause la balance bénéfice-risque du médicament dans l'HTAP.

Le CRPV rapporteur propose la poursuite du suivi national pour 6 mois supplémentaires comme prévu (soit un suivi de 18 mois).

Références bibliographiques

- ✓ Benza RL, Miller DP, Barst RJ, Badesch DB, Frost AE, McGoon MD. An evaluation of long-term survival from time of diagnosis in pulmonary arterial hypertension from the REVEAL Registry. *Chest* 2012;142:448-456.
- ✓ Bruderer S, Petersen-Sylla M, Boehler M, Remeňová T, Halabi A, Dingemanse 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, Vrapı 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.
- ✓ Gnerre C, Segrestaa J, Seeland S, Äänismaa P, Pfeifer T, Delahaye S, de Kanter R, Ichikawa T, Yamada T, Treiber A. The metabolism and drug-drug interaction potential of the selective prostacyclin receptor agonist selexipag. *Xenobiotica* 2018;48:704-719.
- ✓ 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, Dingemanse 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, Dingemanse 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.

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 n°2 de suivi national du 01/08/2017 au 31/03/2018 | | | | | | | | | | | |
| | 76 ans, H | idiopathique | inconnue | Bosentan Tadalafil | ? | ? | ? | ? | 1400 µg*2/j | 2,5 mois | Insuffisance respiratoire aiguë sur infection |
| | 73 ans, H | idiopathique | NYHA classe I | Bosentan Tadalafil | ? | ? | ? | Non | 1000 µg*2/j | 2 mois | décompensation de l'HTAP, dans les suites d'une fracture du col fémoral |
| | 75 ans, F | connectivite | NYHA classe III | Aucun traitement au moment du début de sélexipag | ? | ? | Diabète de type 2, insuffisance mitrale, hypothyroïdie, angiodyplasie | Oui | 800 µg*2/j | 1 mois | Progression de l'HTAP |
| | 67 ans, F | anorexigène | NYHA classe III | Bosentan Sildénafil | Metformine, glycazide, sitagliptine, ezetimibe/simvastatine | Non | Diabète de type 2, HTA, hypercholestérolémie, insuffisance mitrale | Oui | 1000 µg*2/j | 5 mois | Arrêt cardio-respiratoire |
| | 73 ans, F | connectivite | ? (dit « sévère ») | Bosentan Sildénafil | ? | ? | ? | ? | 1000 µg*2/j | 1 mois | Hypoxie sur évolution péjorative de l'HTAP |
| Cas de la période n°1 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, | Non | Dénutrition, anémie par carence, insuffisance | Oui | 1400 µg*2/j | 5 mois | Défaillance du ventricule droit et épanchement péricardique, |

| | | | | | | | | | | | |
|---|-----------|--------------|---|--------------------------|---|-----|---|-----|------------|----------|--|
| | | | | | furosémide, ésoméprazole, métopropramide, paracétamol, potassium, racecadotril, carmellose sodique | | rénale aiguë | | | | évolution péjorative de la maladie |
| | 76 ans, H | idiopathique | NYHA classe IV, aggravation de la maladie | Bosentan Sildénafil | | Non | ? | Non | 800 µg*2/j | 1 mois | Décès soudain (mais cause inconnue) |
| | 79 ans, F | idiopathique | aggravation de la maladie | Bosentan Sildénafil | furosémide, spironolactone, fluindione, ésoméprazole, escitalopram | Non | Cancer ovarien opéré, roubles 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 Sildénafil | 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-triméthoprime | 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 | Bosentan | Amiodarone, simvastatine, metformine, | Non | Diabète, dyslipidémie, AC/FA, | Oui | 800 µg | 1 mois | Insuffisance respiratoire aiguë sur |

| | | | | | | | | | | | |
|---|-----------------|--------------|--|----------------------------|--|-----|---|-----|-------------|-------------|---|
| | | | de la maladie | Tadalafil | glicazide, furosémide | | angioplastie des coronaires | | | | 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 Sildénafil | Aspirine, clopidogrel, paracétamol, bisoprolol, ramipril, atorvastatine, furosémide | Non | Neurofibromatos e de type 1, syndrome d'panée du sommeil, infarctus du myocarde, insuffisance rénale (50 ml/min) | Oui | 400 µg*2/j | 15 jours | Infarctus du myocarde |
| Cas survenus après le 01/04/2018 | | | | | | | | | | | |
| | 75 ans, F | ? | ? | Bosentan Sildénafil | allopurinol, amiodarone, potassium, furosémide, lévothyroxine, sulfate de morphine, oxazépam, fluindione, spironolactone, tiapride | Non | flutter lié à une fibrillation, tassement vertébral, goutte, syndrome dépressif, insuffisance cardiaque droite, insuffisance rénale chronique (30 mL/min), hypothyroïdie, diverticulite sigmoïdienne | ? | 1600 µg*2/j | 8 ans | Syndrome occlusif aigu sur une sténose sigmoïdienne suivi d'un arrêt cardiorespiratoi re |
| | 66 ans, H | héréditaire | NYHA classe III | Bosentan | ? | ? | ? | Oui | 800 µg*2/j | 35 jours | Altération de l'état général (suspicion de cancer) suivi d'un décès sur insuffisance rénale en soins intensifs |

| | | | | | | | | | | | |
|--|-----------|--------------|----------------|----------|---|---|-------------------|-----|---|--------|--|
| | 65 ans, F | connectivite | NYHA classe IV | Bosentan | ? | ? | Diabète de type 2 | Non | N'était plus sous selexipag lors du décès | 3 mois | Insuffisance cardiaque droite sur HTAP terminale |
|--|-----------|--------------|----------------|----------|---|---|-------------------|-----|---|--------|--|

