

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
UPTRAVI COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 1600 mcg

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

**UPTRAVI
SELEXIPAG**

200 mcg, 400 mcg, 600 mcg, 800 mcg, 1000 mcg, 1200 mcg, 1400 mcg y 1600 mcg

Comprimidos recubiertos

Industria alemana

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto de **UPTRAVI 200 mcg** contiene: Selexipag 200mcg. Excipientes: (de acuerdo a fórmula aprobada en el registro sanitario).

Cada comprimido recubierto de **UPTRAVI 400 mcg** contiene: Selexipag) 400 mcg. Excipientes: (de acuerdo a fórmula aprobada en el registro sanitario).

Cada comprimido recubierto de **UPTRAVI 600 mcg** contiene: Selexipag 600 mcg. Excipientes (de acuerdo a fórmula aprobada en el registro sanitario).

Cada comprimido recubierto de **UPTRAVI 800 mcg** contiene: Selexipag 800 mcg mg. Excipientes: (de acuerdo a fórmula aprobada en el registro sanitario).

Cada comprimido recubierto de **UPTRAVI 1000 mcg** contiene: Selexipag 1000 mcg. Excipientes: (de acuerdo a fórmula aprobada en el registro sanitario).

Cada comprimido recubierto de **UPTRAVI 1200 mcg** contiene: Selexipag 1200 mcg. Excipientes: (de acuerdo a fórmula aprobada en el registro sanitario).

Cada comprimido recubierto de **UPTRAVI 1400 mcg** contiene: Selexipag 1400 mcg. Excipientes: (de acuerdo a fórmula aprobada en el registro sanitario).

Cada comprimido recubierto de **UPTRAVI 1600 mcg** contiene: Selexipag 1600 mcg. Excipientes: (de acuerdo a fórmula aprobada en el registro sanitario).

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Grupo farmacoterapéutico: Agente antiagregante plaquetario, Inhibidores de agregación plaquetaria, excluyendo heparinas, código ATC: B01AC27.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

UPTRAVI COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 1600 mcg

INDICACIONES

Hipertensión arterial pulmonar

UPTRAVI está indicado para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (HAP, OMS Grupo 1,) para demorar la progresión de la enfermedad y reducir el riesgo de hospitalización por HAP.

Se estableció la efectividad en un estudio a largo plazo conducido en pacientes con HAP con síntomas de la clase funcional II-III de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Los pacientes tenían HAP idiopática o hereditaria (58%), HAP asociada con enfermedades del tejido conectivo (29%), HAP asociada con enfermedades cardíacas congénitas con derivaciones corregidas (10%) [véase *Estudios clínicos*]

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de acción

Selexipag es un agonista oral del receptor de la prostaciclina (del receptor IP) que es estructuralmente diferente de la prostaciclina. Selexipag es hidrolizado por la carboxilesterasa 1 para producir su metabolito activo, que es aproximadamente 37 veces más potente que selexipag. Selexipag y el metabolito activo son selectivos para el receptor IP frente a otros receptores prostanoideos (EP1-4, DP, FP, y TP).

Farmacodinamia

Electrofisiología cardíaca:

Con la dosis máxima tolerada de 1600 mcg dos veces al día, selexipag no prolonga el intervalo QT en ningún grado clínicamente relevante.

Agregación plaquetaria:

Tanto selexipag como su metabolito activo causaron una inhibición de la agregación plaquetaria *in vitro* dependiente de la concentración con un IC₅₀ de 5,5 µM y 0,21 µM, respectivamente. Sin embargo, en concentraciones clínicamente relevantes, no hubo ningún efecto sobre los parámetros de la prueba de agregación plaquetaria como se observó tras la administración de dosis múltiples de selexipag en sujetos sanos con dosis de 400 mcg hasta 1800 mcg dos veces al día.

