

MONOGRAPHIE
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

PrUPTRAVI®

Sélexipag en comprimé pelliculé

200 mcg, 400 mcg, 600 mcg, 800 mcg, 1 000 mcg, 1 200 mcg, 1 400 mcg et 1 600 mcg

Norme reconnue

Agoniste des récepteurs de la prostacycline (PGI₂) (récepteurs IP)

Janssen Inc.
19 Green Belt Drive
Toronto (Ontario) M3C 1L9

www.janssen.com/canada

Date de l'autorisation initiale :
20 janvier 2016

Date de révision :
21 avril 2022

Numéro de contrôle de la présentation : 258347

© 2022 Janssen Inc.

Marques de commerce utilisées sous licence.

MODIFICATIONS IMPORTANTES RÉCEMMENT APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique , Ajustement posologique en cas de coadministration d'inhibiteurs modérés de l'isoenzyme CYP2C8	[2020-06]
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	[2021-11]

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

MODIFICATIONS IMPORTANTES RÉCEMMENT APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
1 INDICATIONS	3
2 CONTRE-INDICATIONS	3
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	3
5 SURDOSAGE	5
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	5
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	7
8 EFFETS INDÉSIRABLES	9
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	12
10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE	15
11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	19
12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	19
PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES	20
13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES	20
14 ÉTUDES CLINIQUES	20
15 MICROBIOLOGIE	30
16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	30
RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS	33

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

UPTRAVI® (sélexipag) est indiqué dans :

- le traitement prolongé de l'hypertension artérielle pulmonaire idiopathique (HTAPI), de l'hypertension artérielle pulmonaire héritable (HTAPH), de l'HTAP associée à une affection du tissu conjonctif et de l'HTAP associée à une cardiopathie congénitale, chez les patients adultes en classe fonctionnelle (CF) II ou III de l'OMS pour retarder l'évolution de la maladie. L'évolution de la maladie comprenait l'hospitalisation imputable à l'HTAP, l'instauration d'un traitement par prostanoloïde administré par voie intraveineuse ou sous-cutanée ou tout autre événement lié à l'évolution de la maladie (diminution de la distance parcourue au test de marche de 6 minutes [DTM6] associée à l'aggravation des symptômes d'HTAP ou à la nécessité d'ajouter un autre traitement spécifique contre l'HTAP) (voir [10.2 Pharmacodynamie](#)).

UPTRAVI® est efficace en association avec un antagoniste des récepteurs de l'endothéline (ARE) ou un inhibiteur de la phosphodiesterase-5 (PDE-5), ou en trithérapie avec un ARE et un inhibiteur de la PDE-5 ou en monothérapie.

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité d'UPTRAVI® chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible (voir [7.1.3 Enfants](#)).

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Dans l'étude clinique portant sur UPTRAVI® dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire, sur la totalité des participants, 18 % étaient âgés de 65 ans ou plus. En raison de l'expérience clinique limitée chez les patients âgés de plus de 75 ans, UPTRAVI® doit être utilisé avec prudence dans cette population (voir [7.1.4 Personnes âgées](#)).

2 CONTRE-INDICATIONS

- Patients hypersensibles à ce médicament ou à tout ingrédient de la formulation, y compris à tout ingrédient non médicamenteux ou composant du contenant. Pour consulter la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#) de la monographie.
- Administration concomitante d'inhibiteurs puissants de l'isoenzyme CYP2C8 (comme le gemfibrozil) (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

- **Ajustement posologique individualisé**

Le but est d'atteindre la dose qui convient individuellement à chaque patient (dose d'entretien individualisée).

La dose initiale d'UPTRAVI® recommandée est de 200 microgrammes administrés deux fois par jour, à environ 12 heures d'intervalle. La dose est augmentée par paliers de 200 microgrammes

administrés deux fois par jour, habituellement à intervalles d'une semaine, jusqu'à ce que le patient présente des effets indésirables pharmacologiques qui se révèlent intolérables ou qui ne peuvent être pris en charge par un traitement médical, ou jusqu'à l'atteinte d'une dose maximale de 1 600 microgrammes deux fois par jour. Pendant l'ajustement posologique, on recommande de ne pas cesser le traitement en cas d'effets indésirables pharmacologiques attendus, car, habituellement, ces effets sont passagers ou peuvent être pris en charge par un traitement symptomatique (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Si le patient atteint une dose qu'il ne peut pas tolérer, il faut réduire la dose à celle qu'il prenait auparavant.

- **Dose d'entretien individualisée**

La dose tolérée la plus élevée atteinte pendant l'ajustement posologique doit être maintenue. Si, au fil du temps, le traitement est moins bien toléré à une dose donnée, un traitement symptomatique ou un retour à la dose moins élevée précédente doit être envisagé.

- **Insuffisance hépatique**

Aucun ajustement du schéma posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh). Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée, UPTRAVI® doit être administré une fois par jour (classe B de Child-Pugh) (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). Le médicament ne doit pas être administré aux patients atteints d'insuffisance hépatique grave.

- **Insuffisance rénale**

Aucun ajustement du schéma posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée. Aucune modification de la dose initiale n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave, mais la prudence est de mise au moment d'ajuster la dose chez ces patients (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

- **Personnes âgées (≥ 65 ans)**

Aucun ajustement du schéma posologique n'est nécessaire chez les patients âgés (voir [10.3 Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques](#)). En raison de l'expérience clinique limitée chez les patients âgés de plus de 75 ans, UPTRAVI® doit être utilisé avec prudence dans cette population (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

- **Enfants (< 18 ans)**

L'innocuité et l'efficacité d'UPTRAVI® chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

- **Ajustement posologique en cas de coadministration d'inhibiteurs modérés de l'isoenzyme CYP2C8**

En cas de coadministration d'inhibiteurs modérés de l'isoenzyme CYP2C8 (p. ex. clopidogrel, déférasirox et tériflunomide), il faut réduire la fréquence d'administration des doses d'UPTRAVI® à une fois par jour. Si le traitement n'est pas bien toléré à une dose donnée, un traitement symptomatique et/ou une réduction de la dose à la dose moins élevée précédente doivent être envisagés. Il faut revenir à une fréquence d'administration des doses d'UPTRAVI® à deux fois par jour lorsque le traitement concomitant par l'inhibiteur modéré du CYP2C8 est arrêté (voir [9.4 Interactions médicament-médicament, Études in vivo](#)).

4.4 Administration

Les comprimés pelliculés doivent être pris par voie orale, matin et soir. UPTRAVI® peut être pris avec ou sans nourriture. La prise de nourriture peut améliorer la tolérabilité du médicament.

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

4.5 Dose omise

Il faut prendre une dose non prise aussitôt que possible. La dose non administrée ne doit pas être prise s'il est presque l'heure de la prochaine dose prévue (s'il reste moins de six heures, environ, avant la prochaine dose).

Si une dose n'a pas été prise pendant trois jours ou plus, il faut recommencer le traitement par UPTRAVI® à une dose plus faible qui sera ensuite ajustée.

5 SURDOSAGE

Des cas isolés de surdose allant jusqu'à 3 200 microgrammes ont été signalés. Des nausées légères et passagères ont été la seule conséquence rapportée. En cas de surdose, les mesures de soutien nécessaires doivent être prises.

Il est peu probable qu'une dialyse soit efficace parce que le sélexipag et son métabolite actif ont une forte liaison protéique.

Pour traiter une surdose présumée, contacter le centre antipoison de la région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 1 : Renseignements sommaires sur le produit

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non-médicinaux
Orale	Comprimé à 200 mcg	cire de carnauba, amidon de maïs, D-mannitol, hydroxypropylcellulose, hypromellose, oxyde de fer jaune (E172), hydroxypropylcellulose faiblement substituée, stéarate de magnésium, propylèneglycol, dioxyde de titane (E171)
	Comprimé à 400 mcg	cire de carnauba, amidon de maïs, D-mannitol, hydroxypropylcellulose, hypromellose, oxyde de fer rouge (E172), hydroxypropylcellulose faiblement substituée, stéarate de magnésium, propylèneglycol, dioxyde de titane (E171)

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non-médicinaux
	Comprimé à 600 mcg	cire de carnauba, amidon de maïs, D-mannitol, hydroxypropylcellulose, hypromellose, oxyde de fer noir (E172), oxyde de fer rouge (E172), hydroxypropylcellulose faiblement substituée, stéarate de magnésium, propylèneglycol, dioxyde de titane (E171)
	Comprimé à 800 mcg	cire de carnauba, amidon de maïs, D-mannitol, hydroxypropylcellulose, hypromellose, oxyde de fer noir (E172), oxyde de fer jaune (E172), hydroxypropylcellulose faiblement substituée, stéarate de magnésium, propylèneglycol, dioxyde de titane (E171)
	Comprimé à 1 000 mcg	cire de carnauba, amidon de maïs, D-mannitol, hydroxypropylcellulose, hypromellose, oxyde de fer rouge (E172), oxyde de fer jaune (E172), hydroxypropylcellulose faiblement substituée, stéarate de magnésium, propylèneglycol, dioxyde de titane (E171)
	Comprimé à 1 200 mcg	cire de carnauba, amidon de maïs, D-mannitol, hydroxypropylcellulose, hypromellose, oxyde de fer noir (E172), oxyde de fer rouge (E172), hydroxypropylcellulose faiblement substituée, stéarate de magnésium, propylèneglycol, dioxyde de titane (E171)
	Comprimé à 1 400 mcg	cire de carnauba, amidon de maïs, D-mannitol, hydroxypropylcellulose, hypromellose, oxyde de fer jaune (E172), hydroxypropylcellulose faiblement substituée, stéarate de magnésium, propylèneglycol, dioxyde de titane (E171)
	Comprimé à 1 600 mcg	cire de carnauba, amidon de maïs, D-mannitol, hydroxypropylcellulose, hypromellose, oxyde de fer noir (E172), oxyde de fer rouge (E172), oxyde de fer jaune (E172), hydroxypropylcellulose faiblement substituée, stéarate de magnésium, propylèneglycol, dioxyde de titane (E171)

UPTRAVI® est offert dans les huit concentrations suivantes de sélexipag :

- 200 mcg Comprimé pelliculé jaune clair, de forme ronde, portant sur une face le chiffre « 2 » marqué en creux.
- 400 mcg Comprimé pelliculé rouge, de forme ronde, portant sur une face le chiffre « 4 » marqué en creux.
- 600 mcg Comprimé pelliculé violet clair, de forme ronde, portant sur une face le chiffre « 6 » marqué en creux.
- 800 mcg Comprimé pelliculé vert, de forme ronde, portant sur une face le chiffre « 8 » marqué en creux.
- 1 000 mcg Comprimé pelliculé orange, de forme ronde, portant sur une face le chiffre « 10 » marqué en creux.

1 200 mcg	Comprimé pelliculé violet foncé, de forme ronde, portant sur une face le chiffre « 12 » marqué en creux.
1 400 mcg	Comprimé pelliculé jaune foncé, de forme ronde, portant sur une face le chiffre « 14 » marqué en creux.
1 600 mcg	Comprimé pelliculé brun, de forme ronde, portant sur une face le chiffre « 16 » marqué en creux.

Disponibilité

UPTRAVI® à 200, 400, 600, 800, 1 000, 1 200, 1 400 et 1 600 microgrammes en comprimé pelliculé

Polyamide / aluminium / polyéthylène haute densité / polyéthylène avec agent dessicant intégré / emballage-coque en polyéthylène haute densité scellé à l'aide d'une feuille d'aluminium (aluminium / emballage-coque en aluminium avec agent dessicant) dans une boîte de carton contenant 60 comprimés pelliculés.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Administration concomitante avec des inhibiteurs modérés ou des inducteurs puissants de l'isoenzyme CYP2C8 et des inhibiteurs puissants des isoenzymes UGT1A3 et UGT2B7 : La prudence est de mise lorsqu'on administre UPTRAVI® en même temps que des médicaments qui sont des inhibiteurs modérés ou des inducteurs puissants de l'isoenzyme CYP2C8 ou des inhibiteurs puissants des isoenzymes UGT1A3 et UGT2B7 (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Appareil cardiovasculaire

Hypotension

Avant de prescrire UPTRAVI®, les médecins doivent évaluer soigneusement si les effets vasodilatateurs pourraient avoir un effet délétère chez les patients atteints de certaines affections sous-jacentes (p. ex. chez les patients recevant un traitement antihypertensif ou chez ceux présentant une hypotension au repos, une hypovolémie, une cardiomyopathie obstructive gauche sévère ou une dystonie neurovégétative).