Annexe 2 : Listing des cas sur la période 01/08/2017 au 31/03/2018

Listing des cas graves

| Case Number | Patient Gender | Patient Age | Event System Organ class | Event preferred terms | Case seriousness criteria |
|-------------|----------------|-------------|--|---------------------------------|---------------------------|
| | Male | 73 Years | Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Pulmonary arterial hypertension | Death |
| | | | General disorders and administration site conditions | Condition aggravated | |
| | | | Injury, poisoning and procedural complications | Femoral neck fracture | |
| | | | Injury, poisoning and procedural complications | Fall | |
| | Female | 80 Years | Injury, poisoning and procedural complications | Fall | Hospitalized |
| | | | Surgical and medical procedures | Skin graft | |
| | Female | 64 Years | Musculoskeletal and connective tissue disorders | Myalgia | Hospitalized |
| | | | Nervous system disorders | Headache | |
| | | | Musculoskeletal and connective tissue disorders | Arthralgia | |
| | | | General disorders and administration site conditions | Fatigue | |
| | | | Musculoskeletal and connective tissue disorders | Pain in jaw | |
| | | | Eye disorders | Eye oedema | |
| | | | Gastrointestinal disorders | Diarrhoea | |
| | | | Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Dyspnoea | |
| | Female | 67 Years | Cardiac disorders | Cardio-respiratory arrest | Death |
| | | | Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Hypoxia | |
| | | | Metabolism and nutrition disorders | Metabolic acidosis | |
| | | | Cardiac disorders | Tachycardia | |
| | | | Eye disorders | Pupils unequal | |
| | | | Renal and urinary disorders | Anuria | |
| | Female | 73 Years | Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Pulmonary arterial hypertension | Death |
| | | | Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Hypoxia | |

| | | | | | |
|--|--------|----------|--|-------------------------|-----------------------|
| | Female | 50 Years | Nervous system disorders | Headache | Disability |
| | | | General disorders and administration site conditions | Fatigue | |
| | | | Vascular disorders | Hot flush | |
| | | | Skin and subcutaneous tissue disorders | Erythema | |
| | | | Cardiac disorders | Tachycardia | |
| | | | Psychiatric disorders | Depressed mood | |
| | | | Psychiatric disorders | Sleep disorder | |
| | | | Gastrointestinal disorders | Abdominal pain | |
| | | | Gastrointestinal disorders | Vomiting | |
| | | | Gastrointestinal disorders | Diarrhoea | |
| | | | Infections and infestations | Bronchitis | |
| | Female | 44 Years | Injury, poisoning and procedural complications | Hand fracture | Medically significant |
| | | | Gastrointestinal disorders | Diarrhoea | |
| | | | Gastrointestinal disorders | Faeces soft | |
| | | | Nervous system disorders | Headache | |
| | | | Musculoskeletal and connective tissue disorders | Myalgia | |
| | | | Gastrointestinal disorders | Retching | |
| | | | Injury, poisoning and procedural complications | Fall | |
| | | | Gastrointestinal disorders | Nausea | |
| | | | Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Dyspnoea | |
| | | | General disorders and administration site conditions | Chest discomfort | |
| | | | Injury, poisoning and procedural complications | Extra dose administered | |
| | | | General disorders and administration site conditions | Fatigue | |
| | | | Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Epistaxis | |
| | | | Psychiatric disorders | Sleep disorder | |
| | Male | 66 Years | General disorders and administration site conditions | Chest pain | Medically significant |
| | | | Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Epistaxis | |
| | | | General disorders and administration | Localised oedema | |

| | | | | | |
|--|--------|----------|--|---------------------------------------|-----------------------|
| | | | site conditions | | |
| | | | Musculoskeletal and connective tissue disorders | Myalgia | |
| | | | Infections and infestations | Sinusitis | |
| | | | General disorders and administration site conditions | Fatigue | |
| | | | Psychiatric disorders | Insomnia | |
| | | | Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Nasal congestion | |
| | | | Gastrointestinal disorders | Nausea | |
| | | | Metabolism and nutrition disorders | Decreased appetite | |
| | | | Nervous system disorders | Headache | |
| | | | General disorders and administration site conditions | Oedema peripheral | |
| | | | Social circumstances | Walking disability | |
| | | | Gastrointestinal disorders | Faeces soft | |
| | | | General disorders and administration site conditions | General physical health deterioration | |
| | Female | 42 Years | General disorders and administration site conditions | Fatigue | Medically significant |
| | | | Nervous system disorders | Headache | |
| | | | Gastrointestinal disorders | Nausea | |
| | | | Vascular disorders | Flushing | |
| | | | Musculoskeletal and connective tissue disorders | Pain in jaw | |
| | | | Gastrointestinal disorders | Abdominal distension | |
| | | | Gastrointestinal disorders | Gastrooesophageal reflux disease | |
| | | | Gastrointestinal disorders | Abdominal pain upper | |
| | | | Gastrointestinal disorders | Abdominal pain | |
| | | | Nervous system disorders | Disturbance in attention | |
| | | | Gastrointestinal disorders | Vomiting | |
| | | | Musculoskeletal and connective tissue disorders | Myalgia | |
| | | | Investigations | Blood pressure decreased | |
| | | | Gastrointestinal disorders | Diarrhoea | |
| | | | Musculoskeletal and connective tissue disorders | Arthralgia | |
| | | | Social circumstances | Bedridden | |

| | | | | | |
|--|--------|----------|--|--|--------------|
| | | | Injury, poisoning and procedural complications | Drug dose omission | |
| | | | Social circumstances | Impaired driving ability | |
| | | | Musculoskeletal and connective tissue disorders | Back pain | |
| | | | Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Dyspnoea | |
| | | | Investigations | International normalised ratio fluctuation | |
| | Female | 62 Years | Gastrointestinal disorders | Pancreatitis acute | Hospitalized |
| | | | Investigations | Lipase increased | |
| | | | Gastrointestinal disorders | Abdominal pain | |
| | | | General disorders and administration site conditions | Chest pain | |
| | | | Gastrointestinal disorders | Vomiting | |
| | | | Gastrointestinal disorders | Pancreatic enlargement | |
| | | | Infections and infestations | Sepsis | |
| | | | Investigations | Acinetobacter test positive | |
| | | | Blood and lymphatic system disorders | Thrombocytopenia | |
| | | | General disorders and administration site conditions | Oedema peripheral | |
| | Female | Blank | General disorders and administration site conditions | Oedema peripheral | Hospitalized |
| | | | Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Pleural effusion | |
| | | | Cardiac disorders | Palpitations | |
| | | | Cardiac disorders | Cardiac failure | |
| | | | Vascular disorders | Venoocclusive disease | |
| | | | Cardiac disorders | Arrhythmia | |
| | Male | 76 Years | Infections and infestations | Infection | Death |
| | | | General disorders and administration site conditions | Condition aggravated | |
| | | | Infections and infestations | Influenza | |
| | | | Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Dyspnoea | |
| | | | Psychiatric disorders | Depressed mood | |

