

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
COMPRENANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT
POUR LE PATIENT

Pr **UPTRAVI**[®]

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

Date de révision :
19 juin 2020

www.janssen.com/canada

N^o de contrôle de la présentation : 229725

© 2020 Janssen Inc.

Marques de commerce utilisées sous licence.

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	6
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	8
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	12
SURDOSAGE.....	13
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	14
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	17
FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	17
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	19
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	19
ESSAIS CLINIQUES	20
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	29
TOXICOLOGIE	30
RÉFÉRENCES	33
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT	34

Pr UPTRAVI®

Sélexipag en comprimé (pelliculé)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Tableau 1 : Renseignements sommaires sur le produit

Voie d'administration	Forme pharmaceutique et concentration	Tous les ingrédients non médicamenteux
Orale	Comprimé / 200 mcg, 400 mcg, 600 mcg, 800 mcg, 1 000 mcg, 1 200 mcg, 1 400 mcg et 1 600 mcg	<i>Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section intitulée FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.</i>

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

UPTRAVI® 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 la section intitulée **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacodynamique**).

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.

Gériatrie (≥ 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 la section intitulée **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Gériatrie**).

Pédiatrie (< 18 ans) :

L'innocuité et l'efficacité d'UPTRAVI® chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. On ne dispose d'aucune donnée à ce sujet (voir la section intitulée **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Pédiatrie**).

CONTRE-INDICATIONS

- Patients hypersensibles à ce médicament ou à tout ingrédient de la formule ou composant du contenant. Pour consulter la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section intitulée **FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT** de la monographie de produit.
- Administration concomitante d'inhibiteurs puissants de l'isoenzyme CYP2C8 (comme le gemfibrozil) (voir la section intitulée **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

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 la section intitulée **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

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

Fonctions hépatique / biliaire / 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 la section intitulée **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique**). Un schéma 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.

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, un obstacle à l'éjection du ventricule gauche ou une dystonie neurovégétative).

Hyperthyroïdie

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.

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®.

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 la section intitulée **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique**), UPTRAVI® ne doit pas être employé chez ces patients.

Populations particulières

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 la section intitulée **TOXICOLOGIE**). Comme mesure préventive, et à moins que cela ne soit clairement nécessaire, il est préférable d'éviter d'administrer UPTRAVI® durant la grossesse.

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®.

Pédiatrie (< 18 ans) :

L'innocuité et l'efficacité d'UPTRAVI® chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été

établies.

Gériatrie (≥ 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 la section intitulée **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

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.

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux d'effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

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 système organique Terme privilégié	UPTRAVI® n = 575 Sujets		Placebo n = 577 Sujets	
	n	%	n	%
Patients ayant eu au moins un effet indésirable	565	98,3 %	559	96,9 %
Maladies du sang et du système lymphatique				
Anémie	48	8,3 %	31	5,4 %
Troubles de l'appareil digestif				

Classe de système organique Terme privilégié	UPTRAVI® n = 575 Sujets		Placebo n = 577 Sujets	
	n	%	n	%
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 point d'administration				
Douleur	18	3,1 %	3	0,5 %
Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif				
Arthralgie	62	10,8 %	44	7,6 %
Douleur musculo-squelettique	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 %
Troubles du système nerveux				
Céphalées	375	65,2 %	182	31,5 %
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés				
Éruption cutanée	26	4,5 %	16	2,8 %
Troubles 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.

Effets indésirables moins fréquents observés pendant les essais cliniques (< 3 %)

Infections et infestations : Rhinopharyngite

Troubles du système nerveux : Sensation de brûlure

Troubles endocriniens : Hyperthyroïdie

Troubles de la vue : Douleur oculaire

Troubles vasculaires : Bouffées de chaleur, hypotension orthostatique

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

Troubles de l'appareil digestif : Dyspepsie, gêne abdominale, selles fréquentes, douleur abdominale haute, douleur abdominale basse, sensibilité abdominale

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : Érythème, alopecie, douleur cutanée

Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif : Douleur cervicale, douleur osseuse, douleur musculo-squelettique, raideur musculo-squelettique, gêne dans les membres, syndrome de l'articulation temporo-mandibulaire, trismus

Troubles généraux et anomalies au point d'administration : Asthénie

Examens et analyses : Diminution du poids, baisse de l'hématocrite, baisse de la sidérémie

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

Résultats anormaux des analyses hématologiques et biochimiques

Hémoglobine

Dans une étude de phase III contrôlée par placebo et menée auprès de patients atteints d'HTAP, les variations absolues 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.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

Études in vitro

Le sélexipag est hydrolysé en son métabolite actif par les carboxylestérases (voir la section intitulée **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 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.

Études *in vivo*

Médicament	Niveau de preuve	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 <i>in vitro</i> . 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	Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire.

Médicament	Niveau de preuve	Effet	Commentaire clinique
		pharmacocinétiques du sélexipag et de son métabolite actif.	
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 approximativement doublé, tandis que l'exposition au métabolite actif du sélexipag n'a pas changé.	Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire.
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 la section intitulée 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 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,

Médicament	Niveau de preuve	Effet	Commentaire clinique
			rifapentine).
Midazolam	EC	À l'état d'équilibre après l'augmentation de la dose de sélexipag à 1 600 µg 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 la section intitulée MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités).	L'administration concomitante d'inhibiteurs puissants des isoenzymes UGT1A3 et UGT2B7 (p. ex. acide valproïque et fluconazole) n'est pas 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.