Maladie veino-occlusive pulmonaire

En présence de signes d'œdème pulmonaire, la possibilité d'une maladie veino-occlusive pulmonaire doit être envisagée. Si la présence de la maladie est confirmée, il faut cesser le traitement par UPTRAVI®.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Aucune étude sur les effets du sélexipag sur la capacité à conduire un véhicule et à utiliser des machines n'a été réalisée.

Système endocrinien et métabolisme

Une hyperthyroïdie a été observée chez des patients prenant UPTRAVI® et d'autres agonistes des récepteurs de la prostacycline. Il est recommandé de réaliser des épreuves de la fonction thyroïdienne en fonction de l'état clinique du patient.

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

L'exposition au sélexipag et à son métabolite actif est accrue chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh; voir [10.3 Pharmacocinétique](#)). Un schéma unique quotidien est recommandé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh) en raison de l'exposition accrue au sélexipag et à son métabolite actif dans cette population. Chez ces patients, la dose initiale d'UPTRAVI® doit être de 200 microgrammes une fois par jour. Cette dose doit être augmentée chaque semaine, par paliers de 200 microgrammes administrés une fois par jour, jusqu'à ce que le patient présente des effets indésirables reflétant le mode d'action du sélexipag qui se révèlent intolérables ou qui ne peuvent être pris en charge par un traitement médical. Comme on ne dispose d'aucune donnée clinique sur l'administration d'UPTRAVI® à des patients atteints d'insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh), UPTRAVI® ne doit pas être employé chez ces patients.

Système immunitaire

UPTRAVI® est contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents de réaction d'hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des excipients (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). Des réactions d'hypersensibilité (y compris des cas d'angioœdème et d'urticaire), parfois graves, ont été signalées avec UPTRAVI® après la mise en marché (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Fonction rénale

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (débit de filtration glomérulaire estimé [DFGe] < 30 mL/min/1,73 m²), la prudence est de mise pendant l'ajustement de la dose. Comme on ne dispose d'aucune donnée sur l'administration d'UPTRAVI® à des patients sous dialyse (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)), UPTRAVI® ne doit pas être employé chez ces patients.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

On dispose de données limitées sur l'utilisation du sélexipag chez la femme enceinte. Chez le rat, le traitement administré pendant l'organogenèse a entraîné une diminution du gain pondéral chez la mère et les fœtus à une exposition 14 fois (sélexipag) et 47 fois (métabolite actif) supérieure à l'exposition humaine, mais aucune augmentation des malformations ou des variations n'a été observée chez le rat et le lapin (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)). Comme mesure préventive, et à moins que cela ne soit clairement nécessaire, il est préférable d'éviter d'administrer UPTRAVI® durant la grossesse.

7.1.2 Femmes qui allaitent

On ne sait pas si le sélexipag ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel humain. Chez le rat, le sélexipag ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. L'allaitement n'est donc pas recommandé pendant le traitement par UPTRAVI®.

7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité d'UPTRAVI® chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Dans l'étude clinique portant sur UPTRAVI® dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire, sur la totalité des participants, 18 % étaient âgés de 65 ans ou plus. Comme on dispose de données cliniques limitées sur l'administration du sélexipag à des patients âgés de plus de 75 ans, UPTRAVI® doit être utilisé avec prudence dans cette population (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables du médicament liés aux effets pharmacologiques d'UPTRAVI® signalés le plus souvent sont les suivants : céphalées, diarrhée, nausées et vomissements, douleur à la mâchoire, myalgie, douleur dans les extrémités, bouffées vasomotrices et arthralgie. Ces réactions sont plus fréquentes pendant la phase d'ajustement de la dose. La majorité de ces réactions sont d'intensité légère à modérée.

8.2 Effets indésirables observés dans les études cliniques

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables provenant des études cliniques peuvent être utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux en contexte réel.

L'innocuité du sélexipag a été évaluée dans une étude de phase III de longue durée contrôlée par placebo et menée auprès de 1 156 patients atteints d'HTAP symptomatique (étude GRIPHON). La durée moyenne du traitement était de 76,4 semaines (médiane de 70,7 semaines) chez les patients recevant le sélexipag contre 71,2 semaines (médiane de 63,7 semaines) chez les patients recevant le placebo. L'exposition maximale au sélexipag était de 4,2 ans.

Tableau 2 : Effets indésirables signalés par plus de 3 % des patients recevant UPTRAVI® et plus fréquemment que chez les patients recevant le placebo[§]

Classe de systèmes - organes Terme privilégié	UPTRAVI® n = 575 Sujets n %	Placebo n = 577 Sujets n %
Patients ayant eu au moins un effet indésirable	565 98,3 %	559 96,9 %
Affections hématologiques et du système lymphatique		
Anémie	48 8,3 %	31 5,4 %
Affections gastro-intestinales		
Gêne abdominale	20 3,5 %	14 2,4 %
Douleur abdominale	48 8,3 %	33 5,7 %
Diarrhée	244 42,4 %	106 18,4 %
Dyspepsie	25 4,3 %	14 2,4 %
Nausées	192 33,4 %	105 18,2 %
Vomissements	104 18,1 %	49 8,5 %
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
Douleur	18 3,1 %	3 0,5 %
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif		
Arthralgie	62 10,8 %	44 7,6 %
Douleur musculosquelettique	18 3,1 %	12 2,1 %
Myalgie	92 16,0 %	34 5,9 %
Douleur dans les extrémités	97 16,9 %	44 7,6 %
Douleur à la mâchoire	148 25,7 %	33 5,7 %
Affections du système nerveux		
Céphalées	375 65,2 %	182 31,5 %
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		
Éruption cutanée	26 4,5 %	16 2,8 %
Affections vasculaires		
Bouffées vasomotrices	70 12,2%	28 4,9 %
Hypotension	29 5,0 %	18 3,1 %

[§] signalés par 3 % de plus de patients dans le groupe recevant le traitement actif que dans le groupe recevant le placebo et si l'effet indésirable correspondait à la pharmacologie du médicament et qu'alors une relation de cause à effet était considérée comme au moins possible.

Effets pharmacologiques associés à l'ajustement posologique et au traitement d'entretien :

Des effets indésirables associés à l'action pharmacologique du sélexipag ont été souvent observés, en particulier durant la phase d'ajustement posologique individualisé. Voici, pour chacun des effets indésirables suivants, la fréquence corrigée par rapport au placebo observée pendant l'ajustement posologique et la phase d'entretien, respectivement : céphalées (36 et 20 %), diarrhée (24 et 16 %), douleur à la mâchoire (22 et 17 %), nausées (16 et 10 %), myalgie (10 et 6 %), vomissements (10 et 2 %), douleur dans les extrémités (9 et 7 %), bouffées vasomotrices

(7 et 7 %) et arthralgie (2 et 4 %). Habituellement, ces effets sont passagers ou peuvent être pris en charge par un traitement symptomatique.

Traitement d'association d'UPTRAVI® avec le macitentan et le tadalafil chez les patients atteints d'HTAP nouvellement diagnostiqués

L'innocuité de la trithérapie (UPTRAVI®, macitentan et tadalafil) par rapport à la bithérapie (macitentan, tadalafil et placebo) a été évaluée dans le cadre d'une étude clinique à double insu, contrôlée par placebo auprès de patients atteints d'HTAP nouvellement diagnostiqués (étude TRITON). Le traitement a été instauré avec du macitentan à 10 mg et du tadalafil à 20 mg (augmenté à 40 mg, si toléré). Le traitement par UPTRAVI® (n = 119) ou le placebo (n = 120) a été instauré au jour 15 et les doses des patients ont été augmentées selon l'ajustement et schéma posologiques actuels d'UPTRAVI® (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)). L'exposition médiane était de 90 semaines chez les patients recevant UPTRAVI® comparativement à 78 semaines chez les patients sous placebo.

Le profil d'innocuité et de tolérabilité d'UPTRAVI® étaient similaires dans les études TRITON et GRIPHON, mais la fréquence de la dyspepsie et de l'anémie était plus élevée dans l'étude TRITON. La dyspepsie a été signalée chez 16,8 % des patients du groupe recevant la trithérapie et chez 8,3 % des patients du groupe recevant la bithérapie, et l'anémie chez 13,4 % des patients du groupe recevant la trithérapie et 8,3 % des patients recevant la bithérapie.

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

Affections endocriniennes : Hyperthyroïdie

Affections oculaires : Douleur oculaire

Affections gastro-intestinales : Dyspepsie, gêne abdominale, selles fréquentes, douleur abdominale haute, douleur abdominale basse, sensibilité abdominale

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Asthénie

Infections et infestations : Rhinopharyngite

Investigations : Diminution du poids, baisse de l'hématocrite, baisse de la sidérémie

Troubles du métabolisme et de la nutrition : Diminution de l'appétit

Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif : Douleur cervicale, douleur osseuse, douleur musculosquelettique, raideur musculosquelettique, gêne dans les membres, syndrome de l'articulation temporo-mandibulaire, trismus

Affections du système nerveux : Sensation de brûlure

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : Congestion nasale, congestion des sinus, obstruction des voies nasales, œdème pulmonaire, maladie veino-occlusive pulmonaire

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Érythème, alopecie, douleur cutanée

Affections vasculaires : Bouffées de chaleur, hypotension orthostatique

8.4 Résultats de laboratoire anormaux : données hématologiques, biochimiques et autres données quantitatives

Hémoglobine

Dans une étude de phase III contrôlée par placebo et menée auprès de patients atteints d'HTAP, les variations absolues moyennes du taux d'hémoglobine observées au cours des visites régulières par rapport au taux observé au début de l'étude allaient de -0,34 à -0,02 g/dL dans le groupe recevant le sélexipag et de -0,05 à 0,25 g/dL dans le groupe recevant le placebo. Une

diminution du taux d'hémoglobine à moins de 10 g/dL par rapport au début de l'étude a été signalée chez 8,6 % des patients traités par le sélexipag et chez 5,0 % des patients recevant le placebo.

Épreuves de la fonction thyroïdienne

Dans une étude de phase III contrôlée par placebo et menée auprès de patients atteints d'HTAP, une baisse (allant jusqu'à -0,3 mU/L par rapport à une médiane de 2,5 mU/L au début de l'étude) du taux médian de thyrostimuline (TSH) a été observée à la plupart des visites dans le groupe recevant le sélexipag. Dans le groupe recevant le placebo, peu de changement apparent dans les valeurs médianes a été observé. Aucune variation moyenne du taux de triiodothyronine ou de thyroxine n'a été constatée dans l'un ou l'autre des groupes.

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

En plus des effets indésirables signalés au cours des études cliniques, les effets indésirables suivants ont été signalés après la mise en marché. Étant donné que ces effets ont été signalés volontairement par une population de taille incertaine, il n'est pas toujours possible d'estimer de façon fiable leur fréquence ou d'établir un lien de causalité avec l'exposition au médicament.

Affections du système immunitaire	Réaction d'hypersensibilité
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Urticaire, angioœdème

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Études in vitro

Le sélexipag est hydrolysé en son métabolite actif par les carboxylestérases (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)). Le sélexipag et son métabolite actif subissent tous deux un métabolisme oxydatif, principalement par l'isoenzyme CYP2C8 et, dans une moindre mesure, par l'isoenzyme CYP3A4. La glucuroconjugaison du métabolite actif est catalysée par les isoenzymes UGT1A3 et UGT2B7. Le sélexipag et son métabolite actif sont des substrats des transporteurs OATP1B1 et OATP1B3. Le sélexipag est un substrat de la glycoprotéine P (P-gp) et le métabolite actif, un substrat du transporteur BCRP (*breast cancer resistance protein*).

Le sélexipag et son métabolite actif n'inhibent ni n'induisent les isoenzymes du cytochrome P450 et les protéines de transport à des concentrations pertinentes sur le plan clinique.

9.4 Interactions médicament-médicament

Études in vivo

Les médicaments énumérés dans le tableau ci-dessous sont basés sur des rapports de cas ou des études sur les interactions médicamenteuses, ou sur des interactions potentielles en raison de

l'ampleur et de la gravité attendues de l'interaction (c.-à-d., les médicaments identifiés comme contre-indiqués).