| | | | | | |
|--|--------|----------|--|--------------------------------|--------------|
| | | | General disorders and administration site conditions | Fatigue | |
| | | | Gastrointestinal disorders | Faeces soft | |
| | | | Gastrointestinal disorders | Diarrhoea | |
| | | | Musculoskeletal and connective tissue disorders | Myalgia | |
| | | | Metabolism and nutrition disorders | Decreased appetite | |
| | | | Nervous system disorders | Headache | |
| | | | Musculoskeletal and connective tissue disorders | Mobility decreased | |
| | | | Gastrointestinal disorders | Nausea | |
| | | | Skin and subcutaneous tissue disorders | Erythema | |
| | | | General disorders and administration site conditions | Thirst | |
| | | | Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Nasal congestion | |
| | | | Musculoskeletal and connective tissue disorders | Musculoskeletal stiffness | |
| | Female | 47 Years | Nervous system disorders | Migraine | Hospitalized |
| | | | Nervous system disorders | Altered state of consciousness | |
| | | | Nervous system disorders | Disturbance in attention | |
| | | | Nervous system disorders | Headache | |
| | | | Musculoskeletal and connective tissue disorders | Pain in jaw | |
| | | | Metabolism and nutrition disorders | Decreased appetite | |
| | | | Gastrointestinal disorders | Nausea | |
| | | | Gastrointestinal disorders | Vomiting | |
| | | | Ear and labyrinth disorders | Tinnitus | |
| | | | Gastrointestinal disorders | Diarrhoea | |
| | Female | 48 Years | Cardiac disorders | Tachycardia | Hospitalized |
| | | | General disorders and administration site conditions | Chest discomfort | |
| | | | Investigations | Transplant evaluation | |
| | | | Surgical and medical procedures | Gastrostomy | |
| | | | Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Epistaxis | |
| | | | Nervous system disorders | Headache | |

| | | | | | |
|--|--------|----------|--|--------------------------------|-----------------------|
| | | | Nervous system disorders | Burning sensation | |
| | | | General disorders and administration site conditions | Fatigue | |
| | | | Musculoskeletal and connective tissue disorders | Limb discomfort | |
| | | | Renal and urinary disorders | Polyuria | |
| | | | Psychiatric disorders | Depression | |
| | | | Gastrointestinal disorders | Abdominal pain | |
| | | | Eye disorders | Vision blurred | |
| | | | Gastrointestinal disorders | Diarrhoea | |
| | | | Skin and subcutaneous tissue disorders | Erythema | |
| | | | Vascular disorders | Hot flush | |
| | | | Investigations | Body temperature increased | |
| | | | Metabolism and nutrition disorders | Decreased appetite | |
| | | | Gastrointestinal disorders | Nausea | |
| | | | Psychiatric disorders | Depressed mood | |
| | | | Psychiatric disorders | Sleep disorder | |
| | Female | 44 Years | Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Haemoptysis | Hospitalized |
| | | | Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Pulmonary alveolar haemorrhage | |
| | | | Gastrointestinal disorders | Nausea | |
| | | | Gastrointestinal disorders | Diarrhoea | |
| | | | Nervous system disorders | Headache | |
| | Female | 60 Years | General disorders and administration site conditions | Condition aggravated | Hospitalized |
| | Female | 48 Years | Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Pharyngeal oedema | Medically significant |
| | | | Nervous system disorders | Headache | |
| | | | Musculoskeletal and connective tissue disorders | Pain in extremity | |
| | | | Gastrointestinal disorders | Gingival pain | |
| | | | Gastrointestinal disorders | Nausea | |
| | | | Gastrointestinal disorders | Abdominal pain | |
| | | | Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Dyspnoea | |
| | | | Infections and infestations | Bronchitis | |

| | | | | | |
|--|--------|----------|--|---------------------------------|--------------|
| | | | Vascular disorders | Hot flush | |
| | | | Metabolism and nutrition disorders | Increased appetite | |
| | | | Ear and labyrinth disorders | Tinnitus | |
| | | | Nervous system disorders | Dysgeusia | |
| | | | Gastrointestinal disorders | Vomiting | |
| | | | Musculoskeletal and connective tissue disorders | Pain in jaw | |
| | | | Musculoskeletal and connective tissue disorders | Back pain | |
| | | | Eye disorders | Photophobia | |
| | | | Gastrointestinal disorders | Diarrhoea | |
| | | | Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Hiccups | |
| | | | Musculoskeletal and connective tissue disorders | Neck pain | |
| | | | Cardiac disorders | Tachycardia | |
| | Female | 41 Years | Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Cough | Hospitalized |
| | | | Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Oropharyngeal pain | |
| | | | Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Nasal congestion | |
| | | | Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Respiratory disorder | |
| | | | Infections and infestations | Bronchitis | |
| | | | Nervous system disorders | Headache | |
| | Female | 75 Years | Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Pulmonary arterial hypertension | Death |
| | | | General disorders and administration site conditions | Disease progression | |
| | | | Cardiac disorders | Cardiac failure | |
| | | | Nervous system disorders | Tremor | |
| | | | Musculoskeletal and connective tissue disorders | Myalgia | |
| | | | Metabolism and nutrition disorders | Hyperglycaemia | |
| | | | Psychiatric disorders | Sleep disorder | |

Listing des numéros des cas non graves :