EC = essai clinique ; T = théorique

Interactions médicament-aliment

Aucune interaction entre le sélexipag et des aliments n'a été établie.

Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction entre le sélexipag et des produits à base de plante médicinale n'a été établie.

Effets du médicament sur les analyses de laboratoire

Aucun effet du sélexipag sur les analyses de laboratoire n'a été établi.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Dose 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 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, car, habituellement, ces effets sont passagers ou peuvent être pris en charge par un traitement symptomatique (voir la section intitulée **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 doivent être envisagés.

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.

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 la section intitulée **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 la section intitulée **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Gériatrie (≥ 65 ans)

Aucun ajustement du schéma posologique n'est nécessaire chez les patients âgés (voir la section intitulée **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 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 la section intitulée **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Pédiatrie (< 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.

Dose oubliée

Une dose oubliée doit être prise aussitôt que possible. La dose oubliée 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 a été oubliée pendant trois jours ou plus, il faut recommencer le traitement par UPTRAVI® à une dose plus faible qui sera ensuite ajustée.

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 **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament, Études in vivo**).

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 soupçonnée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

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 déterminant 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 prostanoides (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.

Pharmacodynamique

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, 0,83) comparativement aux

patients recevant le placebo (n = 10).

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.

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 de race blanche et a diminué de 15 % chez les sujets japonais, tandis que l'exposition au métabolite actif a diminué de 27 % (sujet de race blanche) 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.

Biotransformation

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 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, la race, l'âge ou le poids corporel sur les propriétés pharmacocinétiques du sélexipag n'a été observé chez les sujets en santé et les patients atteints d'HTAP.

Insuffisance rénale

Une multiplication de 1,4 à 1,7 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 a été observée chez les sujets atteints d'insuffisance rénale grave (débit de filtration glomérulaire < 30 mL/min/1,73 m²).

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 unquotidien 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

uniquotidien sera environ le double de celle observée chez les sujets en santé recevant un schéma biquotidien.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

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

FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

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.

Ingrédients non médicamenteux :

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)
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)
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)
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,

1 000 mcg	propylèneglycol, dioxyde de titane (E171) 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)
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)
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)
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)

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.

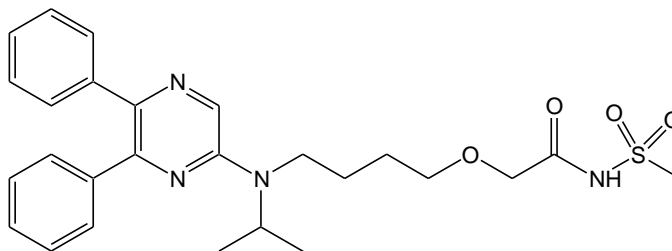
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre :	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 :	C ₂₆ H ₃₂ N ₄ O ₄ S
Masse moléculaire :	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.

ESSAIS CLINIQUES

Données démographiques et plan de l'étude

Efficacité chez les patients atteints d'HTAP

L'effet du 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, à répartition aléatoire, 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 suivants : la mort (toutes causes confondues), une hospitalisation imputable à l'HTAP, une évolution de l'HTAP nécessitant une greffe pulmonaire ou une septostomie atriale, 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 (≥ 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 (≥ 15 %) et la nécessité d'ajouter un autre traitement spécifique contre l'HTAP (chez les patients en CF III ou IV de l'OMS au début de l'étude).

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 de race blanche (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 %]).