Tableau 3 : Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

Médicament	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Traitements spécifiques contre l'HTAP	EC	Dans l'étude de phase III contrôlée par placebo et menée auprès de patients atteints d'HTAP, aucune modification pertinente de l'exposition (aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps durant un intervalle posologique) au sélexipag et à son métabolite actif n'a été observée lorsque le médicament était administré en association avec un antagoniste des récepteurs de l'endothéline (ARE) et (ou) un inhibiteur de la phosphodiesterase-5 (PDE-5).	Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire.
Anticoagulants ou antiagrégants plaquettaires	EC	Le sélexipag est un antiagrégant plaquettaire in vitro. Dans l'étude de phase III contrôlée par placebo et menée auprès de patients atteints d'HTAP, aucune augmentation du risque d'hémorragie n'a été décelée chez les patients recevant le sélexipag, comparativement à ce qui a été observé chez les patients recevant le placebo, y compris lorsque le sélexipag était administré avec des anticoagulants (comme l'héparine et des anticoagulants coumariniques) ou des antiagrégants plaquettaires. Dans une étude menée chez des sujets en santé, le sélexipag (400 microgrammes deux fois par jour) n'a pas modifié l'exposition à la warfarine S (substrat de l'isoenzyme CYP2C9) ou à la warfarine R (substrat de l'isoenzyme CYP3A4) après l'administration d'une dose unique de 20 mg de warfarine. Le sélexipag n'a pas influé sur l'effet pharmacodynamique de la warfarine sur le rapport normalisé international (<i>international normalised ratio</i> ou INR). La warfarine n'a eu aucun effet sur les propriétés pharmacocinétiques du sélexipag et de son métabolite actif.	Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire.
Lopinavir / ritonavir	EC	En présence de l'association de lopinavir et de ritonavir à 400 et 100 mg deux fois par jour, un puissant inhibiteur de l'isoenzyme CYP3A4, des transporteurs OATP (OATP1B1 et OATP1B3) et de la P-gp, l'exposition au sélexipag a	Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire.

Médicament	Source des données	Effet	Commentaire clinique
		approximativement doublé, tandis que l'exposition au métabolite actif du sélexipag n'a pas changé.	
Inhibiteurs de l'isoenzyme CYP2C8	EC	<p>En présence de gemfibrozil à 600 mg deux fois par jour, un inhibiteur puissant de l'isoenzyme CYP2C8, l'exposition au sélexipag a approximativement doublé, tandis que l'exposition au métabolite actif a été multipliée par onze (voir 2 CONTRE-INDICATIONS).</p> <p>L'administration concomitante de sélexipag et de clopidogrel, un inhibiteur modéré de l'isoenzyme CYP2C8, n'a pas eu d'effet pertinent sur l'exposition au sélexipag et a multiplié l'exposition au métabolite actif par environ 2,2 après l'administration d'une dose de charge unique de 300 mg de clopidogrel et par environ 2,7 après l'administration de doses d'entretien de clopidogrel (75 mg une fois par jour).</p>	<p>L'administration concomitante avec le gemfibrozil est contre-indiquée.</p> <p>En cas de coadministration d'inhibiteurs modérés de l'isoenzyme CYP2C8 (p. ex. clopidogrel, déférasirox, tériflunomide), la fréquence d'administration des doses de sélexipag doit être réduite à une fois par jour et la tolérance doit être surveillée de près (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).</p>
Rifampicine	EC	En présence de rifampicine à 600 mg une fois par jour, un inducteur de l'isoenzyme CYP2C8 et des enzymes UGT, l'exposition au sélexipag n'a pas changé, tandis que l'exposition au métabolite actif a diminué de moitié.	Un ajustement de la dose peut être nécessaire en cas d'administration concomitante d'inducteurs de l'isoenzyme CYP2C8 (p. ex. rifampicine, rifapentine).
Midazolam	EC	À l'état d'équilibre après l'augmentation de la dose de sélexipag à 1 600 mcg deux fois par jour, aucune modification de l'exposition au midazolam, un substrat sensible de l'isoenzyme intestinale et hépatique CYP3A4, ou à son métabolite, le 1-hydroxymidazolam, n'a été observée.	Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire.
Inhibiteurs des isoenzymes UGT1A3 et UGT2B7	T	L'effet des inhibiteurs puissants des isoenzymes UGT1A3 et UGT2B7 sur l'exposition au sélexipag ou à son métabolite actif n'a pas été étudié. L'administration concomitante peut entraîner une augmentation significative de l'exposition au sélexipag ou à son métabolite actif (voir	L'administration concomitante d'inhibiteurs puissants des isoenzymes UGT1A3 et UGT2B7 (p. ex. acide valproïque et fluconazole) n'est pas

Médicament	Source des données	Effet	Commentaire clinique
		7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités).	recommandée. Si elle ne peut être évitée, on recommande la prudence au moment d'administrer ces médicaments en concomitance avec le sélexipag.
Contraceptifs hormonaux	T	Aucune étude d'interactions médicament-médicament particulière n'a été menée avec des contraceptifs hormonaux. Comme le sélexipag n'a pas eu d'effet sur l'exposition au midazolam et à la warfarine R, des substrats de l'isoenzyme CYP3A4, ou à la warfarine S, un substrat de l'isoenzyme CYP2C9, on ne prévoit aucune diminution de l'efficacité des contraceptifs hormonaux.	Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire.

Légende : EC = étude clinique ; T = théorique

9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plante médicinale n'a été établie.

9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

Aucune interaction avec les examens de laboratoire n'a été établie.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

La prostacycline (PGI₂) exerce ses effets vasculo-protecteurs par l'intermédiaire du récepteur de la prostacycline (récepteur IP). La diminution de l'expression des récepteurs IP et la diminution de la synthèse de la prostacycline jouent un rôle dans la physiopathologie de l'HTAP.

Le sélexipag est un agoniste sélectif des récepteurs IP administré par voie orale qui se distingue de la prostacycline et de ses analogues sur les plans structurel et pharmacologique. Le sélexipag est hydrolysé par les carboxylestérases en son métabolite actif, qui est environ 37 fois plus puissant que le sélexipag. Le sélexipag et son métabolite actif sont des agonistes des récepteurs IP de forte affinité qui sont fortement sélectifs pour le récepteur IP plutôt que pour les autres récepteurs des prostanoïdes (EP₁-EP₄, DP, FP et TP).

La stimulation du récepteur IP par le sélexipag et son métabolite actif entraîne des effets vasodilatateurs, anti-prolifératifs et anti-fibrotiques. Le sélexipag améliore les variables hémodynamiques et prévient le remodelage cardiaque et pulmonaire dans un modèle murin

d'HTAP. Chez ces rats atteints d'HTAP, les vasodilatations pulmonaire et périphérique en réponse au sélexipag sont en corrélation, ce qui indique que la vasodilatation périphérique traduit l'efficacité pharmacodynamique pulmonaire. Le sélexipag ne provoque pas de désensibilisation des récepteurs IP in vitro ni de tachyphylaxie dans un modèle murin.

On observe un degré variable d'expression des récepteurs IP chez les patients atteints d'HTAP. Les différences dans la dose d'entretien de sélexipag d'une personne à l'autre sont peut-être liées aux différences de degré d'expression des récepteurs IP.

10.2 Pharmacodynamie

Le sélexipag et son métabolite actif sont des agonistes non prostanoïdes puissants et sélectifs du récepteur de la prostacycline (PGI₂) (récepteur IP) humain in vitro. Le métabolite actif est jusqu'à 37 fois plus puissant que le sélexipag dans les épreuves cellulaires, il est présent dans le plasma à une concentration 3 à 4 fois plus élevée que celle du sélexipag et est le principal responsable des effets pharmacologiques.

Électrophysiologie cardiaque

Dans une étude approfondie du QT menée chez des sujets en santé, des doses répétées de 800 et 1 600 microgrammes de sélexipag administrées deux fois par jour n'ont pas eu d'effet sur la repolarisation cardiaque (intervalle QT_c) ni sur la conduction (intervalles PR et QRS) et ont eu un léger effet accélérateur sur la fréquence cardiaque.

Paramètres hémodynamiques pulmonaires

Dans une étude clinique de phase II à double insu et contrôlée par placebo, on a évalué les variables hémodynamiques après 17 semaines de traitement chez des patients atteints d'HTAP en CF II ou III de l'OMS qui recevaient de façon concomitante des ARE et (ou) des inhibiteurs de la PDE-5. Les patients chez qui l'ajustement posologique a permis d'atteindre une dose de sélexipag qu'ils pouvaient individuellement tolérer (par paliers de 200 microgrammes deux fois par jour jusqu'à 800 microgrammes deux fois par jour; n = 33) ont obtenu une diminution moyenne statistiquement significative de 30,3 % des résistances vasculaires pulmonaires (intervalle de confiance [IC] à 95 % : -44,7 %, -12,2 %; p = 0,0045) et une augmentation de l'index cardiaque (effet moyen du traitement) de 0,48 L/min/m² (IC à 95 % : 0,13 à 0,83) comparativement aux patients recevant le placebo (n = 10).

10.3 Pharmacocinétique

Les propriétés pharmacocinétiques du sélexipag et de son métabolite actif ont été étudiées principalement chez des sujets en santé. Les propriétés pharmacocinétiques du sélexipag et de son métabolite actif après l'administration d'une dose unique et de doses multiples ont été proportionnelles à la dose jusqu'à une dose unique de 800 microgrammes et jusqu'à des doses multiples de 1 800 microgrammes deux fois par jour. Après l'administration de doses multiples, l'état d'équilibre du sélexipag et de son métabolite actif a été atteint en moins de trois jours. Aucune accumulation de la molécule mère ou du métabolite actif n'a été observée dans le plasma après l'administration de doses multiples.

Chez les sujets en santé, la variabilité de l'exposition d'un sujet à l'autre (aire sous la courbe au cours d'un intervalle posologique) à l'état d'équilibre a été de 43 % dans le cas du sélexipag et de

39 % dans celui du métabolite actif. Quant à la variabilité de l'exposition chez un même sujet, elle a été de 24 % dans le cas du sélexipag et de 19 % dans celui du métabolite actif.

L'exposition au sélexipag et au métabolite actif à l'état d'équilibre chez les patients atteints d'HTAP et chez les sujets en santé a été similaire. Les propriétés pharmacocinétiques du sélexipag et de son métabolite actif chez les patients atteints d'HTAP n'ont pas été influencées par la gravité de la maladie et n'ont pas changé avec le temps.

Le profil pharmacocinétique du sélexipag est caractérisé par une absorption rapide, avec un t_{max} d'environ 1 heure et une $t_{1/2}$ d'environ 0,8 à 2,5 heures. Le métabolite actif se forme rapidement et a une demi-vie d'élimination apparente d'environ 6,2 à 13,5 heures. Chez les sujets en santé, l'état d'équilibre du sélexipag et de son métabolite actif est atteint en moins de trois jours, sans accumulation. Les propriétés pharmacocinétiques du sélexipag et de son métabolite actif sont en grande partie proportionnelles à la dose. L'exposition chez les patients atteints d'HTAP est comparable à celle observée chez les sujets en santé.

Le sélexipag est éliminé après avoir été métabolisé en son métabolite actif, principalement par hydrolyse enzymatique réalisée par la CES1 dans le foie. D'autres étapes du métabolisme sont catalysées par les isoenzymes CYP3A4, CYP2C8, CYP1A2, UGT1A3 et UGT2B7. Le médicament est éliminé principalement par les fèces et environ 12 % seulement de la dose administrée est excrétée par les reins.

Un acylglucuroconjugué, un métabolite potentiellement réactif, est formé pendant le métabolisme du sélexipag. Compte tenu de la faible exposition à ce métabolite chez l'humain, les problèmes d'innocuité sont peu probables.

Les propriétés pharmacocinétiques du sélexipag et de son métabolite actif ne sont pas touchées de manière pertinente par des facteurs intrinsèques (âge, sexe, origine ethnique), par la gravité de l'HTAP, par une insuffisance hépatique légère ou modérée, par une insuffisance rénale grave ou par la nourriture. Le sélexipag et l'ACT-333679 ne sont ni des inhibiteurs ni des inducteurs des isoenzymes CYP à des concentrations pertinentes sur le plan clinique et n'interagissent pas avec la P-gp, les transporteurs OATP et la pompe d'exportation des sels biliaires à ces concentrations.

Absorption

Le sélexipag est rapidement absorbé et il est hydrolysé par les carboxylestérases en son métabolite actif.

Les concentrations plasmatiques maximales de sélexipag et de son métabolite observées après l'administration par voie orale sont atteintes en 1 à 3 heures et en 3 à 4 heures, respectivement.

La biodisponibilité absolue du sélexipag est d'environ 49 %.