Hemodinamia pulmonar:

Un estudio clínico de fase 2 evaluó las variables hemodinámicas después de 17 semanas de tratamiento en pacientes con HAP con clase funcional WHO II-III que recibían antagonistas de los receptores de la endotelina (AREs) y/o inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (IPDE-5) en forma simultánea. Los pacientes que incrementaron selexipag hasta una dosis tolerada en forma individual (incrementos de 200 mcg dos veces al día hasta alcanzar los 800 mcg dos veces al día) (n = 33) lograron una media en la reducción estadísticamente significativa de la resistencia vascular pulmonar de 30,3% (intervalo de confianza del 95% [CI] -44,7%, -12,2%) y un aumento en el índice cardíaco

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

UPTRAVI COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 1600 mcg

(mediana del efecto del tratamiento) de 0,41 L/min/m² (CI del 95%: 0,10; 0,71) en comparación con el placebo (n=10).

Interacciones medicamentosas:

En un estudio realizado en sujetos sanos, selexipag (400 mcg dos veces al día) no influyó en el efecto farmacodinámico de la warfarina en el cociente internacional normalizado.

Farmacocinética

Se estudió la farmacocinética de selexipag y de su metabolito activo principalmente en sujetos sanos. La farmacocinética de selexipag y del metabolito activo, después de la administración tanto de dosis únicas como de dosis múltiples, fue proporcional a la dosis hasta una dosis única de 800 mcg y dosis múltiples de hasta 1800 mcg dos veces al día.

En sujetos sanos, la variabilidad intersujeto en la exposición (área bajo la curva a lo largo de un intervalo de dosificación, AUC) en estado estacionario fue de 43% y 39% para selexipag y el metabolito activo, respectivamente. La variabilidad intrasujeto en la exposición fue de 24% y 19% para selexipag y el metabolito activo, respectivamente.

Las exposiciones a selexipag y al metabolito activo en estado estacionario en pacientes con HAP y sujetos sanos fueron similares. La farmacocinética de selexipag y del metabolito activo en pacientes con HAP no fueron influenciados por la severidad de la enfermedad y no cambiaron con transcurso del tiempo.

Tanto en sujetos sanos como en pacientes con HAP, después de la administración oral, la exposición en estado estacionario al metabolito activo es de aproximadamente 3 a 4 veces la de selexipag. La exposición al metabolito activo es aproximadamente 30% mayor después de la administración oral en comparación con la misma dosis intravenosa en sujetos sanos.

Absorción

La biodisponibilidad absoluta de selexipag es de aproximadamente el 49%. Tras la administración oral, las concentraciones plasmáticas máximas observadas de selexipag y de su metabolito activo se alcanzan en aproximadamente 1 a 3 horas y en 3-4 horas, respectivamente.

En presencia de alimentos, la absorción de selexipag fue prolongada, lo cual resulta en un retraso del tiempo hasta alcanzar la concentración máxima (T_{max}) y una menor concentración plasmática máxima (C_{max}) de aproximadamente ~30%. La exposición a selexipag y al metabolito activo (AUC) no cambió significativamente en presencia de alimentos.

Distribución

El volumen de distribución en estado estacionario fue de 11,7 L.

Selexipag y su metabolito activo se unen mayoritariamente a las proteínas plasmáticas (aproximadamente un 99% en total y en la misma medida a la albúmina y a la alfa1-glicoproteína ácida).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

UPTRAVI COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 1600 mcg

Metabolismo

Selexipag es hidrolizado por carboxilesterasas para producir su metabolito activo, (ácido carboxílico libre) en el hígado y en el intestino. El metabolismo oxidativo, catalizado principalmente por CYP2C8 y en menor medida por CYP3A4, lleva a la formación de derivados hidroxilados y desalquilados. Las enzimas UGT1A3 y UGT2B7 están involucradas en la glucuronidación del metabolito activo. Excepto para el metabolito activo, ninguno de los metabolitos circulantes en el plasma humano superó el 3% del total de materiales relacionados con el medicamento.