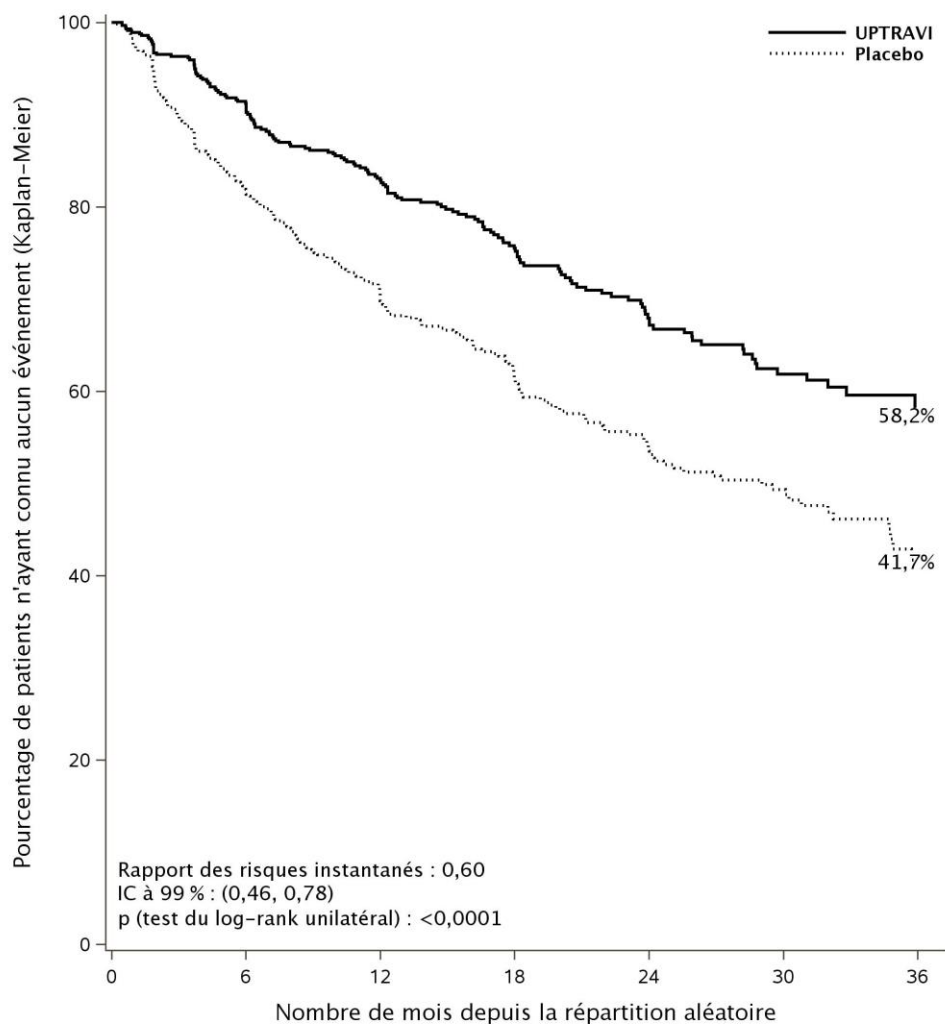
Au début de l'étude, la majorité des patients admis (80 %) étaient traités par une dose stable d'un médicament spécifique contre l'HTAP, c'est-à-dire par un ARE (15 %), un inhibiteur de la PDE-5 (32 %) ou une association de ces deux médicaments (33 %).

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.

Le traitement par le sélexipag administré à raison de 200 à 1 600 microgrammes deux fois par jour a permis de diminuer de 40 % (rapport des risques instantanés [RRI] 0,60; IC à 99 % : 0,46, 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 la 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 le Tableau 3).

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



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

Tableau 3 : Type de premier événement 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)
Premier événement composant le paramètre d'évaluation primaire		
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.

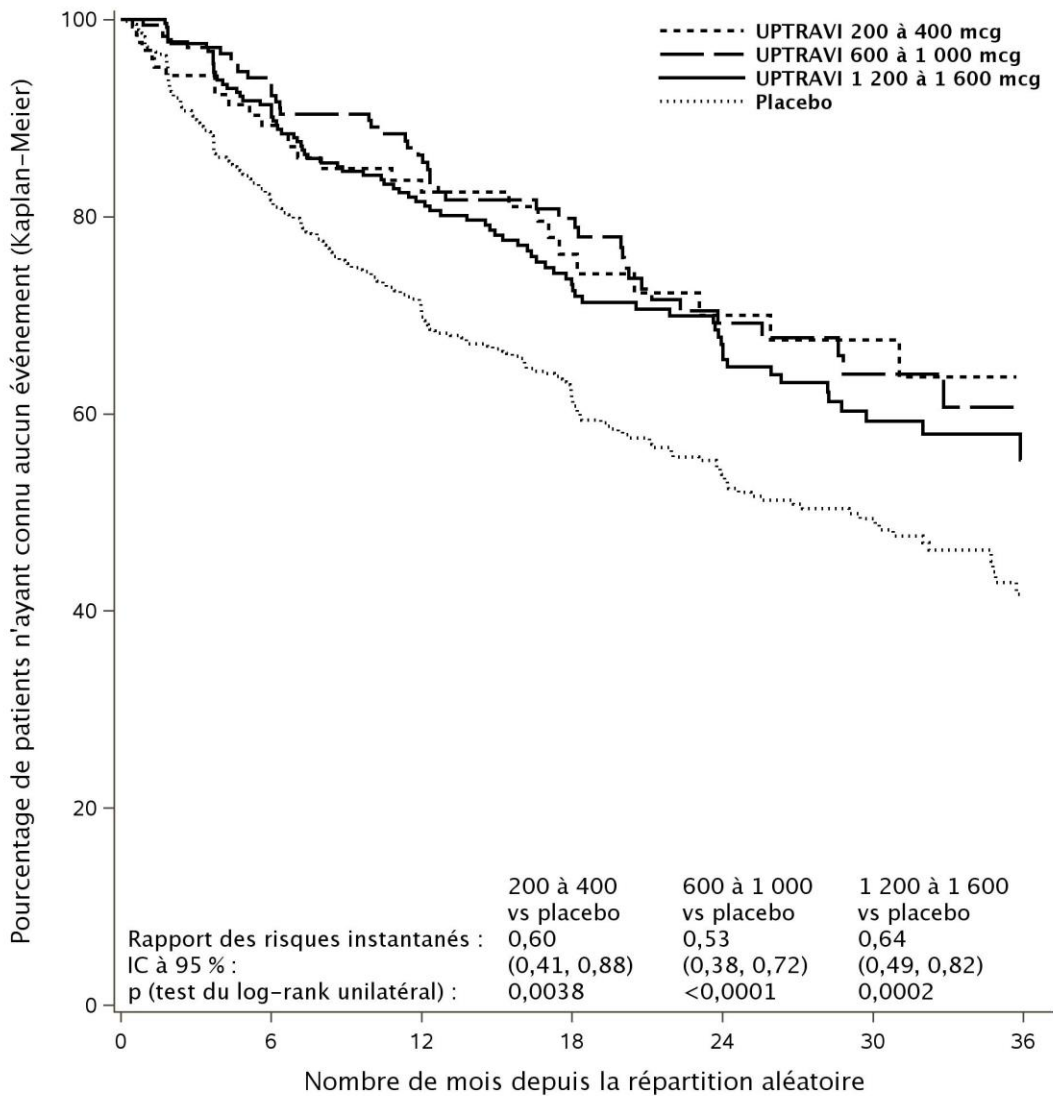
L'effet observé du sélexipag comparativement au placebo sur le paramètre d'évaluation primaire était indépendant de la dose d'entretien individualisée (DEI) atteinte (voir la Figure 2) :