En présence de nourriture, l'exposition au sélexipag après l'administration d'une dose unique de 400 microgrammes a augmenté de 10 % chez les sujets caucasiens et a diminué de 15 % chez les sujets japonais, tandis que l'exposition au métabolite actif a diminué de 27 % (sujets caucasiens) et de 12 % (sujets japonais). Un plus grand nombre de sujets qui étaient à jeun que

de sujets qui avaient mangé lorsque le médicament a été administré ont signalé des effets indésirables.

Distribution

Le sélexipag et son métabolite actif se lient aux protéines plasmatiques dans une forte proportion (environ 99 % en tout et dans une même mesure 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 L.

Métabolisme

Le sélexipag est hydrolysé en son métabolite actif par les carboxylestérases dans le foie et l'intestin. Le métabolisme oxydatif catalysé principalement par l'isoenzyme CYP2C8 et, dans une moindre mesure, par l'isoenzyme CYP3A4 entraîne la formation de produits hydroxylés et désalkylés. Les isoenzymes UGT1A3 et UGT2B7 interviennent dans la glucuroconjugaison du métabolite actif. À l'exception du métabolite actif, aucun des métabolites circulant dans le plasma humain ne forme plus de 3 % du total des matières liées au médicament. Chez les sujets en santé comme chez les patients atteints d'HTAP, après l'administration par voie orale, l'exposition au métabolite actif à l'état d'équilibre est environ de 3 à 4 fois plus élevée que l'exposition à la molécule mère.

Élimination

Le sélexipag est principalement éliminé par métabolisme, et sa demi-vie terminale moyenne est de 0,8 à 2,5 heures. Le métabolite actif a une demi-vie de 6,2 à 13,5 heures. La clairance corporelle totale du sélexipag est de 17,9 L/h. Chez les sujets en santé, l'excrétion était terminée 5 jours après l'administration et se faisait principalement par les fèces (93 % de la dose administrée), mais aussi par l'urine (12 % de la dose administrée).

Populations particulières et états pathologiques

Aucun effet clinique pertinent exercé par le sexe, l'origine ethnique, l'âge ou le poids corporel sur les propriétés pharmacocinétiques du sélexipag et de son métabolite actif n'a été observé chez les sujets en santé et les patients atteints d'HTAP.

• Enfants

La pharmacocinétique du sélexipag et de son métabolite (ACT-333679) a été évaluée chez 38 patients pédiatriques (17 étaient âgés de 6 à 11 ans et 21 étaient des adolescents âgés de 12 à 17 ans) atteints d'hypertension artérielle pulmonaire (étude AC-065A203). Les patients pédiatriques dont le poids était égal à au moins 9 kg et inférieur à 25 kg (11 patients) ont reçu une dose initiale de sélexipag de 100 mcg deux fois par jour augmentée jusqu'à ce que la dose maximale tolérée individuelle (DMTi) ait été atteinte (dose maximale de 800 mcg deux fois par jour). Les patients pédiatriques dont le poids était égal à au moins 25 kg et inférieur à 50 kg (15 patients) ont reçu une dose initiale de sélexipag de 150 mcg deux fois par jour augmentée jusqu'à ce que la DMTi ait été atteinte (dose maximale de 1 200 mcg deux fois par jour). Les patients pédiatriques dont le poids était égal à au moins 50 kg (12 patients) ont reçu une dose initiale de sélexipag de 200 mcg deux fois par jour augmentée jusqu'à ce que la DMTi ait été atteinte (dose maximale de 1 600 mcg deux fois par jour), soit le même schéma posologique que celui approuvé pour les patients adultes. Les patients pédiatriques atteints d'insuffisance hépatique modérée ou sévère (c.-à-d. de classe B ou C de Child-Pugh) et les patients pédiatriques

atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance estimée de la créatinine < 30 mL/min ou créatinine sérique >221 µmol/L) n'ont pas été évalués dans l'étude AC-065A203.

L'exposition combinée au sélexipag et à son métabolite ACT-333679 corrigée en fonction de leur activité thérapeutique respective ($ASC_{T,éé,combinée}$) observée dans la population pédiatrique était comparable à celle des patients adultes aux doses de départ (étude AC-065A302; GRIPHON), indépendamment de l'âge et du poids corporel réels des patients pédiatriques. Cependant, des variations comprenant des augmentations de l'exposition ont été observées chez les patients pédiatriques atteints d'HTAP, en particulier à des doses maximales de sélexipag. Le sélexipag doit être augmenté avec prudence pour déterminer la dose maximale tolérée individuelle (DMTi).

Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pédiatrique pour UPTRAVI®.

- **Insuffisance hépatique**

Chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) ou modérée (classe B de Child-Pugh), après l'administration d'une dose unique de 400 microgrammes de sélexipag, l'exposition au sélexipag a été de 2 à 4 fois supérieure à celle observée chez les sujets en santé. L'exposition au métabolite actif est restée la même chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique légère et a doublé chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique modérée. Seulement deux sujets atteints d'insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh) ont reçu du sélexipag. Chez ces deux sujets, l'exposition au sélexipag et à son métabolite actif a été similaire à celle observée chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh).

Selon une modélisation pharmacocinétique des données d'une étude menée auprès de sujets atteints d'insuffisance hépatique, l'exposition au métabolite actif à l'état d'équilibre chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh) après l'administration d'un schéma unique quotidien devrait être similaire à celle observée chez les sujets en santé recevant un schéma biquotidien. On peut prédire que l'exposition au sélexipag à l'état d'équilibre chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique modérée pendant l'administration d'un schéma unique quotidien sera environ le double de celle observée chez les sujets en santé recevant un schéma biquotidien.

- **Insuffisance rénale**

Une multiplication de l'exposition (concentration plasmatique maximale et aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps) au sélexipag et à son métabolite actif par 1,4 à 1,7 a été observée chez les sujets atteints d'insuffisance rénale grave (débit estimé de filtration glomérulaire < 30 mL/min/1,73 m²).

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

UPTRAVI® (sélexipag) doit être conservé à la température ambiante (entre 15 et 30 °C).

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Aucune information n'est disponible pour ce produit pharmaceutique.

PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

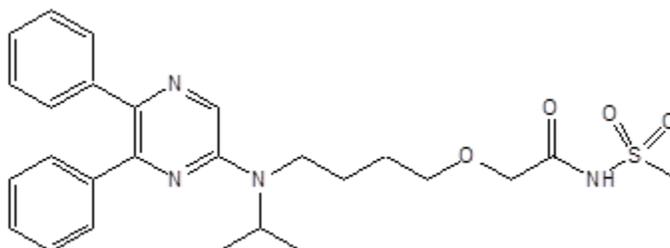
Dénomination commune : Sélexipag

Noms chimiques : 2-[4-[(5,6-diphénylpyrazin-2-yl)(isopropyl)amino]butoxy]-N-(méthylsulfonyl) acétamide

2-[4-[N-(5,6-diphénylpyrazin-2-yl)-N-isopropylamino]butyloxy]-N-(méthylsulfonyl) acétamide

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₂₆H₃₂N₄O₄S et 496,62

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Le sélexipag est une poudre cristalline jaune pâle pratiquement insoluble dans l'eau. À l'état solide, le sélexipag est très stable, non hygroscopique et ne craint pas la lumière.

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Essais cliniques par indication

Hypertension artérielle pulmonaire

Efficacité chez les patients atteints d'HTAP

L'effet d'UPTRAVI® (sélexipag) sur l'évolution de l'HTAP a été démontré dans une étude de phase III multicentrique de longue durée (durée maximale d'exposition d'environ 4,2 ans), à double insu, contrôlée par placebo, en groupes parallèles et axée sur les événements, menée auprès de 1 156 patients atteints d'HTAP symptomatique (CF I à IV de l'OMS). Les patients ont été répartis aléatoirement de façon à recevoir un placebo (n = 582) ou du sélexipag (n = 574) deux fois par jour. La dose était augmentée toutes les semaines par paliers de 200 microgrammes administrés deux fois par jour pour déterminer la dose d'entretien individualisée (de 200 à 1 600 microgrammes deux fois par jour).

Le paramètre d'évaluation primaire était le temps écoulé avant la première occurrence de morbidité ou de mortalité jusqu'à la fin du traitement, définie comme l'un des événements

suyvants : la mort (toutes causes confondues), une hospitalisation imputable à l'HTAP, une évolution de l'HTAP nécessitant une greffe pulmonaire ou une septostomie atriale par ballon, l'instauration d'un traitement par prostanoïde administré par voie parentérale ou d'une oxygénothérapie prolongée, ou d'autres événements liés à l'évolution de la maladie confirmés par une diminution de la distance parcourue au test de marche de 6 minutes (DTM6) par rapport au début de l'étude ($\geq 15\%$) et une détérioration de la CF de l'OMS (chez les patients en CF II ou III de l'OMS au début de l'étude) ou par une diminution de la DTM6 par rapport au début de l'étude ($\geq 15\%$) (chez les patients en CF III ou IV de l'OMS au début de l'étude) et la nécessité d'ajouter un autre traitement spécifique contre l'HTAP.

Tous les événements ont été confirmés par un comité d'examen indépendant qui ignorait l'attribution des traitements.

L'âge moyen était de 48,1 ans (âges allant de 18 à 80 ans); la majorité des sujets étaient caucasiens (65,0 %) et de sexe féminin (79,8 %). Au début de l'étude, environ 1 % des patients étaient en CF I de l'OMS, 46 % en CF II, 53 % en CF III et 1 % en CF IV.

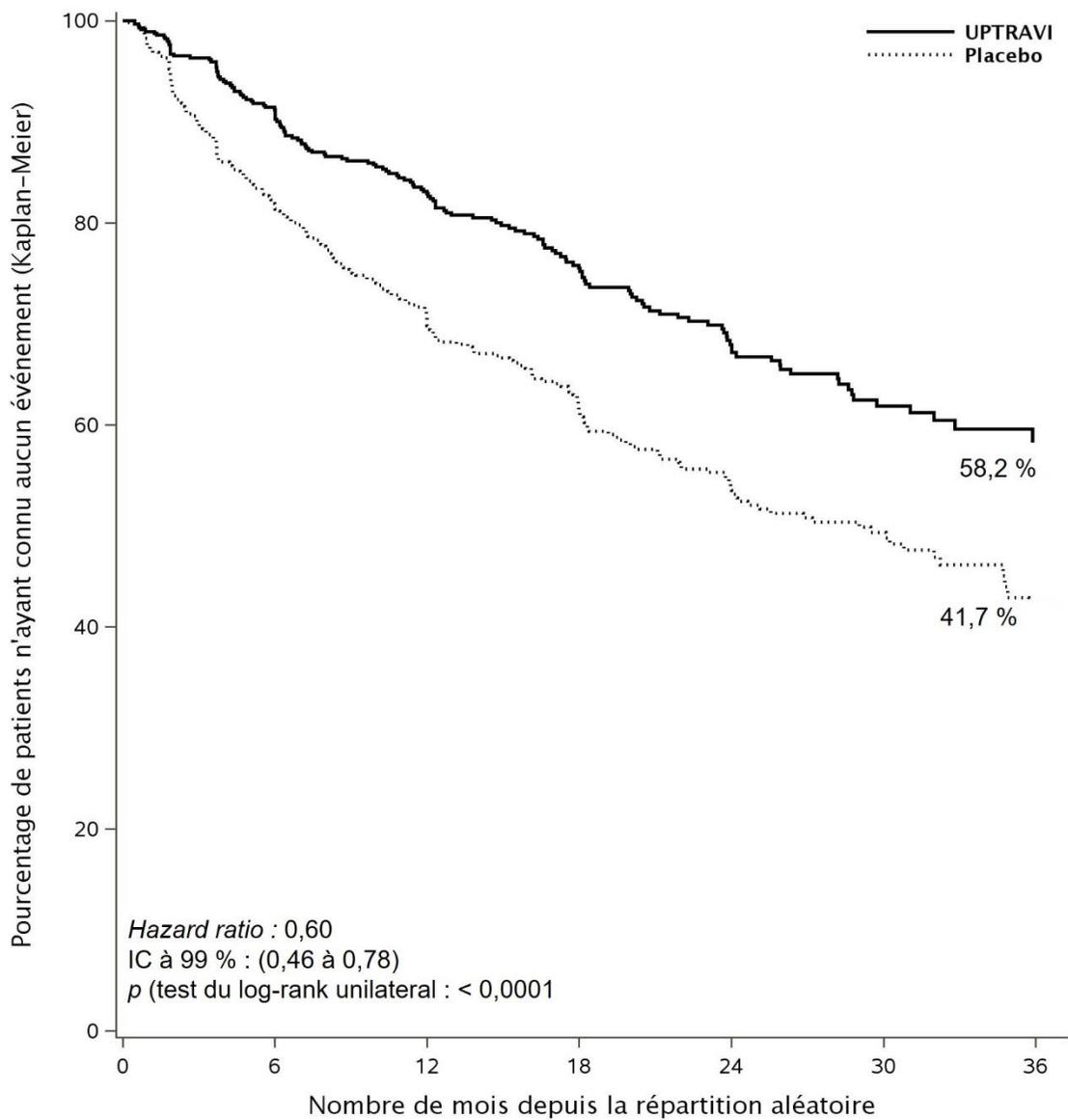
L'HTAP idiopathique ou héritable était l'étiologie la plus fréquente dans la population de l'étude (58 %), suivie de l'HTAP associée à une affection du tissu conjonctif (29 %), de l'HTAP associée à une cardiopathie congénitale avec shunts réparés (10 %) et de l'HTAP associée à d'autres étiologies (médicaments et toxines [2 %] et VIH [1 %]).