Eliminación

La eliminación de selexipag se realiza predominantemente a través del metabolismo, con una vida media terminal promedio de 0,8 a 2,5 horas. La vida media terminal de eliminación del metabolito activo es 6,2-13,5 horas. Existe una mínima acumulación del metabolito activo tras la administración repetida dos veces al día, lo que sugiere que la vida media efectiva se encuentra en el rango de las 3-4 horas. La depuración corporal total de selexipag es de 17,9 L/hora.

Excreción

En un estudio realizado en sujetos sanos con selexipag radiomarcado, aproximadamente el 93% del material del medicamento radiactivo fue eliminado en las heces y sólo un 12% en la orina. Ni selexipag ni su metabolito activo se encontraron en la orina.

Poblaciones específicas:

No se observaron efectos clínicamente relevantes del sexo, raza, edad o peso corporal sobre la farmacocinética de selexipag ni de su metabolito activo en sujetos sanos ni en pacientes con HAP.

Edad: Las variables farmacocinéticas (C_{max} y AUC) fueron similares en los sujetos adultos y ancianos de hasta 75 años. No hubo ningún efecto de la edad sobre la farmacocinética de selexipag ni del metabolito activo en pacientes con HAP.

Insuficiencia hepática: En sujetos con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh) o moderada (clase B de Child-Pugh), la exposición a selexipag fue de 2 y 4 veces la observada en los sujetos sanos. La exposición al metabolito activo de selexipag permaneció prácticamente invariable en los sujetos con insuficiencia hepática leve y se duplicó en los sujetos con insuficiencia hepática moderada [véase *Uso en poblaciones específicas*].

Sobre la base de un modelo farmacocinético de datos procedentes de un estudio realizado en pacientes con insuficiencia hepática, se espera que la exposición al metabolito activo en estado estacionario en sujetos con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh) después de la administración de un régimen de dosificación de una vez al día sea similar a la observada en sujetos sanos que recibieron un régimen de dosificación de dos veces al día. Se prevé que la exposición a selexipag en estado estacionario en estos pacientes durante un régimen de dosificación de una vez al día sea de aproximadamente 2 veces más que la observada en sujetos sanos que recibieron un régimen de dosificación de dos veces al día.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

UPTRAVI COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 1600 mcg

No se debe administrar Uptravi en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh).

Insuficiencia renal: Se observó un incremento del 40-70% en la exposición (concentración plasmática máxima y área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo) a selezipag y su metabolito activo en sujetos con insuficiencia renal severa (tasa de filtrado glomerular estimada ≥ 15 mL/min/1,73 m² y < 30 mL/min/1,73 m²) [véase *Uso en poblaciones específicas*].

Estudios de interacción medicamentosa:*Estudios in vitro*

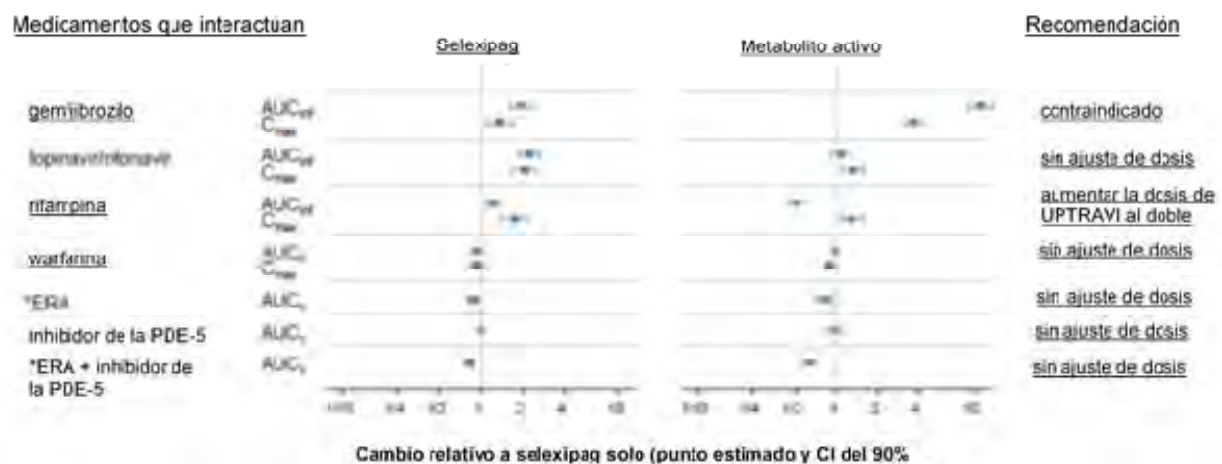
Selezipag es hidrolizado por carboxilesterasas para producir su metabolito activo. Tanto selezipag como su metabolito activo sufren un metabolismo oxidativo mediado principalmente por CYP2C8 y, en menor medida, por CYP3A4. Las enzimas UGT1A3 y UGT2B7 catalizan la glucuronidación del metabolito activo. Selezipag y su metabolito activo son sustratos de los transportadores OATP1B1 y OATP1B3. Selezipag es un sustrato de la glucoproteína P (P-gp) y el metabolito activo es un sustrato del transportador de la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP, por sus siglas en inglés).