DEI de 200 à 400 mcg deux fois par jour (23,2 % des patients) : RRI 0,60 (IC à 95 % : 0,41, 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) : RRI 0,53 (IC à 95 % : 0,38, 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) : RRI 0,64 (IC à 95 % : 0,49, 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

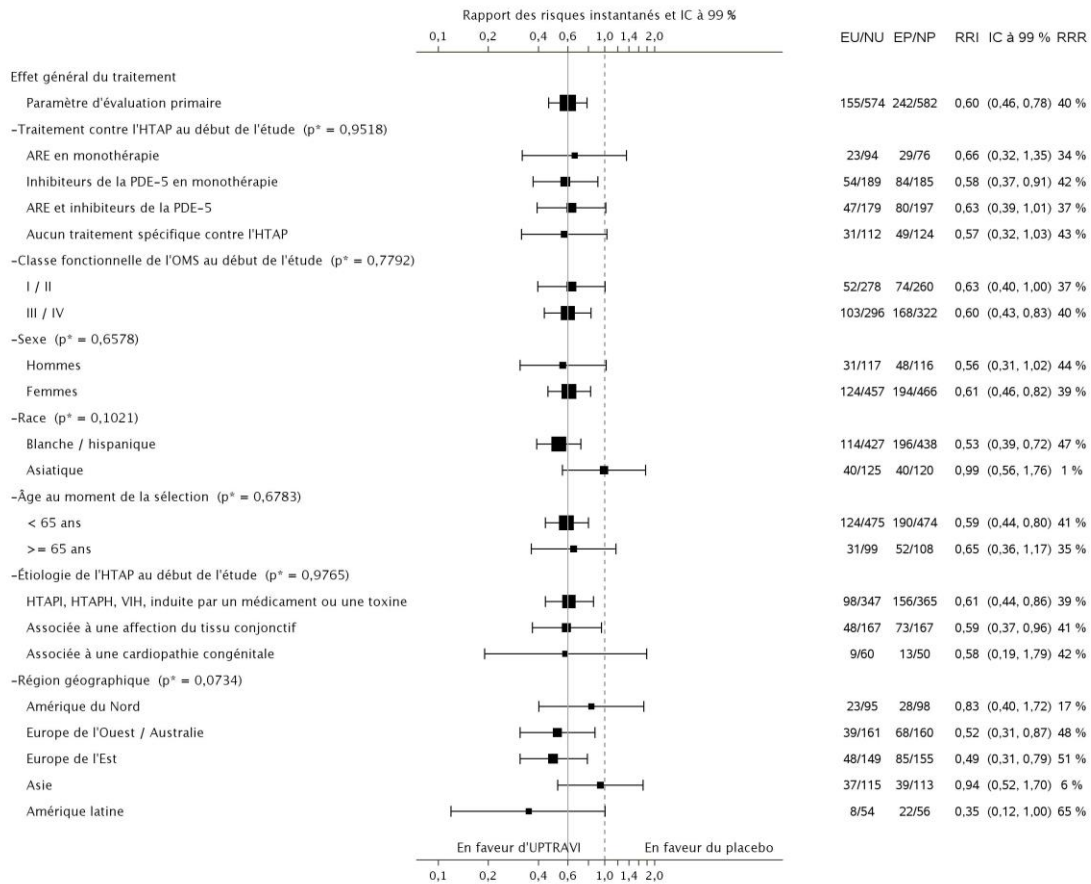


	0	6	12	18	24	30	36
Patients recevant UPTRAVI à raison de 200 à 400 mcg :							
à risque	133	84	68	41	29	19	9
Patients recevant UPTRAVI à raison de 600 à 1 000 mcg :							
à risque	180	152	116	84	52	28	12
Patients recevant UPTRAVI à raison de 1 200 à 1 600 mcg :							
à risque	246	219	177	121	90	54	19
Patients recevant le placebo :							
à risque	582	433	347	220	149	88	28

Des analyses par sous-groupe d'âge, de sexe, de race, 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 la Figure 3).