Au début de l'étude, la majorité des patients admis (80 %) étaient traités par une dose stable d'un médicament spécifique contre l'HTAP, c'est-à-dire par un ARE (15 %), un inhibiteur de la PDE-5 (32 %) ou une association de ces deux médicaments (33 %).

La durée médiane globale du traitement à double insu a été de 63,7 semaines dans le groupe recevant le placebo et de 70,7 semaines dans le groupe recevant le sélexipag.

Résultats de l'étude

Le traitement par le sélexipag administré à raison de 200 à 1 600 microgrammes deux fois par jour a permis de diminuer de 40 % (*hazard ratio* [HR] 0,60; IC à 99 % : 0,46 à 0,78; $p < 0,0001$ [test du log-rank unilatéral]) l'occurrence de morbidité ou de mortalité jusqu'à 7 jours après l'administration de la dernière dose, comparativement au placebo (voir Figure 1). L'effet bénéfique du sélexipag était principalement attribuable à la diminution du nombre d'hospitalisations imputables à l'HTAP et à la diminution du nombre d'autres événements liés à l'évolution de la maladie (voir Tableau 4).



Patients recevant UPTRAVI :

à risque	574	455	361	246	171	101	40
----------	-----	-----	-----	-----	-----	-----	----

Patients recevant le placebo :

à risque	582	433	347	220	149	88	28
----------	-----	-----	-----	-----	-----	----	----

Figure 1 : Première occurrence de morbidité ou de mortalité estimée par la méthode de Kaplan-Meier dans l'étude GRIPHON

Tableau 4 : Type de premiers événements composant le paramètre d'évaluation primaire

	Sélexipag n = 574 n (%)	Placebo n = 582 n (%)
Patients ayant connu un événement composant le paramètre d'évaluation primaire	155 (27,0)	242 (41,6)
Type de premiers événements		
Hospitalisation imputable à l'HTAP	78 (13,6)	109 (18,7)
Évolution de la maladie	38 (6,6)	100 (17,2)
Mort	28 (4,9)	18 (3,1)
Traitement par prostanoloïde administré par voie i.v. ou s.c. ou oxygénothérapie prolongée	10 (1,7)	13 (2,2)
Nécessité d'une greffe pulmonaire ou d'une septostomie atriale	1 (0,2)	2 (0,3)

i.v. = intraveineuse; HTAP = hypertension artérielle pulmonaire; s.c. = sous-cutanée.

L'effet observé du sélexipag comparativement au placebo sur le paramètre d'évaluation primaire était indépendant de la dose d'entretien individualisée (DEI) atteinte (voir Figure 2) :

DEI de 200 à 400 mcg deux fois par jour (23,2 % des patients) : HR 0,60 (IC à 95 % : 0,41 à 0,88, $p = 0,0038$ [test du log-rank unilatéral])

DEI de 600 à 1 000 mcg deux fois par jour (31,4 % des patients) : HR 0,53 (IC à 95 % : 0,38 à 0,72, $p < 0,0001$ [test du log-rank unilatéral])

DEI de 1 200 à 1 600 mcg deux fois par jour (42,9 % des patients) : HR 0,64 (IC à 95 % : 0,49 à 0,82, $p = 0,0002$ [test du log-rank unilatéral])

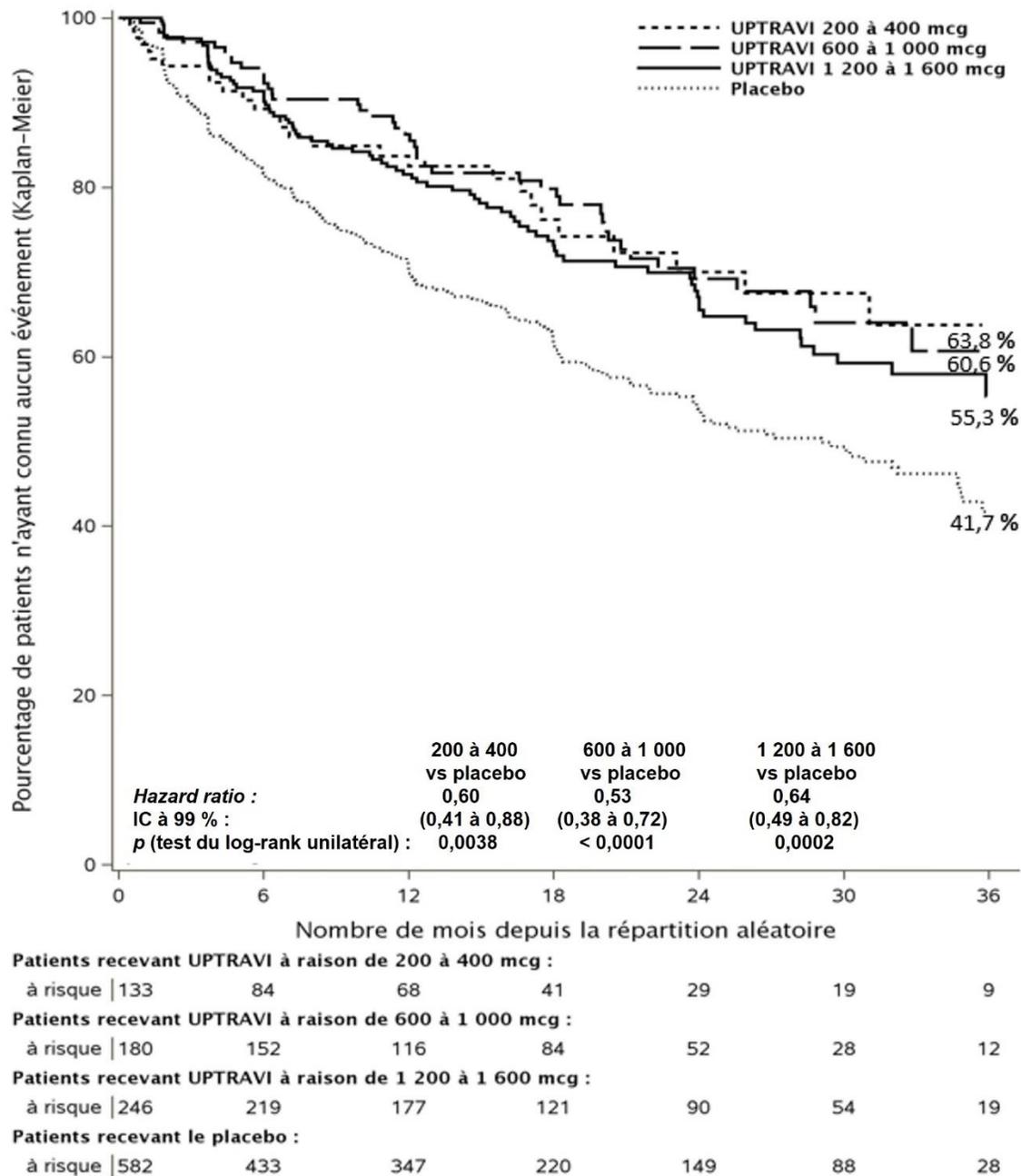


Figure 2 : Première occurrence de morbidité ou de mortalité estimée par la méthode de Kaplan-Meier dans l'étude GRIPHON, selon la dose d'entretien individualisée

Des analyses par sous-groupe d'âge, de sexe, d'origine ethnique, d'étiologie, de région géographique, de CF de l'OMS ainsi que de traitement (en monothérapie, en association avec un ARE ou un inhibiteur de la PDE-5 ou en trithérapie avec un ARE et un inhibiteur de la PDE-5) ont été réalisées (voir Figure 3).

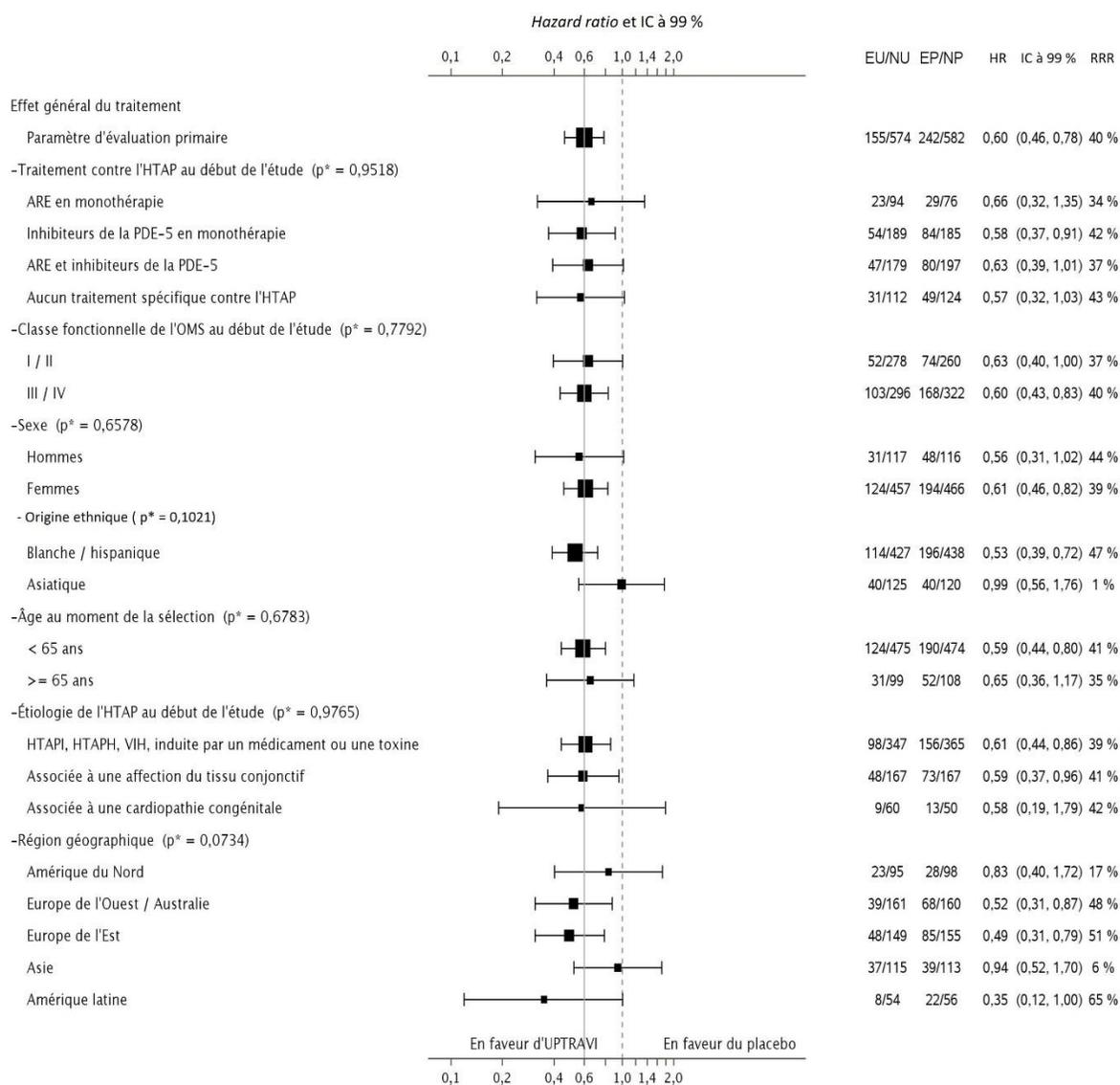
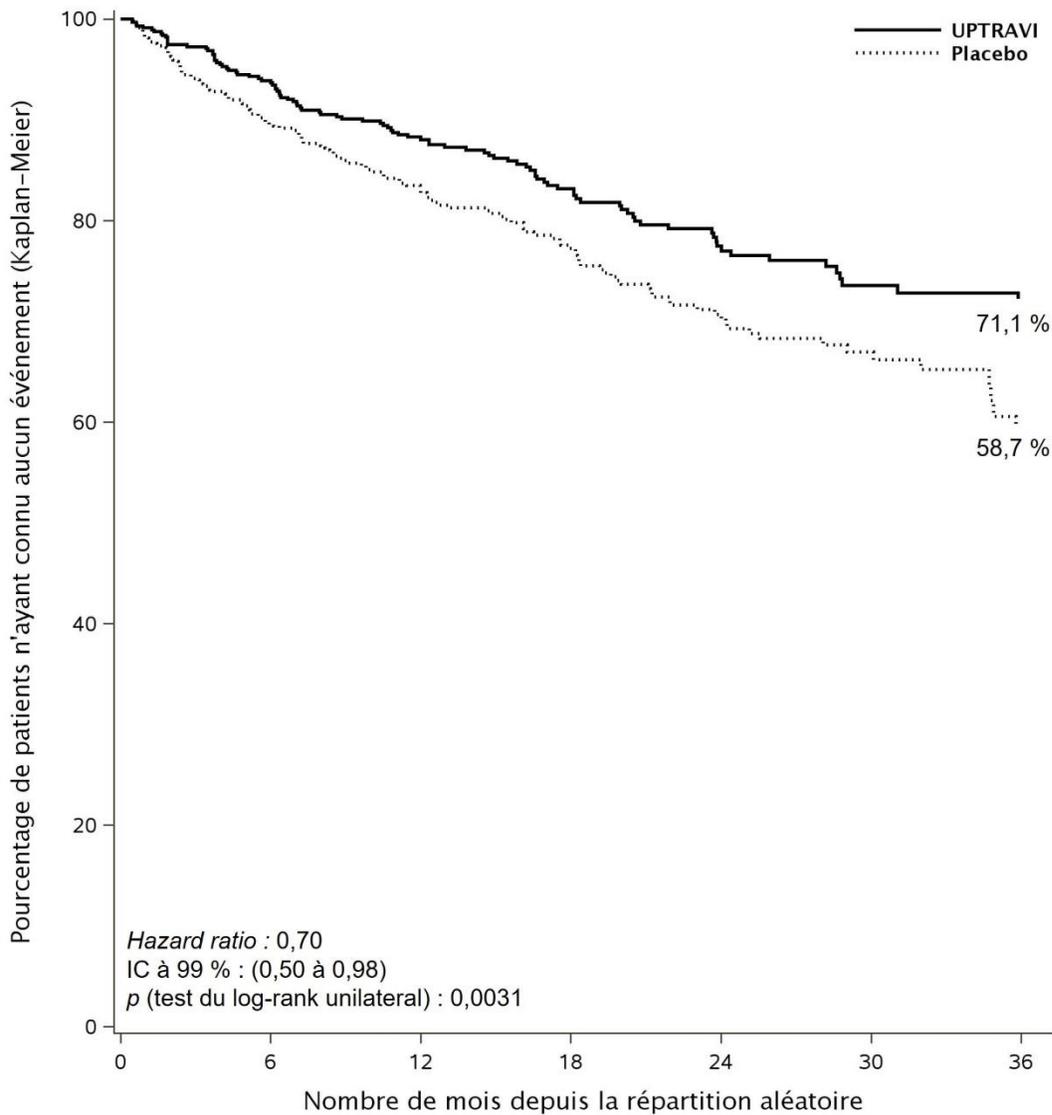