Selezipag y su metabolito activo no inhiben ni inducen las enzimas del citocromo P450 ni las proteínas transportadoras, en concentraciones clínicamente relevantes.

No se ha estudiado el efecto de los inhibidores moderados de CYP2C8 sobre la exposición a selezipag o a su metabolito activo. La administración concomitante con inhibidores moderados del CYP2C8 puede resultar en un incremento significativo de la exposición a selezipag y a su metabolito activo [véase *Interacciones medicamentosas*].

Los resultados de estudios de interacciones *in vivo* se presentan en las Figuras 1 y 2

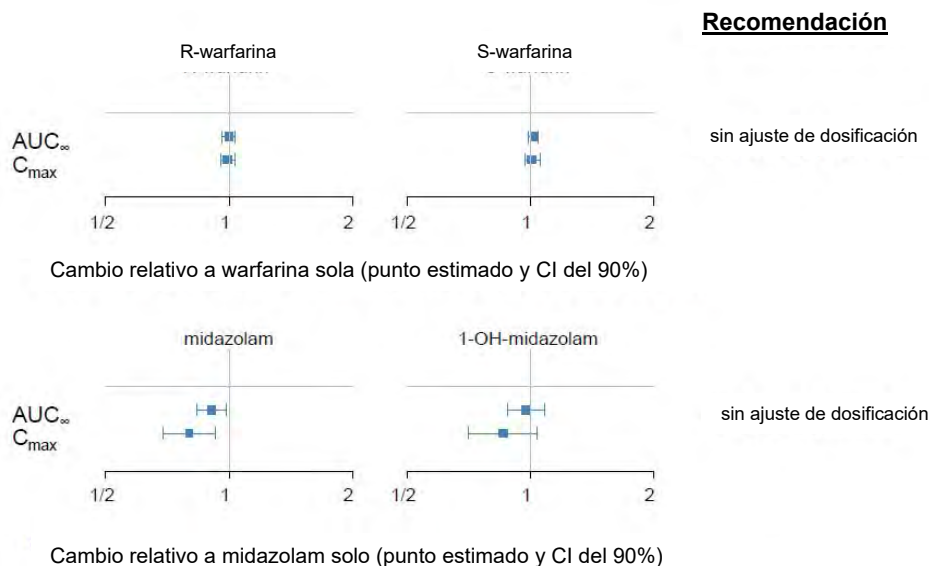
Figura 1 Efecto de otros medicamentos sobre UPTRAVI y su Metabolito (A)



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

UPTRAVI COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 1600 mcg

Figura 2 Efecto de UPTRAVI sobre otros medicamentos



* Datos de ARE e inhibidores de la PDE-3 del estudio GRIPHON

TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

Carcinogénesis

En los estudios de carcinogenicidad de dos años de duración, la administración oral crónica de selexipag no reveló ninguna evidencia de potencial carcinogénico en las ratas con la dosis de 100 mg/kg/día ni en los ratones con la dosis de 500 mg/kg/día. Las exposiciones fueron más de 25 veces la exposición humana.