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

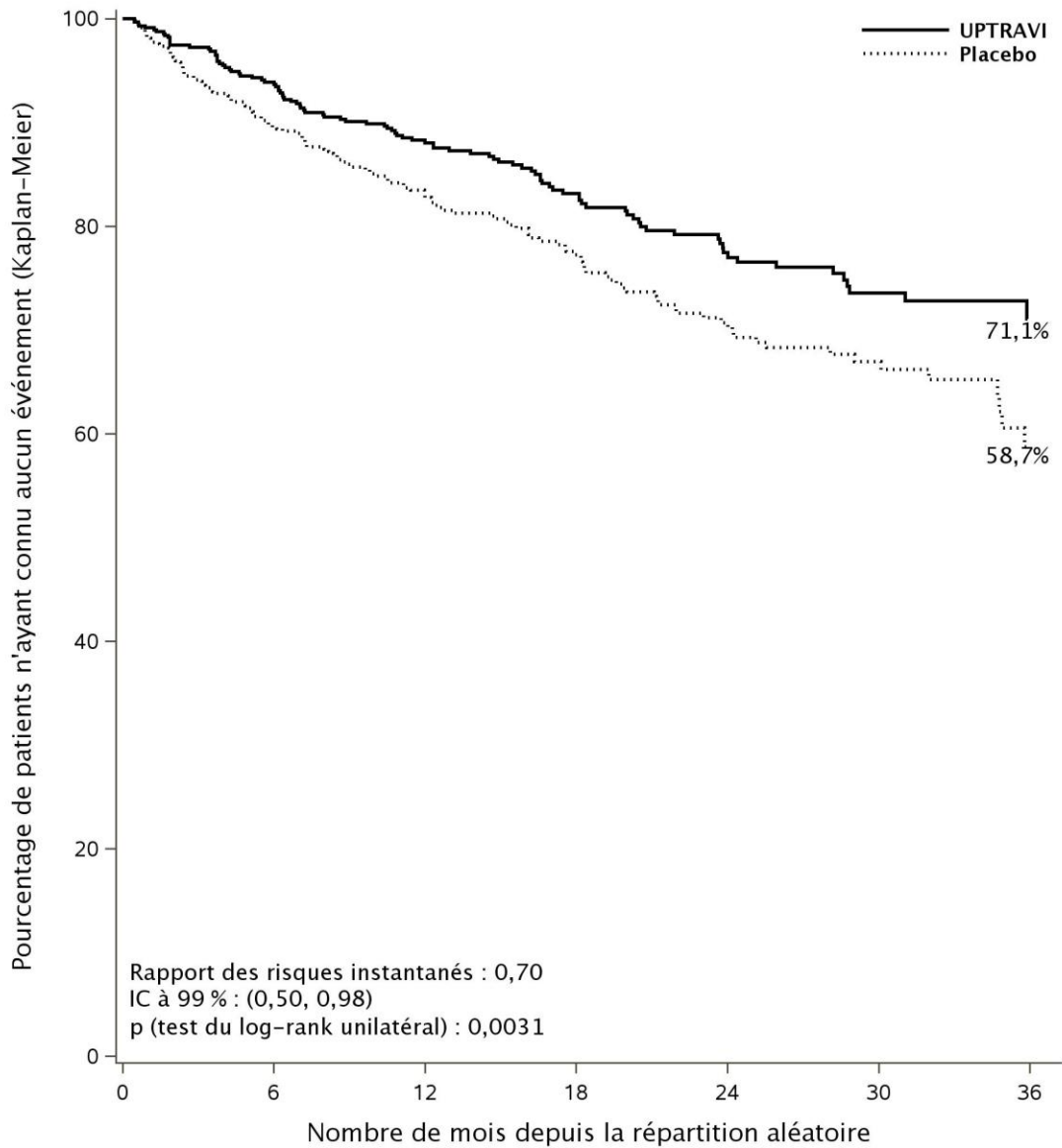


IC = intervalle de confiance; EP = nombre de patients recevant le placebo ayant connu un événement; EU = nombre de patients recevant UPTRAVI® ayant connu un événement; RRI = rapport des risques instantanés; NP = nombre de patients répartis aléatoirement de façon à recevoir le placebo; NU = nombre de 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 (RRI 0,70, IC à 99 % : 0,50, 0,98; p = 0,0031 [test du log-rank unilatéral]) (voir la Figure 4).

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



Patients recevant UPTRAVI :

à risque	574	457	364	250	172	102	40
----------	-----	-----	-----	-----	-----	-----	----