Figure 3 : Analyse par sous-groupe du paramètre d'évaluation primaire dans l'étude GRIPHON

IC = intervalle de confiance; EP = nombre de patients recevant le placebo ayant connu un événement; EU = nombre de patients recevant UPTRAVI® ayant connu un événement; HR = *hazard ratio*; NP = nombre de patients répartis aléatoirement de façon à recevoir le placebo; NU = nombre de patients répartis aléatoirement de façon à recevoir UPTRAVI®; RRR = réduction du risque relatif. La taille du carré représente le nombre de patients dans le sous-groupe.

Le temps écoulé avant la mort attribuable à l'HTAP ou une hospitalisation imputable à l'HTAP a été évalué comme paramètre d'évaluation secondaire. Le risque de survenue d'un événement pour ce paramètre d'évaluation a diminué de 30 % chez les patients recevant UPTRAVI®, comparativement à ce qui a été observé chez les patients recevant le placebo (HR 0,70, IC à 99 % : 0,50 à 0,98; $p = 0,0031$ [test du log-rank unilatéral]) (voir Figure 4).



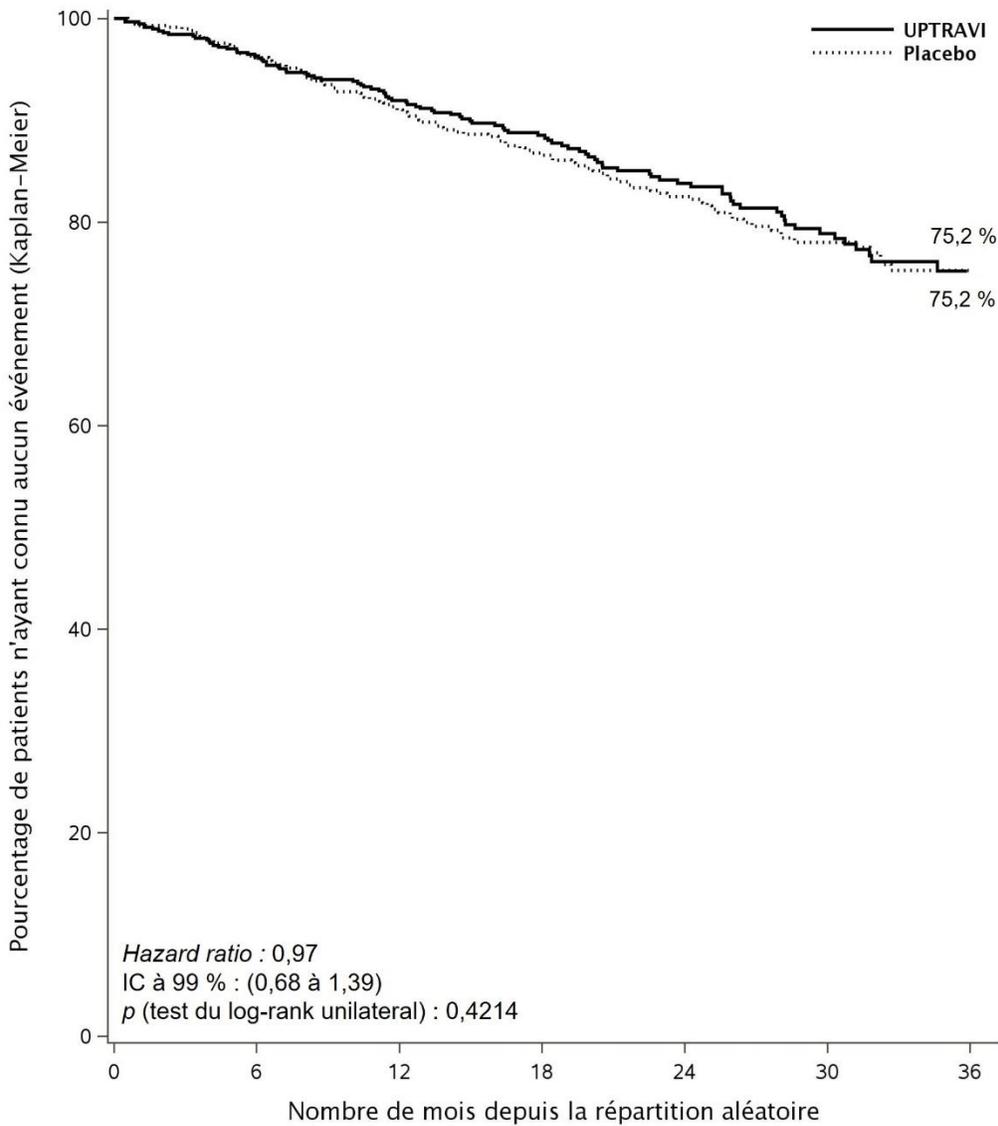
Patients recevant UPTRAVI :	
à risque	574 457 364 250 172 102 40
Patients recevant le placebo :	
à risque	582 437 351 227 152 89 28

Figure 4 : Mort causée par l'HTAP ou première hospitalisation imputable à l'HTAP estimées par la méthode de Kaplan-Meier dans l'étude GRIPHON

Le nombre de patients qui ont connu, comme premier événement, la mort causée par l'HTAP ou une hospitalisation imputable à l'HTAP jusqu'à la fin du traitement était de 102 (17,8 %) dans le groupe recevant le sélexipag et de 137 (23,5 %) dans le groupe recevant le placebo. La mort causée par l'HTAP comme composante du paramètre d'évaluation a été observée chez 16 patients (2,8 %) dans le groupe recevant le sélexipag et chez 14 patients (2,4 %) recevant le placebo. Une hospitalisation imputable à l'HTAP a été observée chez 86 patients (15 %) recevant

le sélexipag et chez 123 patients (21,1 %) recevant le placebo. UPTRAVI® a réduit le risque d'hospitalisation imputable à l'HTAP comme premier événement, comparativement au placebo (HR 0,67, IC à 99 % : 0,46 à 0,98); $p = 0,04$ [test du log-rank unilatéral]).

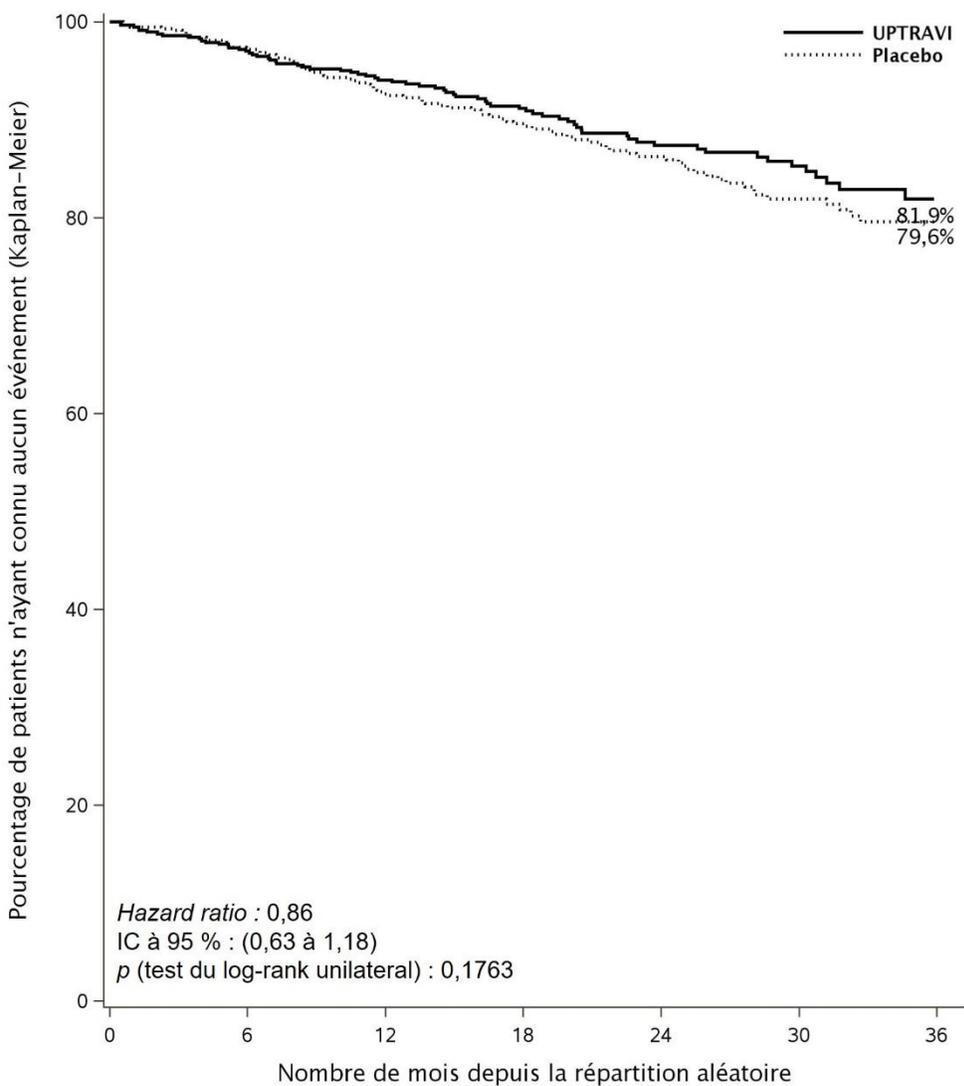
Le nombre total de morts toutes causes confondues jusqu'à la fin de l'étude a été de 100 (17,4 %) dans le groupe recevant UPTRAVI® et de 105 (18,0 %) dans le groupe recevant le placebo (HR 0,97, IC à 99 % : 0,68 à 1,39) (voir Figure 5).