Annexe 3 - Répartition des effets indésirables par termes PT (MedDRA) selon la gravité des cas (période 2 du 01/08/2017-31/03/2018 et période cumulative du 01/04/2017-31/03/2018) / * Termes dans le RCP

| TERMES PT | Période 2 du suivi | | | Cumulatif | | |
|---------------------------------|-----------------------|--------------------------|----------------|-----------------------|--------------------------|----------------|
| | Cas graves (Nb, % EI) | Cas non graves (Nb,% EI) | TOTAL (N, %EI) | Cas graves (Nb, % EI) | Cas non graves (Nb,% EI) | TOTAL (N, %EI) |
| Headache* | 11 (5.9 %) | 31 (6.6%) | 42 (6.4%) | 15 (5.4%) | 41 (7.4%) | 56 (6.7%) |
| Diarrhoea* | 9 (4.8%) | 23 (4.9%) | 32 (4.9%) | 15 (5.4%) | 30 (5.4 %) | 45 (5.4%) |
| Fatigue | 7 (3.8%) | 22 (4.7%) | 29 (4.4%) | 11 (4.0%) | 27 (4.9%) | 38 (4.6%) |
| Nausea* | 8 (4.3%) | 20 (4.3%) | 28 (4.3%) | 11 (4.0%) | 25 (4.5%) | 36 (4.3%) |
| Myalgia* | 6 (3.2%) | 21 (4.5%) | 27 (4.1%) | 6 (2.2%) | 27 (4.9%) | 33 (4.0%) |
| Dyspnoea | 5 (2.7%) | 19(4.1%) | 24 (3.7%) | 8 (2.9%) | 21 (3.8%) | 29 (3.5%) |
| Decreased appetite * | 4 (2.2%) | 11 (2.4%) | 15 (2.3%) | 7 (2.5%) | 12 (2.2%) | 19 (2.3%) |
| Vomiting* | 5 (2.7%) | 10 (2.1%) | 15 (2.3%) | 7 (2.5%) | 14 (2.5%) | 21 (2.5%) |
| Abdominal pain* | 5 (2.7%) | 9 (1.9%) | 14 (2.1%) | 8 (2.9%) | 10 (1.8%) | 18 (2.2%) |
| Pain in jaw* | 4 (2.2%) | 10 (2.1%) | 14 (2.1%) | 6 (2.2%) | 11 (2.0%) | 17 (2.0%) |
| Cough | 1 (0.5%) | 10 (2.1%) | 11 (1.7%) | 1 (0.4%) | 10 (1.8%) | 11 (1.3%) |
| Faeces soft | 3 (1.6%) | 8 (1.7%) | 11 (1.7%) | 3 (1.1%) | 10 (1.8%) | 13 (1.6%) |
| Nasopharyngitis* | 0 (0%) | 9 (1.9%) | 9 (1.4%) | 0 (0%) | 9 (1.6%) | 9 (1.1%) |
| Bronchitis | 3 (1.6%) | 5 (1.1%) | 8 (1.2%) | 3 (1.1%) | 5 (0.9%) | 8 (1.0%) |
| Erythema* | 3 (1.6%) | 5 (1.1%) | 8 (1.2%) | 5 (1.8%) | 6 (1.1%) | 11 (1.3%) |
| Nasal congestion * | 3 (1.6%) | 5 (1.1%) | 8 (1.2%) | 3 (1.1%) | 5 (0.9%) | 8 (1.0%) |
| Dizziness | 0 (0%) | 7 (1.5%) | 7 (1.1%) | 2 (0.7%) | 7 (1.3%) | 9 (1.1%) |
| Drug dose omission | 1 (0.5%) | 6 (1.3%) | 7 (1.1%) | 1 (0.4%) | 6 (1.1%) | 7 (0.8%) |
| Dyspepsia | 0 (0%) | 7 (1.5%) | 7 (1.1%) | 0 (0%) | 7 (1.3%) | 7 (0.8%) |
| Hot flush * | 3 (1.6%) | 4 (0.9%) | 7 (1.1%) | 3 (1.1%) | 8 (1.4%) | 11 (1.3%) |
| Insomnia | 1 (0.5%) | 6 (1.3%) | 7 (1.1%) | 1 (0.4%) | 6 (1.1%) | 7 (0.8%) |
| Oedema peripheral | 3 (1.6%) | 4 (0.9%) | 7 (1.1%) | 3 (1.1%) | 4 (0.7%) | 7 (0.8%) |
| Sleep disorder | 4 (2.2%) | 3 (0.6%) | 7 (1.1%) | 5 (1.8%) | 3 (0.5%) | 8 (1.0%) |
| Abdominal pain upper * | 1 (0.5%) | 5 (1.1%) | 6 (0.9%) | 1 (0.4%) | 7 (1.3%) | 8 (1.0%) |
| Condition aggravated | 3 (1.6%) | 3 (0.6%) | 6 (0.9%) | 6 (2.2%) | 5 (0.9%) | 11 (1.3%) |
| Depressed mood | 3 (1.6%) | 3 (0.6%) | 6 (0.9%) | 3 (1.1%) | 3 (0.5%) | 6 (0.7%) |
| Dyspnoea exertional | 0 (0%) | 6 (1.3%) | 6 (0.9%) | 1 (0.4%) | 6 (1.1%) | 7 (0.8%) |
| Epistaxis | 3 (1.6%) | 2 (0.4%) | 5 (0.8%) | 3 (1.1%) | 2 (0.4%) | 5 (0.6%) |
| Fall | 3 (1.6%) | 2 (0.4%) | 5 (0.8%) | 4 (1.4%) | 2 (0.4%) | 6 (0.7%) |
| Gastroesophageal reflux disease | 1 (0.5%) | 4 (0.9%) | 5 (0.8%) | 1 (0.4%) | 4 (0.7%) | 5 (0.6%) |
| Limb discomfort | 1 (0.5%) | 4 (0.9%) | 5 (0.8%) | 1 (0.4%) | 4 (0.7%) | 5 (0.6%) |
| Pain in extremity* | 1 (0.5%) | 4 (0.9%) | 5 (0.8%) | 2 (0.7%) | 5 (0.9%) | 7 (0.8%) |