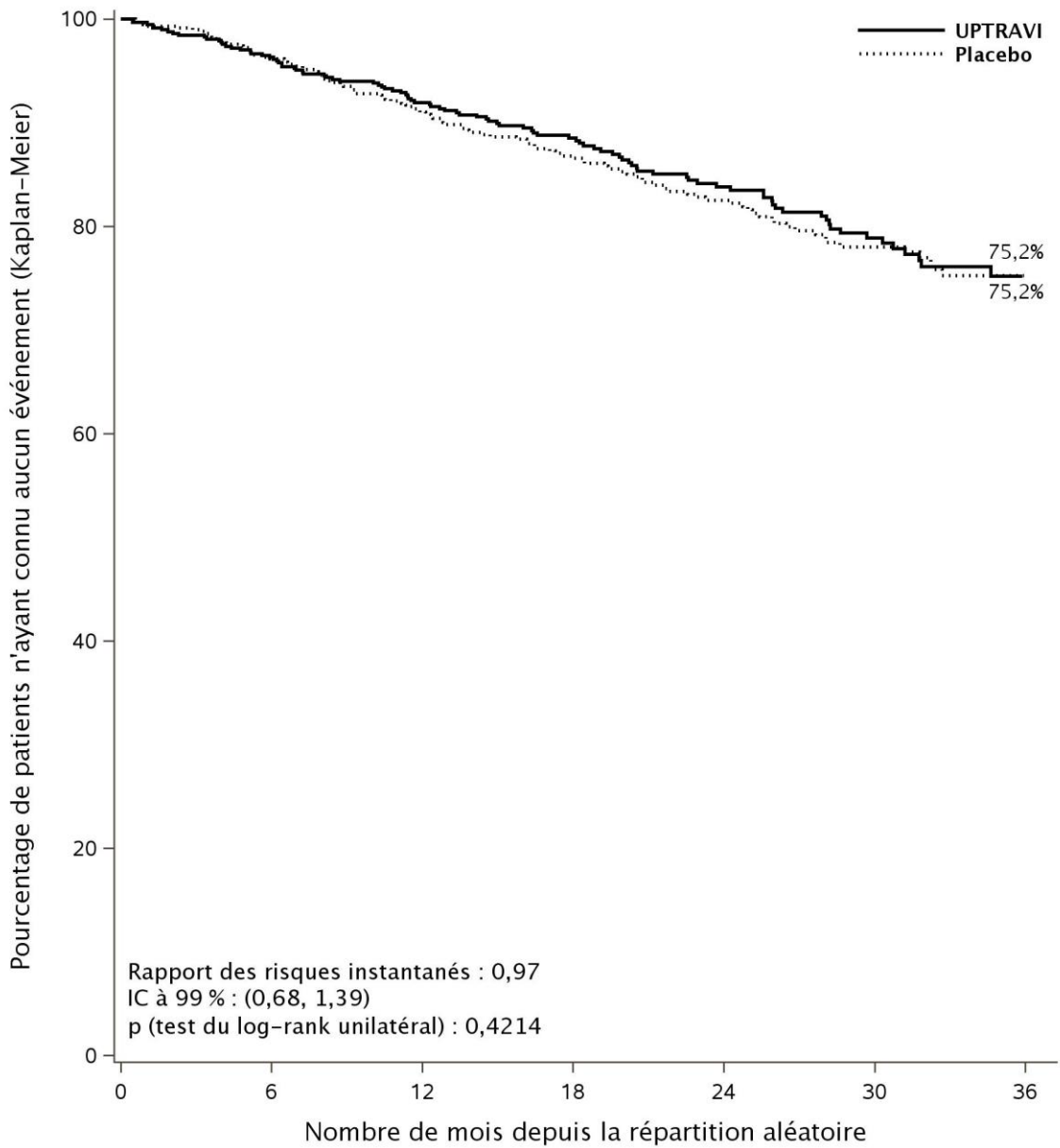
Patients recevant le placebo :

à risque	582	437	351	227	152	89	28
----------	-----	-----	-----	-----	-----	----	----

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 (RRI 0,67, IC à 99 % : 0,46, 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 (RRI 0,97, IC à 99 % : 0,68, 1,39) (voir la Figure 5).

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



Patients recevant UPTRAVI :