Mutagénesis:

Selexipag y el metabolito activo no son genotóxicos, sobre la base de la evidencia general obtenida de los estudios de genotoxicidad realizados.

Fertilidad

La dosis sin efecto para determinar el efecto sobre la fertilidad fue de 60 mg/kg/día en un estudio en el que se les administró selexipag a las ratas en forma oral. Esta dosis se correspondió con una exposición de 175 veces (metabolito activo) la exposición terapéutica en seres humanos.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

UPTRAVI COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 1600 mcg

Datos preclínicos sobre seguridad

En estudios sobre toxicidad inducida por la administración de dosis repetidas realizados en roedores, la importante disminución de la tensión arterial como resultado de una farmacología exagerada provocó signos clínicos transitorios, disminución en la ingesta alimentaria y ganancia de peso. En perros adultos y jóvenes, se identificaron los intestinos y huesos / médula ósea como los principales órganos diana tras el tratamiento con selexipag. Se observó un retraso en el cierre de la placa de crecimiento epifisaria femoral o tibial en perros jóvenes. No se ha establecido un nivel en el que no se observen efectos secundarios. En perros jóvenes, se observó esporádicamente una intususcepción debida a efectos asociados a la prostaciclina en la motilidad intestinal. Los márgenes de seguridad adaptados a la potencia del receptor IP para el metabolito activo fueron el doble (basándose en la exposición total) respecto a la exposición terapéutica en humanos. Este hallazgo no se produjo en los estudios de toxicidad realizados en ratones o ratas. Debido a la tendencia específica de especie de los perros a desarrollar una intususcepción, este hallazgo no se considera relevante para los humanos adultos.

El aumento en la osificación del hueso y los cambios asociados en la médula ósea observados en los estudios realizados en perros se consideran debidos a la activación de los receptores EP4 en perros. Dado que los receptores EP4 humanos no son activados por selexipag o su metabolito activo, este efecto es específico de especie y, por tanto, no resulta relevante en humanos.

Selexipag y su metabolito activo no son genotóxicos considerando la totalidad de los datos obtenidos en los estudios sobre genotoxicidad realizados.

En estudios sobre carcinogénesis de 2 años de duración, selexipag provocó un aumento en la incidencia de adenomas tiroideos en ratones y de adenomas de células de Leydig en ratas. Los mecanismos son específicos de los roedores. Se observó tortuosidad en las arteriolas retinianas tras 2 años de tratamiento, únicamente en ratas. A nivel del mecanismo, el efecto se considera inducido por una vasodilatación crónica y los posteriores cambios en la hemodinámica ocular. Únicamente se observaron otras alteraciones histopatológicas de selexipag con exposiciones consideradas superiores a la máxima humana, lo que indica poca relevancia para su uso en humanos.

En un estudio sobre fertilidad realizado en ratas, se observó una prolongación de los ciclos estrales que dio lugar a un aumento en los días transcurridos hasta la cópula con exposiciones de 173 veces superiores a las terapéuticas (basándose en las exposiciones totales), mientras que el nivel en el que no se observaron efectos fue 30 veces superior a las exposiciones terapéuticas. Por otro lado, los parámetros de fertilidad no se vieron afectados.

Selexipag no resultó teratogénico en ratas y conejos (márgenes de exposición por encima de la exposición terapéutica 13 veces superior para selexipag y 43 veces para el metabolito activo, basándose en la exposición total). Los márgenes de seguridad para los efectos potenciales sobre la reproducción relacionados con el receptor IP fueron de 20 para la fertilidad y 5 y 1 (en base a la no exposición) para el desarrollo embrio-fetal en ratas y conejos, respectivamente, cuando se adaptaron

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

UPTRAVI COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 1600 mcg

las diferencias en la potencia del receptor. En el estudio sobre desarrollo pre y posnatal realizado en ratas, selexipag no provocó ningún efecto sobre la función reproductiva materna y fetal.