Patients recevant UPTRAVI :							
à risque	574	543	473	350	257	161	64
Patients recevant le placebo :							
à risque	582	546	491	356	273	168	70

Figure 5 : Mortalité jusqu'à la fin de l'étude estimée par la méthode de Kaplan-Meier

Le nombre de morts causées par l'HTAP jusqu'à la fin de l'étude a été de 70 (12,2 %) dans le groupe recevant UPTRAVI® et de 83 (14,3 %) dans le groupe recevant le placebo (voir Figure 6).



Patients recevant UPTRAVI :							
à risque	574	543	473	350	257	161	64
Patients recevant le placebo :							
à risque	582	546	491	356	273	168	70

Figure 6 : Mortalité causée par l'HTAP jusqu'à la fin de l'étude estimée par la méthode de Kaplan-Meier

Paramètre d'évaluation des symptômes

La capacité à l'effort a été évaluée comme paramètre d'évaluation secondaire. Le traitement par UPTRAVI® a entraîné une augmentation médiane de 12 mètres de la DTM6 mesurée à la

concentration minimale du médicament (c.-à-d. environ 12 heures après l'administration de la dose) à la semaine 26, corrigée par rapport au placebo (IC à 99 % : 1 à 24 mètres, $p = 0,0027$ [test unilatéral]). Chez les patients qui ne recevaient pas de traitement concomitant spécifique contre l'HTAP, l'effet du traitement mesuré à la concentration minimale du médicament a été de 34 mètres (IC à 99 % : 10 à 63 mètres).

Traitement de l'HTAP à long terme

Les patients inscrits à l'étude pivot (l'étude GRIPHON) étaient admissibles à une étude de prolongation ouverte à long terme. Au total, 574 patients ont été traités par UPTRAVI® dans l'étude GRIPHON; parmi eux, 330 patients ont continué leur traitement par UPTRAVI® dans l'étude de prolongation ouverte. Les estimations de Kaplan-Meier quant à la survie des 574 patients traités par UPTRAVI® au cours de l'étude GRIPHON et des études de prolongation à long terme à 1 an, 2 ans, 5 ans et 7 ans étaient respectivement de 92 %, 85 %, 71 % et 63 % (Figure 7). La durée médiane de suivi était de 4,5 ans et l'exposition médiane à UPTRAVI® était de 3 ans. Les estimations de survie étaient plus faibles chez les participants présentant une HTAP plus sévère (CF III/IV de l'OMS) que chez ceux qui avaient une maladie moins sévère (CF I/II). Étant donné l'absence de groupe témoin dans le cadre spécifique de cette étude de prolongation ouverte, les estimations de survie ne doivent pas être utilisées pour déterminer les effets à long terme d'UPTRAVI® sur la mortalité.

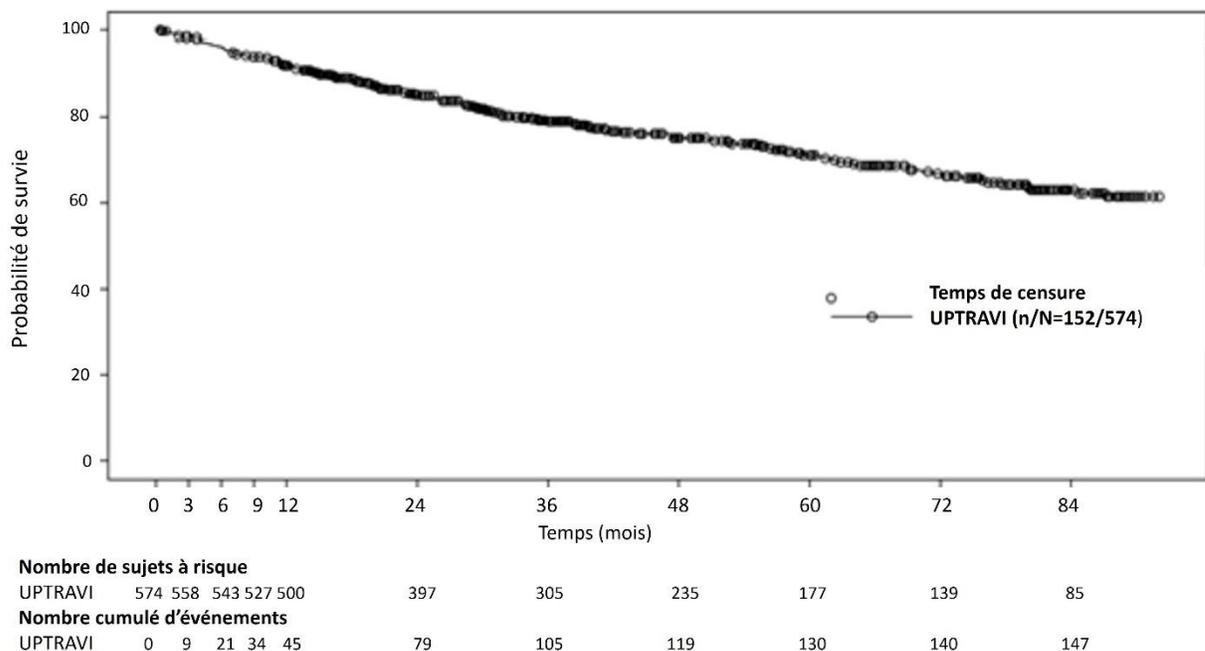


Figure 7 : Temps écoulé avant le décès (toutes causes confondues) estimé par la méthode de Kaplan-Meier observé au cours du suivi à long terme du traitement par UPTRAVI®

15 MICROBIOLOGIE

Aucun renseignement microbiologique n'est requis pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale : In vitro, le métabolite actif ACT-333679 s'est révélé un agoniste puissant du récepteur IP chez le rat et le chien, ce qui n'a pas été le cas du sélexipag. L'ACT-333679 a été sélectif pour le récepteur IP chez le rat et s'est montré aussi puissant aux récepteurs IP et EP₄ chez le chien dans les épreuves cellulaires.

Effets toxiques de doses répétées

Dans les études sur les effets toxiques de doses répétées menées chez l'animal, le traitement par le sélexipag a entraîné des effets liés à des propriétés pharmacologiques exagérées. Chez le rat et la souris, les signes cliniques correspondaient à une vasodilatation périphérique. Une rougeur des membres ou du pavillon de l'oreille ou une flaccidité ont été notées chez la souris à des doses égales ou supérieures à 125 mg/kg/jour et chez le rat à des doses égales ou supérieures à 6 mg/kg/jour. La fréquence ou la gravité des signes cliniques diminuaient avec la durée de l'administration répétée. Chez les chiens âgés de moins d'un an, une invagination intestinale s'est produite à des doses égales ou supérieures à 4 mg/kg. Elle était associée à des signes cliniques comme un prolapsus anal, une diarrhée sanglante et une perte de poids corporelle qui ont obligé les chercheurs à euthanasier les animaux touchés. Aucune invagination ne s'est produite chez les chiens à des doses égales ou inférieures à 2 mg/kg, auxquelles l'exposition générale (ASC) au sélexipag était 180 fois supérieure à celle observée chez l'humain à la dose maximale recommandée de 1 600 microgrammes 2 f.p.j. chez l'humain.

Une hypertrophie hépatocellulaire minime à légère liée à la dose a été observée chez le rat et la souris. Une hyperplasie minime des cellules folliculaires de la thyroïde (femelles), une hypertrophie minime à légère du cortex surrénalien, une augmentation de la fréquence ou de la gravité de l'hyperplasie diffuse minime à légère des cellules acineuses des glandes mammaires (femelles) et une hypertrophie minime des cellules acineuses des glandes salivaires sous-mandibulaires (femelles) ont été notées chez le rat. La dose sans effet nocif observé (DSENO) était de 100 mg/kg/jour chez la souris et de 6 mg/kg/jour chez le rat. Chez la souris, l'exposition à la DSENO était 130 fois (sélexipag) et 40 fois (ACT-333679) supérieure à l'exposition à la dose maximale recommandée chez l'humain (DMRH), tandis que chez le rat, l'exposition à la DSENO était 3 fois (sélexipag) et 20 fois (ACT-333679) supérieure à l'exposition à la DMRH, et l'exposition au sélexipag était à peu près semblable à l'exposition à la DMRH chez le rat et 30 fois supérieure à cette même exposition chez la souris. L'exposition générale à l'ACT-333679 était 50 fois supérieure à l'exposition à la DMRH chez le rat et 130 fois supérieure à cette même exposition chez la souris. Une ossification accrue des os et une hypercellularité médullaire ont été notées chez le chien à toutes les doses administrées. Aucun effet semblable n'a été observé chez le rat et la souris, et cet effet est considéré comme étant lié à l'action de l'ACT-333679 sur les récepteurs EP₄. Comme les récepteurs EP₄ humains ne sont pas activés par le sélexipag ni par son métabolite actif, il s'agit vraisemblablement d'un effet propre à l'espèce qui ne touche pas l'humain.

Cancérogénicité : Dans les études de cancérogénicité d'une durée de deux ans, le sélexipag a

provoqué une augmentation de la fréquence des adénomes et des carcinomes thyroïdiens chez la souris à des doses de 250 et 500 mg/kg/jour et des tumeurs bénignes à cellules de Leydig chez le rat à une dose de 100 mg/kg/jour. Les mécanismes sont propres aux rongeurs. L'augmentation de la fréquence des tumeurs a été observée à des expositions plus de 25 fois supérieures à l'exposition humaine à la DMRH et, par conséquent, ne touche pas l'humain.

Génotoxicité : Sur la foi des données probantes, le sélexipag et son métabolite actif ne sont pas considérés comme étant génotoxiques.

Toxicologie pour la reproduction et le développement : Aucun effet sur la fertilité n'a été observé chez le rat, tandis que, chez la rate, on a constaté une tendance à la prolongation du cycle œstral et une augmentation du nombre de jours écoulés avant la copulation à la dose de 60 mg/kg, mais aucun effet sur la fertilité ni sur les premiers stades du développement embryonnaire. À une DSENO de 20 mg/kg/jour, l'exposition au sélexipag était 6 fois supérieure à l'exposition à la DMRH et l'exposition à l'ACT-333679, 31 fois supérieure à l'exposition à la DMRH.

Dans les études sur le développement embryofœtal menées chez les rates et les lapines, le seul effet embryofœtal observé a été une diminution du poids des fœtus consécutive à une diminution du poids de la mère chez les rates à une dose de 20 mg/kg. Aucun effet sur l'ossification ni signe de malformations ou d'autres anomalies liées au traitement n'a été observé à une quelconque dose (jusqu'à 20 mg/kg chez les rates et 30 mg/kg chez les lapines). À la DSENO chez la rate (6 mg/kg), l'exposition générale au sélexipag était similaire à l'exposition à la DMRH et l'exposition générale à l'ACT-333679, plus de 10 fois supérieure à l'exposition à la DMRH. À la DSENO chez la lapine (30 mg/kg), l'exposition générale au sélexipag était plus de 10 fois supérieure à l'exposition à la DMRH et l'exposition générale à l'ACT-333679, plus de 50 fois supérieure à l'exposition à la DMRH.

Dans une étude sur le développement périnatal et postnatal, l'administration de sélexipag à des rates par voie orale à des doses allant jusqu'à 20 mg/kg du jour 6 de la gestation au jour 20 de la lactation n'a eu aucun effet sur le développement périnatal et postnatal des ratons.

Toxicologie particulière

Phototoxicité

Le sélexipag et son métabolite actif étaient phototoxiques in vitro. Une étude clinique dédiée n'a révélé aucun potentiel phototoxique du sélexipag chez l'humain.