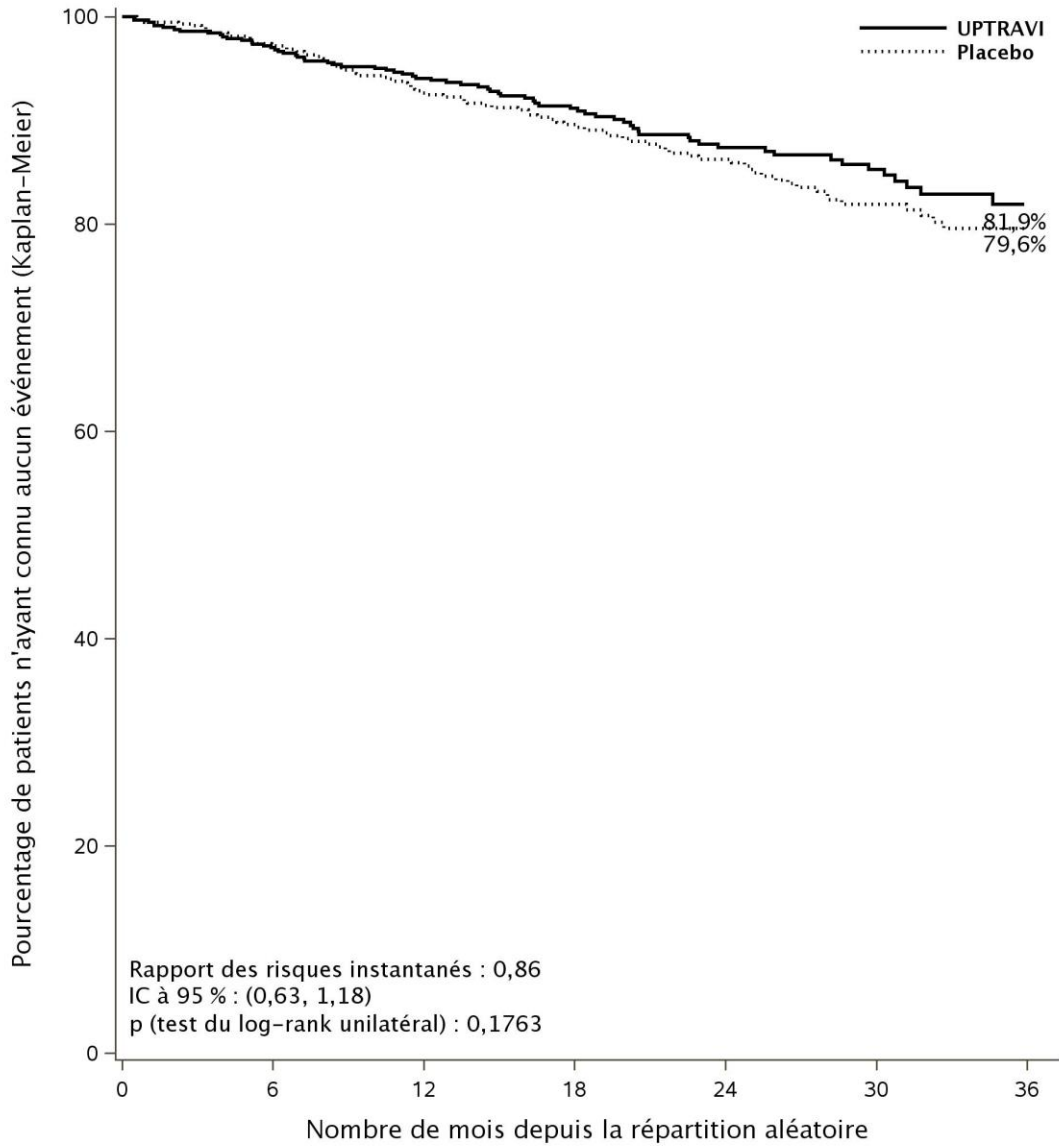
à risque	574	543	473	350	257	161	64
----------	-----	-----	-----	-----	-----	-----	----

Patients recevant le placebo :

à risque	582	546	491	356	273	168	70
----------	-----	-----	-----	-----	-----	-----	----

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 la Figure 6).

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



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
----------	-----	-----	-----	-----	-----	-----	----

Paramètre d'évaluation des symptômes

La capacité à l'effort a été évaluée comme paramètre 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, 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, 63 mètres).

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacodynamique

Le sélexipag et son métabolite actif sont des agonistes non prostanoides 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.

Pharmacocinétique

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 acylglucuronocconjugué, un métabolite potentiellement réactif, est formé pendant le métabolisme du sélexipag. Compte tenu de la faible exposition à ce métabolisme 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, race), 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.

TOXICOLOGIE

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.

Génotoxicité

Sur la foi des données probantes, le sélexipag et son métabolite actif ne sont pas considérés

comme étant génotoxiques.

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 le rat à des doses de 250 et 500 mg/kg/jour et des tumeurs 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.

Toxicité pour la reproduction

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.

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.

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.

RÉFÉRENCES

Sitbon O, Channick R, Chin KM, Frey A, Gaine S, Galie N, *et al.* Selexipag for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2015;373:2522-33.

**VEUILLEZ LIRE CE FEUILLET AFIN D'UTILISER VOTRE MÉDICAMENT
DE FAÇON SÛRE ET EFFICACE**

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

Pr **UPTRAVI®**

Sélexipag en comprimé (pelliculé)

Veillez lire attentivement ce dépliant avant de commencer à prendre **UPTRAVI®** et à chaque renouvellement de votre ordonnance. Le présent feuillet n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements sur ce médicament. Consultez votre professionnel de la santé au sujet de votre état médical et de votre traitement et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements sur **UPTRAVI®**. Dites à votre médecin si vous présentez des effets secondaires, il pourra éventuellement vous recommander de changer votre dose d'**UPTRAVI®**. Dites également à votre médecin si vous prenez d'autres médicaments, il pourra éventuellement vous demander de prendre **UPTRAVI®** seulement une fois par jour.

À quoi sert UPTRAVI®?

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 vaisseaux sanguins qui transportent le sang du cœur vers les poumons (les artères pulmonaires).

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 médicamenteux :

Concentration	Ingrédients non médicamenteux
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)
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)
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)
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)
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)
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)
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)
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 dosages suivants :

Concentration	Description du comprimé
200 mcg	comprimé pelliculé (comprimé pelliculé jaune clair, de forme ronde, portant sur une face l'inscription « 2 »)
400 mcg	comprimé pelliculé (comprimé pelliculé rouge, de forme ronde, portant sur une face l'inscription « 4 »)
600 mcg	comprimé pelliculé (comprimé pelliculé violet clair, de forme ronde, portant sur une face l'inscription « 6 »)
800 mcg	comprimé pelliculé (comprimé pelliculé vert, de forme ronde, portant sur une face l'inscription « 8 »)
1 000 mcg	comprimé pelliculé (comprimé pelliculé orange, de forme ronde, portant sur une face l'inscription « 10 »)
1 200 mcg	comprimé pelliculé (comprimé pelliculé violet foncé, de forme ronde, portant sur une face l'inscription « 12 »)
1 400 mcg	comprimé pelliculé (comprimé pelliculé jaune foncé, de forme ronde, portant sur une face l'inscription « 14 »)
1 600 mcg	comprimé pelliculé (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;
si vous recevez un traitement par un inhibiteur puissant de l'isoenzyme CYP2C8 (comme le gemfibrozil).