ESTUDIOS CLINICOS

Hipertensión arterial pulmonar

Se demostró el efecto de selexipag sobre la progresión de la HAP en un estudio multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos, determinado por los eventos (estudio GRIPHON) realizado en 1156 pacientes con HAP sintomática (clase funcional OMS I [0,8%], II [46%], III [53%] y IV [1%]). Los pacientes fueron aleatorizados para recibir placebo (n = 582) o UPTRAVI (n = 574). Se aumentó la dosis en intervalos semanales en incrementos de 200 mcg dos veces al día hasta alcanzar la dosis más alta tolerada de hasta 1600 mcg dos veces al día.

El criterio de valoración primario del estudio fue el tiempo transcurrido desde la primera ocurrencia del evento hasta la finalización del tratamiento de: a) fallecimiento, b) hospitalización por HAP, c) empeoramiento de la HAP que resulta en la necesidad de trasplante pulmonar o septostomía interauricular con balón, d) inicio de una terapia con prostanoides parenterales u oxigenoterapia crónica u e) otros eventos de progresión de la enfermedad sobre la base de una disminución del 15% con respecto al estado basal en la PM6M (Prueba de marcha de seis minutos, su sigla en inglés 6MWD) más el empeoramiento de la clase funcional o la necesidad de una terapia específica para la HAP adicional.

La edad promedio fue de 48 años; la mayoría de los pacientes eran blancos (65%) y mujeres (80%). Casi todos los pacientes tenían clase funcional OMS II y III en el estado basal.

La HAP hereditaria o idiopática fue la etiología más frecuente en la población del estudio (58%), seguida por la HAP asociada con enfermedades del tejido conectivo (29%), la HAP asociada con enfermedades cardíacas congénitas con derivaciones reparadas (10%), medicamentos y toxinas (2%), y el HIV (1%).

En el estado basal, la mayoría de los pacientes enrolados (80%) fueron tratados con una dosis estable de un antagonista de los receptores de la endotelina (15%), un inhibidor de la PDE-5 (32%) o ambos (33%).

Los pacientes tratados con selexipag alcanzaron dosis dentro de los siguientes grupos: 200-400 mcg (23%), 600-1000 mcg (31%) y 1200-1600 mcg (43%).

El tratamiento con UPTRAVI resultó en una reducción del 40% (IC del 99%: 22 a 54%; rango logarítmico bilateral, valor de $p < 0,0001$) de la ocurrencia de eventos del criterio de valoración primario en comparación con el placebo (Tabla 1; Figura 3). El efecto beneficioso de UPTRAVI se debió principalmente a una reducción en la hospitalización por HAP y a una reducción en los demás eventos de progresión de la enfermedad (Tabla 2). El beneficio observado de UPTRAVI fue similar,

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

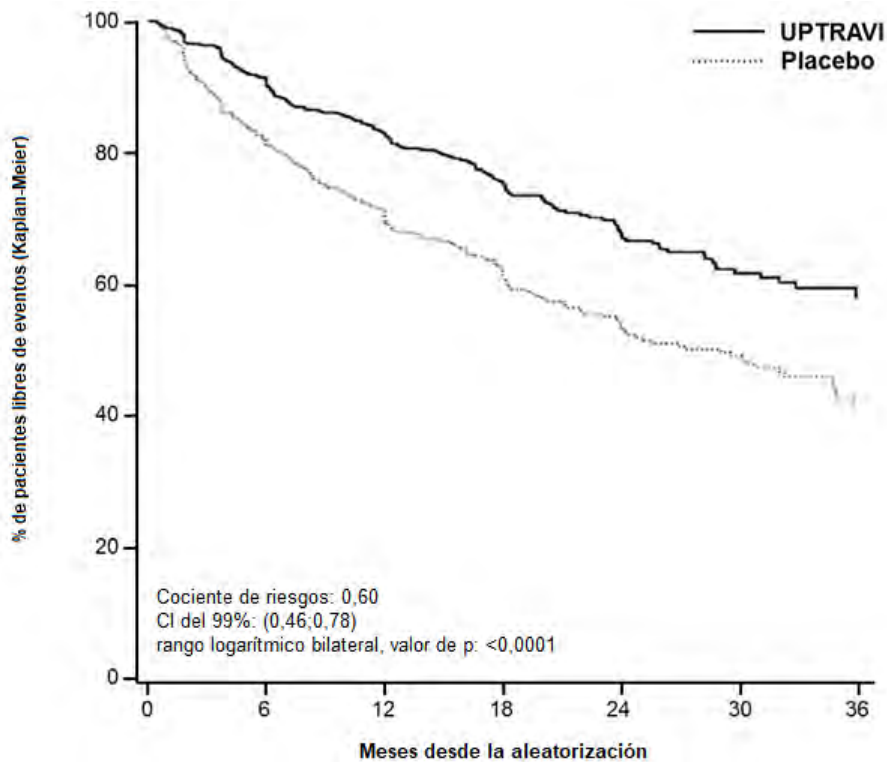
UPTRAVI COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 1600 mcg