Toxicité chez les jeunes animaux : Dans une étude menée chez des chiots (âgés de 1 mois au début de l'étude), l'administration de sélexipag par voie orale à des doses de 1, 3 et 6 mg/kg s'est soldée par la mort de deux chiots causée par une invagination intestinale à la dose de 6 mg/kg. Cette dose élevée a été ramenée à 4 mg/kg et aucune autre mort n'est survenue pendant les 39 semaines de l'étude. Une dermatite ainsi qu'une diminution du poids du thymus sans corrélation histologique ont été considérées comme des réponses au stress. Une diminution du gain pondéral a été observée pendant toute la durée de l'administration chez les femelles. Aucune période de chaleur n'a été constatée chez les femelles ayant reçu des doses de 3 et de 4 ou 6 mg/kg/jour dans la dernière partie de l'étude, une observation qui était en corrélation avec le retard de maturation sexuelle dans les ovaires qui pouvait être lié en partie à la diminution du

gain pondéral. Comme chez les chiens plus âgés ayant été traités, une augmentation de la cellularité médullaire et une ossification accrue des os ont été notées à toutes les doses (≥ 1 mg/kg) après 39 semaines d'administration. À l'autopsie effectuée à la semaine 39, un retard de soudure du cartilage de conjugaison de l'épiphyse fémorale ou tibiale a été observé à toutes les doses, mais cela n'a eu aucun effet sur la longueur de l'os. Les observations faites chez les chiots étaient généralement similaires à celles faites chez les jeunes chiens (décrites ci-dessus), et aucune DSENO n'a été établie.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr **UPTRAVI**[®]

Sélexipag en comprimé pelliculé

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **UPTRAVI**[®] et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement, et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **UPTRAVI**[®] sont disponibles.

Pour quoi **UPTRAVI**[®] est-il utilisé?

- **UPTRAVI**[®] sert au traitement prolongé de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) chez l'adulte. Il peut être utilisé seul ou avec d'autres médicaments contre l'HTAP. L'HTAP est caractérisée par une pression sanguine élevée dans les artères pulmonaires (vaisseaux sanguins qui transportent le sang du cœur vers les poumons).

Comment **UPTRAVI**[®] agit-il?

UPTRAVI[®] élargit les artères qui transportent le sang du cœur vers les poumons et réduit leur durcissement, ce qui facilite le pompage du sang dans les artères pulmonaires par le cœur.

Quels sont les ingrédients d'**UPTRAVI**[®]?

Ingrédient médicamenteux : sélexipag

Ingrédients non médicinaux : cire de carnauba, amidon de maïs, D-mannitol, hydroxypropylcellulose, hypromellose, hydroxypropylcellulose faiblement substituée, stéarate de magnésium, propylène glycol, dioxyde de titane (E171)

De plus, les concentrations suivantes comprennent :

- 600 mcg, 800 mcg, 1 200 mcg et 1 600 mcg : oxyde de fer noir (E172)
- 400 mcg, 600 mcg, 1 000 mcg, 1 200 mcg et 1 600 mcg : oxyde de fer rouge (E172)
- 200 mcg, 800 mcg, 1 000 mcg, 1 400 mcg et 1 600 mcg : oxyde de fer jaune (E172)

UPTRAVI[®] est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Comprimés :

- 200 mcg (comprimé pelliculé jaune clair, de forme ronde, portant sur une face l'inscription « 2 »)
- 400 mcg (comprimé pelliculé rouge, de forme ronde, portant sur une face l'inscription « 4 »)

- 600 mcg (comprimé pelliculé violet clair, de forme ronde, portant sur une face l'inscription « 6 »)
- 800 mcg (comprimé pelliculé vert, de forme ronde, portant sur une face l'inscription « 8 »)
- 1 000 mcg (comprimé pelliculé orange, de forme ronde, portant sur une face l'inscription « 10 »)
- 1 200 mcg (comprimé pelliculé violet foncé, de forme ronde, portant sur une face l'inscription « 12 »)
- 1 400 mcg (comprimé pelliculé jaune foncé, de forme ronde, portant sur une face l'inscription « 14 »)
- 1 600 mcg (comprimé pelliculé brun, de forme ronde, portant sur une face l'inscription « 16 »)

N'utilisez pas UPTRAVI® si :

- vous êtes allergique au sélexipag ou à tout autre ingrédient de ce médicament.
- vous recevez un traitement par un inhibiteur puissant de l'isoenzyme CYP2C8 (comme le gemfibrozil).

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre UPTRAVI®, afin d'aider à éviter les effets secondaires et assurer la bonne utilisation du médicament. Informez votre professionnel de la santé de tous vos problèmes et états de santé, notamment :

- si vous faites de l'hypotension (tension artérielle basse);
- si vous avez des problèmes de foie;
- si vous avez des problèmes de reins ou si vous êtes sous dialyse;
- si vous avez un rétrécissement des veines pulmonaires, une affection appelée maladie veino-occlusive pulmonaire ou MVOP;
- si vous avez une hyperactivité de la glande thyroïde;
- si vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir;
- si vous allaitez ou prévoyez le faire;
- si vous présentez tout autre trouble médical.

Autres mises en garde

Conduite d'un véhicule et utilisation de machines

UPTRAVI® peut causer des effets secondaires comme des maux de tête et une tension artérielle basse. Avant de conduire un véhicule ou d'utiliser une machine, assurez-vous de savoir comment vous vous sentez lorsque vous prenez UPTRAVI®.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous utilisez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.

Les produits suivants pourraient interagir avec UPTRAVI® :

- l'acide valproïque (servant à traiter l'épilepsie);
- la rifampicine, la rifapentine (antibiotiques servant à traiter des infections);
- le fluconazole (antifongique utilisé pour traiter les infections par des champignons);
- le clopidogrel (médicament utilisé pour empêcher la formation de caillots sanguins);

- le déférasirox (médicament utilisé pour éliminer l'excès en fer du corps);
- le tériflunomide (médicament utilisé pour traiter la sclérose en plaques récurrente-rémittente).

Comment UPTRAVI® s'administre-t-il?

- UPTRAVI® doit être prescrit uniquement par un médecin expérimenté dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire.
- Prenez toujours UPTRAVI® en suivant à la lettre les directives de votre médecin.
- Vérifiez auprès de votre médecin en cas d'incertitude ou si vous avez des questions.
- Prenez UPTRAVI® matin et soir, avec ou sans nourriture.
- Vous tolérerez peut-être mieux le médicament si vous le prenez avec un repas.
- Avalez les comprimés entiers, avec un verre d'eau.
- Les comprimés ne doivent être ni divisés, ni écrasés, ni mâchés.

Déterminer la dose qui vous convient

- Au début du traitement, vous prendrez la dose la plus faible. Cette dose est d'un comprimé de 200 microgrammes **le matin et d'un autre le soir**.
- Vous augmenterez graduellement la dose en suivant les directives de votre médecin. C'est ce qu'on appelle l'ajustement posologique, qui permet à votre organisme de s'ajuster au nouveau médicament.
- Le but de l'ajustement posologique est d'atteindre la dose la plus appropriée pour vous traiter; c'est la dose la plus élevée que vous pouvez tolérer.
- Pendant l'ajustement posologique, vous pourriez présenter des effets secondaires comme des maux de tête, une douleur à la mâchoire, des douleurs articulaires, des douleurs musculaires ou une sensation de douleur généralisée, de la diarrhée, des nausées ou des vomissements, une douleur à l'estomac ou une rougeur du visage.
- Dites à votre médecin si vous présentez des effets secondaires, il pourra éventuellement vous recommander de changer votre dose d'UPTRAVI®.
- Dites à votre médecin si vous prenez d'autres médicaments, il pourra éventuellement vous demander de prendre UPTRAVI® seulement une fois par jour.
- Si vous avez de la difficulté à tolérer l'un de ces effets secondaires, consultez votre médecin sur la façon de le prendre en charge ou de le traiter. Il existe des traitements qui peuvent aider à soulager les effets secondaires. **Ne cessez jamais de prendre UPTRAVI® sans l'avis de votre médecin.**

Dose habituelle

La dose la plus élevée que vous pouvez tolérer pendant l'ajustement posologique deviendra votre dose d'entretien. La dose d'entretien est la dose que vous devez continuer de prendre régulièrement, matin et soir.

Les patients ne finiront pas tous par prendre la même dose d'entretien. Votre dose d'entretien se situera entre 200 et 1 600 microgrammes matin et soir. Ce qui importe, c'est que vous atteigniez la dose la plus appropriée pour vous traiter.

Après avoir pris la même dose pendant une longue période, il se peut que vous présentiez des effets secondaires intolérables ou qui nuisent à vos activités quotidiennes normales. Si cela se

produit, communiquez avec votre médecin. Au besoin, celui-ci pourrait ajuster votre dose d'entretien.

Surdosage

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez pris trop d'UPTRAVI®, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée

Si vous oubliez de prendre une dose d'UPTRAVI®, prenez cette dose dès que vous vous en rendez compte. Prenez la dose suivante au moment habituel.

S'il est presque temps de prendre la dose suivante (moins de 6 heures avant le moment habituel de la prise), ne prenez pas la dose non prise. Prenez la dose suivante au moment habituel.

Ne doublez jamais une dose pour compenser celle que vous n'avez pas prise.

Si vous cessez de prendre UPTRAVI®

- Continuez de prendre UPTRAVI® à moins que votre médecin vous dise d'en cesser la prise.
- **Communiquez immédiatement avec votre médecin si vous ne prenez pas une dose pendant plus de trois jours consécutifs.**
- Votre médecin pourrait décider de recommencer le traitement à une dose plus faible pour éviter les effets secondaires.
- Votre dose pourrait augmenter graduellement jusqu'à ce qu'elle atteigne votre dose d'entretien précédente.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à UPTRAVI®?

Lorsque vous prenez UPTRAVI®, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Comme tous les médicaments, UPTRAVI® peut causer des effets secondaires. Vous pourriez présenter des effets secondaires pendant la période d'ajustement posologique et après avoir pris la même dose pendant une longue période.

Consultez votre médecin si vous présentez l'un des effets secondaires ci-dessous qui est intolérable ou qui ne répond pas au traitement. La dose que vous prenez est peut-être trop forte pour vous et il sera peut-être nécessaire de la diminuer.

Les effets secondaires comprennent :

- maux de tête
- douleur à la mâchoire
- douleur articulaire
- douleur musculaire ou sensation de douleur généralisée

- diarrhée
- nausées ou vomissements
- douleur à l'estomac
- indigestion
- rougeurs du visage

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez un professionnel de la santé.		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux.
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
TRÈS FRÉQUENT			
Éruption cutanée	✓		
FRÉQUENT			
Anémie (faible nombre de globules rouges dans le sang) : fatigue, perte d'énergie, teint pâle, essoufflement, faiblesse		✓	
Hyperthyroïdie (hormone thyroïdienne élevée) : anxiété ou nervosité, perte de poids, selles fréquentes et molles, essoufflement, sensation de chaleur et peut-être sensation d'avoir un cœur rapide, des palpitations ou un cœur qui bat fort		✓	
Diminution de l'appétit	✓		
Hypotension (tension artérielle basse) : étourdissements, évanouissement, sensation de tête légère, vision trouble, nausées, vomissements, fatigue (peut survenir lorsque vous passez de la position couchée ou assise à la station debout)		✓	
FRÉQUENCE INCONNUE			
Réactions allergiques : difficulté à avaler ou à respirer, respiration sifflante, chute de la tension artérielle, nausées et vomissements, urticaire ou éruption cutanée, visage, lèvres, bouche, langue ou gorge enflés			✓

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire inconfortable qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit de santé à Santé Canada

- en visitant le site Web de déclaration des effets indésirables (www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur;

ou

- en téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation

Gardez UPTRAVI® hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas UPTRAVI® après la date de péremption qui figure sur le carton d'emballage et sur l'emballage-coque à côté de l'abréviation « EXP. » La date de péremption désigne la dernière journée du mois indiqué.

Conservez UPTRAVI® à température ambiante (entre 15 et 30 °C). Conservez UPTRAVI® dans son emballage d'origine.

Ne jetez aucun médicament dans les toilettes ou les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien comment vous débarrasser des médicaments dont vous n'avez plus besoin. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

Pour en savoir plus sur UPTRAVI® :

- Parlez-en à votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html), le site Web du fabricant (www.janssen.com/canada), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-567-3331 ou au 1-800-387-8781.

Le présent feuillet a été rédigé par Janssen Inc., Toronto (Ontario) M3C 1L9.

Dernière révision : avril 2022

© 2022 Janssen Inc.

Marques de commerce utilisées sous licence.