| | | | | | | |
|---------------------------------------|----------|----------|----------|----------|----------|-----------|
| Pulmonary arterial hypertension | 3 (1.6%) | 2 (0.4%) | 5 (0.8%) | 6 (2.2%) | 4 (0.7%) | 10 (1.2%) |
| Tachycardia * | 4 (2.2%) | 1 (0.2%) | 5 (0.8%) | 4 (1.4%) | 1 (0.2%) | 5 (0.6%) |
| Abdominal distension | 1 (0.5%) | 3 (0.6%) | 4 (0.6%) | 1 (0.4%) | 5 (0.9%) | 6 (0.7%) |
| Back pain | 2 (1.1%) | 2 (0.4%) | 4 (0.6%) | 3 (1.1%) | 2 (0.4%) | 5 (0.6%) |
| Chest discomfort | 2 (1.1%) | 2 (0.4%) | 4 (0.6%) | 2 (0.7%) | 2 (0.4%) | 4 (0.5%) |
| Concomitant disease aggravated | 0 (0%) | 4 (0.9%) | 4 (0.6%) | 0 (0%) | 4 (0.7%) | 4 (0.5%) |
| Dry mouth | 0 (0%) | 4 (0.9%) | 4 (0.6%) | 1 (0.4%) | 4 (0.7%) | 5 (0.6%) |
| Flushing* | 1 (0.5%) | 3 (0.6%) | 4 (0.6%) | 1 (0.4%) | 3 (0.5%) | 4 (0.5%) |
| Muscle spasms | 0 (0%) | 4 (0.9%) | 4 (0.6%) | 1 (0.4%) | 4 (0.7%) | 5 (0.6%) |
| Weight decreased * | 0 (0%) | 4 (0.9%) | 4 (0.6%) | 0 (0%) | 4 (0.7%) | 4 (0.5%) |
| Arthralgie * | 2 (1.1%) | 1 (0.2%) | 3 (0.5%) | 2 (0.7%) | 2 (0.4%) | 4 (0.5%) |
| Bedridden | 1 (0.5%) | 2 (0.4%) | 3 (0.5%) | 2 (0.7%) | 2 (0.4%) | 4 (0.5%) |
| Blood pressure decreased * | 1 (0.5%) | 2 (0.4%) | 3 (0.5%) | 2 (0.7%) | 2 (0.4%) | 4 (0.5%) |
| Burning sensation | 1 (0.5%) | 2 (0.4%) | 3 (0.5%) | 1 (0.4%) | 2 (0.4%) | 3 (0.4%) |
| Chest pain | 2 (1.1) | 1 (0.2%) | 3 (0.5%) | 2 (0.7%) | 2 (0.4%) | 4 (0.5%) |
| Chills | 0 (0%) | 3 (0.6%) | 3 (0.5%) | 0 (0%) | 3 (0.5%) | 3 (0.4%) |
| Malaise | 0 (0%) | 3 (0.6%) | 3 (0.5%) | 1 (0.4%) | 3 (0.5%) | 4 (0.5%) |
| Oropharyngeal pain | 1 (0.5%) | 2 (0.4%) | 3 (0.5%) | 1 (0.4%) | 2 (0.4%) | 3 (0.4%) |
| Pain * | 0 (0%) | 3 (0.6%) | 3 (0.5%) | 0 (0%) | 4 (0.7%) | 4 (0.5%) |
| Paraesthesia | 0 (0%) | 3 (0.6%) | 3 (0.5%) | 0 (0%) | 5 (0.9%) | 5 (0.6%) |
| Pruritus | 0 (0%) | 3 (0.6%) | 3 (0.5%) | 1 (0.4%) | 3 (0.5%) | 4 (0.5%) |
| Pyrexia | 0 (0%) | 3 (0.6%) | 3 (0.5%) | 0 (0%) | 4 (0.7%) | 4 (0.5%) |
| Rhinorrhoea* | 0 (0%) | 3 (0.6%) | 3 (0.5%) | 0 (0%) | 3 (0.5%) | 3 (0.4%) |
| Tinnitus | 2 (1.1%) | 1 (0.2%) | 3 (0.5%) | 2 (0.7%) | 1 (0.2%) | 3 (0.4%) |
| Abdominal discomfort | 0 (0%) | 2 (0.4%) | 2 (0.3%) | 0 (0%) | 2 (0.4%) | 2 (0.2%) |
| Arrhythmia | 1 (0.5%) | 1 (0.2%) | 2 (0.3%) | 1 (0.4%) | 1 (0.2%) | 2 (0.2%) |
| Cardiac failure | 2 (1.1%) | 0 (0%) | 2 (0.3%) | 2 (0.7%) | 0 (0%) | 2 (0.2%) |
| Constipation | 0 (0%) | 2 (0.4%) | 2 (0.3%) | 1 (0.4%) | 2 (0.4%) | 3 (0.4%) |
| Disease progression | 1 (0.5%) | 1 (0.2%) | 2 (0.3%) | 2 (0.7%) | 2 (0.4%) | 4 (0.5%) |
| Disturbance in attention | 2 (1.1%) | 0 (0%) | 2 (0.3%) | 2 (0.7%) | 0 (0%) | 2 (0.2%) |
| Drug ineffective | 0 (0%) | 2 (0.4%) | 2 (0.3%) | 1 (0.4%) | 4 (0.7%) | 5 (0.6%) |
| Dysgeusia | 1 (0.5%) | 1 (0.2%) | 2 (0.3%) | 1 (0.4%) | 1 (0.2%) | 2 (0.2%) |
| Feeling abnormal | 1 (0.5%) | 1 (0.2%) | 2 (0.3%) | 1 (0.4%) | 2 (0.4%) | 3 (0.4%) |
| Gait disturbance | 0 (0%) | 2 (0.4%) | 2 (0.3%) | 0 (0%) | 3 (0.5%) | 3 (0.4%) |
| General physical health deterioration | 1 (0.5%) | 1 (0.2%) | 2 (0.3%) | 2 (0.7%) | 1 (0.2%) | 3 (0.4%) |
| Haematoma | 0 (0%) | 2 (0.4%) | 2 (0.3%) | 0 (0.0%) | 2 (0.4%) | 2 (0.2%) |
| Haemodynamic instability | 0 (0%) | 2 (0.4%) | 2 (0.3%) | 0 (0%) | 2 (0.4%) | 2 (0.2%) |
| Head discomfort | 0 (0%) | 2 (0.4%) | 2 (0.3%) | 0 (0%) | 2 (0.4%) | 2 (0.2%) |
| Hyperchlorhydria | 0 (0%) | 2 (0.4%) | 2 (0.3%) | 0 (0%) | 2 (0.4%) | 2 (0.2%) |
| Hypoxia | 2 (1.1%) | 0 (0%) | 2 (0.3%) | 2 (0.7%) | 0 (0%) | 2 (0.2%) |
| Influenza | 1 (0.5%) | 1 (0.2%) | 2 (0.3%) | 3 (1.1%) | 1 (0.2%) | 4 (0.5%) |
| Muscular weakness | 0 (0%) | 2 (0.4%) | 2 (0.3%) | 0 (0%) | 2 (0.4%) | 2 (0.2%) |
| Musculoskeletal stiffness | 1 (0.5%) | 1 (0.2%) | 2 (0.3%) | 1 (0.4%) | 1 (0.2%) | 2 (0.2%) |
| Neck pain | 1 (0.5%) | 1 (0.2%) | 2 (0.3%) | 1 (0.4%) | 2 (0.4%) | 3 (0.4%) |