independientemente de la dosis alcanzada, cuando se aumentó la dosis de los pacientes hasta la dosis más alta tolerada [véase *Posología y Modo de administración*].

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

UPTRAVI COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 1600 mcg

Figura 3 Estimaciones de Kaplan-Meier del primer evento de morbilidad-mortalidad en el estudio GRIPHON



Pacientes tratados con UPTRAVI:

en riesgo	574	455	361	246	171	101	40
-----------	-----	-----	-----	-----	-----	-----	----

Pacientes tratados con placebo:

en riesgo	582	433	347	220	149	88	28
-----------	-----	-----	-----	-----	-----	----	----

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

UPTRAVI COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 1600 mcg

Tabla 1 Criterios de valoración primarios y componentes relacionados en el estudio GRIPHON

	UPTRAVI N=574		Placebo N=582		Cociente de riesgos (IC del 99%)	Valor de p
	n	%	n	%		
Eventos del criterio de valoración primario hasta la finalización del tratamiento						
Todos los eventos del criterio de valoración primario	155	27,0	242	41,6	0,60 [0,46;0,78]	<0,0001
Como primer evento:						
• Hospitalización por HAP	78	13,6	109	18,7		
• Otro evento de progresión de la enfermedad (disminución en la distancia 6MWD más el empeoramiento de la clase funcional o necesidad de otra terapia)	38	6,6	100	17,2		
• Fallecimiento	28	4,9	18	3,1		
• Terapia con prostanoides parenterales u oxigenoterapia crónica	10	1,7	13	2,2		
• Empeoramiento de la HAP que resulta en la necesidad de trasplante pulmonar o septostomía interauricular con balón	1	0,2	2	0,3		

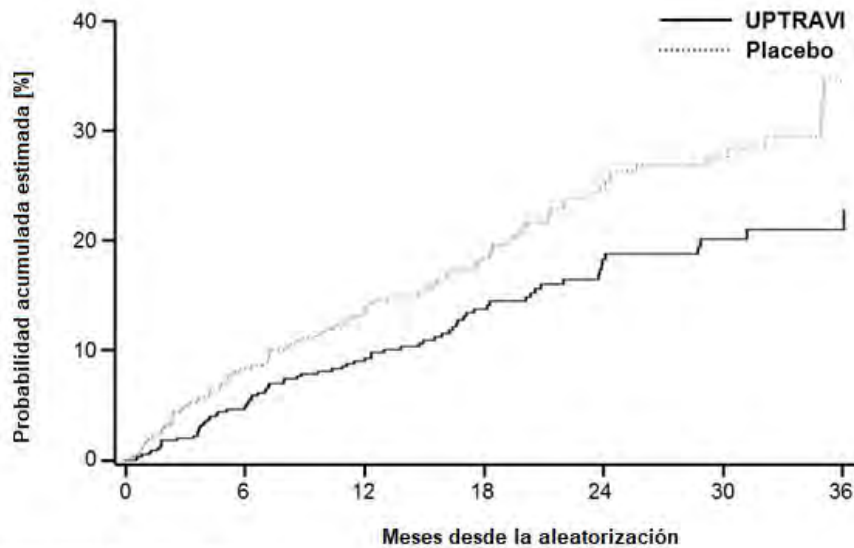
Se desconoce si el exceso en la cantidad de fallecimientos en el grupo de selexipag está relacionado con el medicamento porque hubo muy pocos fallecimientos y no se observó el desequilibrio hasta 18 meses después en el estudio GRIPHON.