Pour éviter les effets secondaires et vous assurer de bien utiliser UPTRAVI®, consultez votre professionnel de la santé avant de prendre le médicament. Parlez-lui de toute affection ou de tout problème de santé que vous avez et, notamment, informez-le :

- si vous êtes atteint(e) d'hypotension (diminution de la pression artérielle);
- si vous êtes atteint(e) de troubles du foie;
- si vous êtes atteint(e) de troubles rénaux ou si vous êtes sous dialyse;
- si vous présentez un rétrécissement des veines pulmonaires, une affection appelée maladie veino-occlusive pulmonaire ou MVOP;
- si vous présentez 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.

Conduite d'un véhicule et utilisation de machines

UPTRAVI® peut causer des effets secondaires comme des maux de tête et une diminution de la pression artérielle. Avant de conduire un véhicule ou d'utiliser une machine, assurez-vous de savoir comment vous vous sentez pendant la prise d'UPTRAVI®.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels et les produits de médecine douce.

La prise d'autres médicaments peut influencer sur le mode d'action d'UPTRAVI®.

Consultez le médecin ou l'infirmière qui traitent votre HTAP si vous prenez l'un ou l'autre des médicaments suivants :

- du gemfibrozil (servant à abaisser le taux de gras [lipides] dans le sang);
- de l'acide valproïque (servant à traiter l'épilepsie);
- de la rifampicine, de la rifapentine (antibiotiques servant à traiter des infections);
- du fluconazole (antifongique utilisé pour traiter les infections par les champignons);
- du clopidogrel (médicament utilisé pour empêcher la formation de caillots sanguins);
- du déférasirox (médicament utilisé pour éliminer l'excès en fer du corps);
- du tériflunomide (médicament utilisé pour traiter la sclérose en plaques récurrente-rémittente).

Informez votre médecin si vous prenez, si avez pris dernièrement ou si prévoyez prendre tout autre médicament.

Comment prendre UPTRAVI® :

- 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 douloureuse générale, 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.

Chaque patient atteint d'HTAP est différent. 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.

Surdose :

Si vous croyez avoir pris une trop grande quantité d'UPTRAVI®, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences de l'hôpital le plus proche ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne présentez aucun symptôme.

Dose oubliée :

- Si vous oubliez de prendre UPTRAVI®, prenez la dose dès que vous vous rappelez de votre oubli. 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 oubliée. Prenez la dose suivante au moment habituel.
- Ne doublez jamais une dose pour compenser celle que vous avez oubliée.

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 oubliez de prendre 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. Il pourrait augmenter graduellement la dose jusqu'à ce qu'elle atteigne votre dose d'entretien précédente.

Quels sont les effets secondaires possibles d'UPTRAVI®?

La liste suivante ne comprend pas tous les effets secondaires qui pourraient se manifester pendant la prise d'UPTRAVI®. Si vous présentez un effet secondaire qui ne figure pas dans la liste, communiquez avec 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.

- maux de tête
- douleur à la mâchoire
- douleur articulaire
- douleur musculaire ou sensation douloureuse générale
- diarrhée
- nausées ou vomissements
- douleur à l'estomac
- rougeurs du visage

Procédures à suivre en ce qui concerne les effets secondaires graves			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez la prise du médicament et consultez immédiatement un médecin
	Seulement si l'effet est intense	Dans tous les cas	
TRÈS FRÉQUENTS Maux de tête	✓		
Bouffées de chaleur (rougeurs du visage)	✓		
Nausées et vomissements (avoir mal au cœur et vomir)	✓		
Diarrhée	✓		
Douleur à la mâchoire, douleur musculaire et douleur articulaire	✓		
Éruption cutanée	✓		
FRÉQUENTS Anémie (diminution du nombre des globules rouges)		✓	
Hyperthyroïdie (hyperactivité de la glande thyroïde)		✓	

Diminution de l'appétit	✓		
Hypotension (diminution de la pression artérielle)		✓	
Douleur à l'estomac	✓		
Douleur	✓		

Consultez votre professionnel de la santé si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui ne figure pas dans la liste ci-dessus ou qui s'aggrave au point de nuire à vos activités quotidiennes.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé à Santé Canada :

- en consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables) pour savoir comment déclarer un effet indésirable en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Si vous désirez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit 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.

Si vous avez besoin de plus amples renseignements sur UPTRAVI® :

- Consultez votre professionnel de la santé.
- Vous trouverez la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui comprend également les présents renseignements sur le médicament pour le patient, en vous rendant sur le site Web de Santé Canada (<https://produits-sante.canada.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp>), sur le site Web du fabricant (www.janssen.com/canada) ou en téléphonant au numéro 1-800-567-3331 ou au 1-800-387-8781.

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

Dernière révision : juin 2020

Marques de commerce utilisées sous licence.