| | | | | | | |
|---|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| Osteoarthritis* | 0 (0%) | 2 (0.4%) | 2 (0.3%) | 0 (0%) | 2 (0.4%) | 2 (0.2%) |
| Polyuria | 1 (0.5%) | 1 (0.2%) | 2 (0.3%) | 1 (0.4%) | 2 (0.4%) | 3 (0.4%) |
| Rash * | 0 (0%) | 2 (0.4%) | 2 (0.3%) | 0 (0%) | 2 (0.4%) | 2 (0.2%) |
| Renal pain | 0 (0%) | 2 (0.4%) | 2 (0.3%) | 0 (0%) | 2 (0.4%) | 2 (0.2%) |
| Respiratory disorder | 1 (0.5%) | 1 (0.2%) | 2 (0.3%) | 2 (0.7%) | 2 (0.4%) | 4 (0.5%) |
| Somnolence | 0 (0%) | 2 (0.4%) | 2 (0.3%) | 0 (0%) | 2 (0.4%) | 2 (0.2%) |
| Suffocation feeling | 0 (0%) | 2 (0.4%) | 2 (0.3%) | 0 (0%) | 2 (0.4%) | 2 (0.2%) |
| Thirst | 1 (0.5%) | 1 (0.2%) | 2 (0.3%) | 2 (0.7%) | 1 (0.2%) | 3 (0.4%) |
| Tremor | 1 (0.5%) | 1 (0.2%) | 2 (0.3%) | 1 (0.4%) | 2 (0.4%) | 3 (0.4%) |
| Vertigo | 0 (0%) | 2 (0.4%) | 2 (0.3%) | 0 (0%) | 2 (0.4%) | 2 (0.2%) |
| Viral upper respiratory tract infection | 0 (0%) | 2 (0.4%) | 2 (0.3%) | 0 (0%) | 2 (0.4%) | 2 (0.2%) |
| Vision blurred | 1 (0.5%) | 1 (0.2%) | 2 (0.3%) | 1 (0.4%) | 1 (0.2%) | 2 (0.2%) |
| Accidental overdose | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) |
| Acinetobacter test positive | 1 (0.5%) | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.4%) | 0 (0%) | 1 (0.1%) |
| Ageusia | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) |
| Altered state of consciousness | 1 (0.5%) | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.4%) | 0 (0%) | 1 (0.1%) |
| Amnesia | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) |
| Anal candidiasis | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) |
| Anorectal discomfort | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) |
| Anuria | 1 (0.5%) | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.4%) | 0 (0%) | 1 (0.1%) |
| Asthenia | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.4%) | 1 (0.2%) | 2 (0.2%) |
| Balance disorder | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) |
| Blood pressure increased | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) |
| Blood pressure systolic decreased | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) |
| Body temperature increased | 1 (0.5%) | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.4%) | 0 (0%) | 1 (0.1%) |
| Breast pain | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) |
| Cachexia | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) |
| Cardiac index decreased | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) |
| Cardio respiratory arrest | 1 (0.5%) | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 2 (0.7%) | 0 (0%) | 2 (0.2%) |
| Chromaturia | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) |
| Cold sweat | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) |
| Decreased activity | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) |
| Depression | 1 (0.5%) | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.4%) | 0 (0%) | 1 (0.1%) |
| Dry skin | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) |
| Dysphagia | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.4%) | 1 (0.2%) | 2 (0.2%) |
| Dysphonia | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) |
| Ear congestion | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) |
| Extra dose administered | 1 (0.5%) | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.4%) | 1 (0.2%) | 2 (0.2%) |
| Eye oedema | 1 (0.5%) | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.4%) | 0 (0%) | 1 (0.1%) |
| Face oedema | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) |
| Feeling of body temperature change | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) |
| Femoral neck fracture | 1 (0.5%) | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.4%) | 0 (0%) | 1 (0.1%) |
| Gamma-glutamyltransferase increased | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) |
| Gastric disorder | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) |

| | | | | | | |
|---|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| Gastrostomy | 1 (0.5%) | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.4%) | 0 (0%) | 1 (0.1%) |
| Genital herpes | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) |
| Gingival pain | 1 (0.5%) | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.4%) | 0 (0%) | 1 (0.1%) |
| Haemoptysis | 1 (0.5%) | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.4%) | 0 (0%) | 1 (0.1%) |
| Hand fracture | 1 (0.5%) | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.4%) | 0 (0%) | 1 (0.1%) |
| Hiccups | 1 (0.5%) | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.4%) | 0 (0%) | 1 (0.1%) |
| Hyperglycaemia | 1 (0.5%) | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.4%) | 0 (0%) | 1 (0.1%) |
| Hypersomnia | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) |
| Hypokalaemia | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.4%) | 1 (0.2%) | 2 (0.2%) |
| Impaired driving ability | 1 (0.5%) | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.4%) | 0 (0%) | 1 (0.1%) |
| Incorrect dose administered | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) |
| Increased appetite | 1 (0.5%) | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.4%) | 0 (0%) | 1 (0.1%) |
| Infection | 1 (0.5%) | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 2 (0.7%) | 0 (0%) | 2 (0.2%) |
| Inflammation | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) |
| Influenza like illness | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) |
| International normalized ratio fluctuation | 1 (0.5%) | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.4%) | 0 (0%) | 1 (0.1%) |
| Iron deficiency | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) |
| Joint stiffness | 0 (0%) | 1 (0.2) | 1 (0.2%) | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) |
| Lipase increased | 1 (0.5%) | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.4%) | 0 (0%) | 1 (0.1%) |
| Localised oedema | 1 (0.5%) | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.4%) | 0 (0%) | 1 (0.1%) |
| Loss of consciousness | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.4%) | 1 (0.2%) | 2 (0.2%) |
| Mean arterial pressure decreased | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) |
| Menstrual disorder | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) |
| Metabolic acidosis | 1 (0.5%) | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.4%) | 0 (0%) | 1 (0.1%) |
| Migraine* | 1 (0.5%) | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.4%) | 0 (0%) | 1 (0.1%) |
| Mobility decreased | 1 (0.5%) | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.4%) | 0 (0%) | 1 (0.1%) |
| Mucosal inflammation | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) |
| Muscle fatigue | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) |
| Musculoskeletal chest pain | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) |
| Musculoskeletal pain* | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) |
| Myalgia intercostal* | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) |
| Nasal crusting* | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) |
| Nightmare | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) |
| N-terminal prohormone brain natriuretic peptide increased | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) |
| Oral discomfort | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) |
| Oral pain | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) |
| Overdose | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) |
| Pallor | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) |
| Palpitations | 1 (0.5%) | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.4%) | 0 (0%) | 1 (0.1%) |
| Pancreatic enlargement | 1 (0.5%) | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.4%) | 0 (0%) | 1 (0.1%) |
| Pancreatitis acute | 1 (0.5%) | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.4%) | 0 (0%) | 1 (0.1%) |
| Peripheral venous disease | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) |
| Pharyngeal oedema | 1 (0.5%) | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.4%) | 0 (0%) | 1 (0.1%) |
| Photophobia | 1 (0.5%) | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.4%) | 0 (0%) | 1 (0.1%) |

| | | | | | | |
|------------------------------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| Photosensitivity reaction | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) |
| Pleural effusion | 1 (0.5%) | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.4%) | 0 (0%) | 1 (0.1%) |
| Product supply issue | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) |
| Productive cough | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.4%) | 1 (0.2%) | 2 (0.2%) |
| Pulmonary alveolar haemorrhage | 1 (0.5%) | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.4%) | 0 (0%) | 1 (0.1%) |
| Pupils unequal | 1 (0.5%) | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.4%) | 0 (0%) | 1 (0.1%) |
| Rash popular* | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) |
| Rash pruritic* | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) |
| Raynaud's phenomenon | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) |
| Retching | 1 (0.5%) | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.4%) | 0 (0%) | 1 (0.1%) |
| Rhinitis | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) |
| Sciatica | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) |
| Sensation of foreign body | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) |
| Sensory disturbance | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) |
| Sepsis | 1 (0.5%) | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.4%) | 0 (0%) | 1 (0.1%) |
| Sinusitis | 1 (0.5%) | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.4%) | 0 (0%) | 1 (0.1%) |
| Skin graft | 1 (0.5%) | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.4%) | 0 (0%) | 1 (0.1%) |
| Skin induration | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) |
| Skin ulcer | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) |
| Spinal pain | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) |
| Throat irritation | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) |
| Thrombocytopenia | 1 (0.5%) | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.4%) | 0 (0%) | 1 (0.1%) |
| Tooth abscess | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) |
| Tooth discolouration | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) |
| Toothache | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) |
| Torticollis | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) |
| Transplant evaluation | 1 (0.5%) | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.4%) | 0 (0%) | 1 (0.1%) |
| Trismus | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) |
| Upper airway obstruction | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) |
| Upper respiratory tract congestion | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) |
| Urinary tract infection | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) |
| Urticaria * | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) |
| Vaginal haemorrhage | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) |
| Venocclusive disease * | 1 (0.5%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.4%) | 0 (0%) | 1 (0.1%) |
| Vomiting projectile* | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) |
| Walking disability | 1 (0.5%) | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.4%) | 0 (0%) | 1 (0.1%) |
| Wisdom teeth removal | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) |
| Acute pulmonary oedema | | | | 1 (0.4%) | 0 (0%) | 1 (0.1%) |
| Alopecia | | | | 1 (0.4%) | 0 (0%) | 1 (0.1%) |
| Asthma | | | | 1 (0.4%) | 0 (0%) | 1 (0.1%) |
| Blindness transient | | | | 1 (0.4%) | 0 (0%) | 1 (0.1%) |
| Drug dose titration not performed | | | | 1 (0.4%) | 0 (0%) | 1 (0.1%) |
| Eating disorder | | | | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) |
| Eye haemorrhage | | | | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) |
| Frequent bowel movements | | | | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) |

| | | | | | | |
|----------------------------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| Haemorrhoidal haemorrhage | | | | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) |
| Hypoesthesia | | | | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) |
| Hypoglycaemia | | | | 1 (0.4%) | 0 (0%) | 1 (0.1%) |
| Hypotension* | | | | 1 (0.4%) | 1 (0.2%) | 2 (0.2%) |
| Intentional product misuse | | | | 1 (0.4%) | 1 (0.2%) | 2 (0.2%) |
| Intentional product use issue | | | | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) |
| Lung infection | | | | 1 (0.4%) | 0 (0%) | 1 (0.1%) |
| Malnutrition | | | | 1 (0.4%) | 0 (0%) | 1 (0.1%) |
| Medication error | | | | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) |
| Microcytic anaemia * | | | | 1 (0.4%) | 0 (0%) | 1 (0.1%) |
| Mood altered | | | | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) |
| Pericardial effusion | | | | 1 (0.4%) | 0 (0%) | 1 (0.1%) |
| Pneumonia | | | | 1 (0.4%) | 0 (0%) | 1 (0.1%) |
| Prostatitis | | | | 1 (0.4%) | 0 (0%) | 1 (0.1%) |
| Pulmonary embolism | | | | 1 (0.4%) | 0 (0%) | 1 (0.1%) |
| Pulmonary pain | | | | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) |
| Pulmonary veno-occlusive disease | | | | 1 (0.4%) | 0 (0%) | 1 (0.1%) |
| Renal failure | | | | 1 (0.4%) | 0 (0%) | 1 (0.1%) |
| Right ventricular failure | | | | 1 (0.4%) | 0 (0%) | 1 (0.1%) |
| Staphylococcal infection | | | | 1 (0.4%) | 0 (0%) | 1 (0.1%) |
| Sudden death | | | | 2 (0.7%) | 0 (0%) | 2 (0.2%) |
| Temperature intolerance | | | | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) |
| Therapy cessation | | | | 1 (0.4%) | 0 (0%) | 1 (0.1%) |
| Therapy change | | | | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) |
| Therapy non-responder | | | | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) |
| Thyroid mass | | | | 1 (0.4%) | 0 (0%) | 1 (0.1%) |
| Urine flow decreased | | | | 0 (0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) |
| TOTAL | 186 | 468 | 654 | 276 | 556 | 832 |

Annexe 4 - 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 ($DFGe < 30\text{ml/min/1,73m}^2$). 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 concomitant 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 (≥ 1/1 000 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 anomalies au site d'administration | | Douleurs | |

* Voir le paragraphe "description de certains effets indésirables".

Description de certains effets indésirables

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

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

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

Ces effets sont le plus souvent transitoires ou contrôlables par un traitement symptomatique. Parmi les patients recevant du sélexipag, 7,5% ont arrêté le traitement à l'étude en raison de la survenue de ces effets indésirables. Le taux d'effets indésirables graves était environ de 2,3% dans le groupe sélexipag et de 0,5% dans le groupe placebo. Les effets gastro-intestinaux observés ont répondu à un traitement anti-diarrhéique, antiémétique et anti-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 traitementmoyen) 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'évènements, multicentrique, de phase III, réalisée en double-aveugle, contrôlée contre placebo, en groupes parallèles (durée maximale d'exposition environ 4,2 ans), chez 1 156 patients ayant une HTAP symptomatique (Classe fonctionnelle OMS I-IV). Les patients ont été randomisés dans le groupe placebo (n = 582) ou dans le groupe sélexipag (n = 574). La dose a été augmentée toutes les semaines par paliers de 200 microgrammes 2 fois par jour afin de déterminer la dose individuelle d'entretien (200 - 1 600 microgrammes deux fois par jour).

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

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

L'âge moyen des patients était de 48,1 ans (de 18 à 80 ans), avec une majorité de patients caucasiens (65,0%) et de sexe féminin (79,8%). Parmi les patients, 17,9% étaient âgés de ≥ 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 évènement 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 évènements de progression de l'HTAP (tableau 1).

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

Tableau 1 : résumé des évènements de morbi-mortalité

| Critères de jugement et statistiques | Patients avec un évènement | | Comparaison des traitements : sélexipag vs placebo | | | |
|--------------------------------------|----------------------------|---------------------|--|------------------------------|-------------|-------------|
| | Placebo (n = 582) | Sélexipag (n = 574) | Diminution du risque | Diminution du risque relatif | HR (IC 99%) | Valeur de p |

| | | | absolu | (IC 99%) | | |
|---|----------------|-------------|--------|-------------------------|-----------------------|----------|
| Evènement de morbi-mortalité a | 58,2% | 41,7% | 16,5% | 40% (22% ; 54%) | 0,60 (0,46 ; 0,78) | < 0,0001 |
| Hospitalisation liée à l'HTAP b n (%) | 109 (18,7%) | 78 (13,6%) | 5,1% | 33% (2% ; 54%) | 0,67 (0,46 ; 0,98) | 0,04 |
| Progression de la maladie b n (%) | 100 (17,2%) | 38 (6,6%) | 10,6% | 64% (41% ; 78%) | 0,36 (0,22 ; 0,59) | < 0,0001 |
| Instauration d'un prostanoloïde 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 atriostomie » (1 patient dans le groupe sélexipag et 2 dans le groupe placebo)

(d) % de patients avec un évènement jusqu'à la fin de la période de traitement en double aveugle /de fin de l'étude + 7 jours ; ou jusqu'à la fin de l'étude; hazard ratio estimé avec le modèle à risque proportionnel de Cox ; valeur de p log-rank unilatéral non stratifié.

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

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

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

Le délai jusqu'au décès lié à l'HTAP ou l'hospitalisation liée à l'HTAP a été évalué en tant que critère secondaire. Chez les patients recevant le sélexipag, une diminution de 30% du risque de survenue d'un de ces 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 observée de façon sporadique. Les marges de sécurité du métabolite actif pour l'effet sur le récepteur IP par rapport à l'exposition thérapeutique chez l'homme étaient de 2 (basée sur l'exposition totale). Ces effets n'ont pas été observés dans les études de toxicité chez la souris ou le rat. Du fait de la sensibilité chez le chien à développer des invaginations intestinales 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 embry-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/>.