Las figuras 4 A, B y C muestran los análisis del tiempo transcurrido hasta el primer evento de los componentes del criterio de valoración primario de hospitalización por HAP (A), otro evento de progresión de la enfermedad (B) y fallecimiento (C) - todos censurados 7 días después de cualquier evento del criterio de valoración primario (debido a que muchos pacientes tratados con placebo pasaron a UPTRAVI a etiqueta abierta en este período). El desequilibrio entre los grupos de tratamiento para el análisis del punto final muerte hasta el fin de tratamiento (Figura 4C) puede haberse visto afectado por la censura informativa y, por lo tanto, debe interpretarse con precaución.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

UPTRAVI COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 1600 mcg

Figura 4 A Hospitalización por HAP como primer criterio de valoración en el estudio GRIPHON

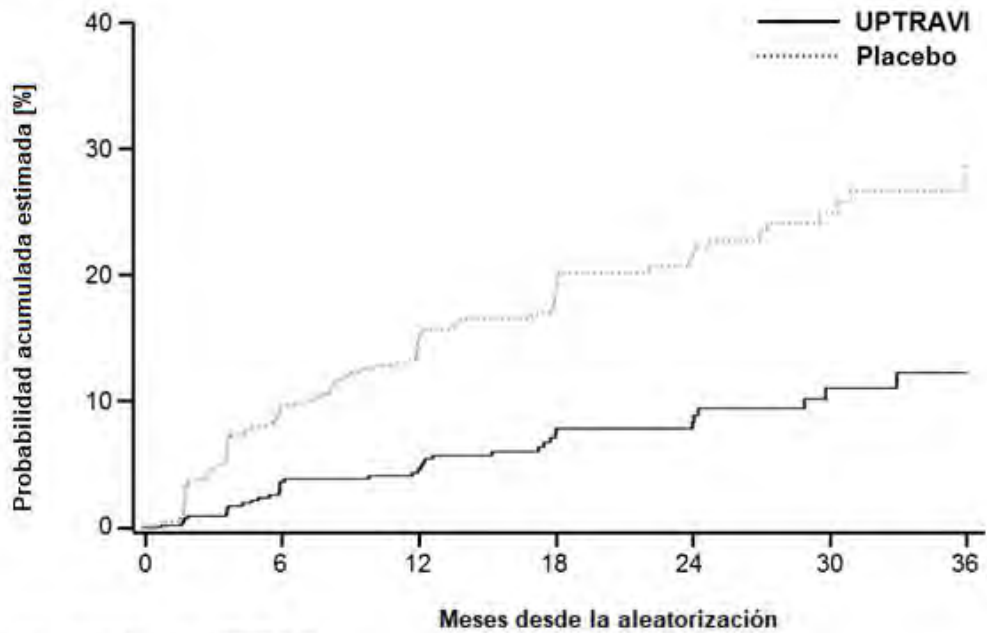


		Meses desde la aleatorización						
		0	6	12	18	24	30	36
Pacientes tratados con UPTRAVI:								
en riesgo		574	455	361	246	171	101	40
Pacientes tratados con placebo:								
en riesgo		582	433	347	220	149	88	28

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

UPTRAVI COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 1600 mcg

Figura 4 B Progresión de la enfermedad como primer criterio de valoración en el estudio GRIPHON



Pacientes tratados con UPTRAVI:

en riesgo	574	455	361	246	171	101	40
-----------	-----	-----	-----	-----	-----	-----	----

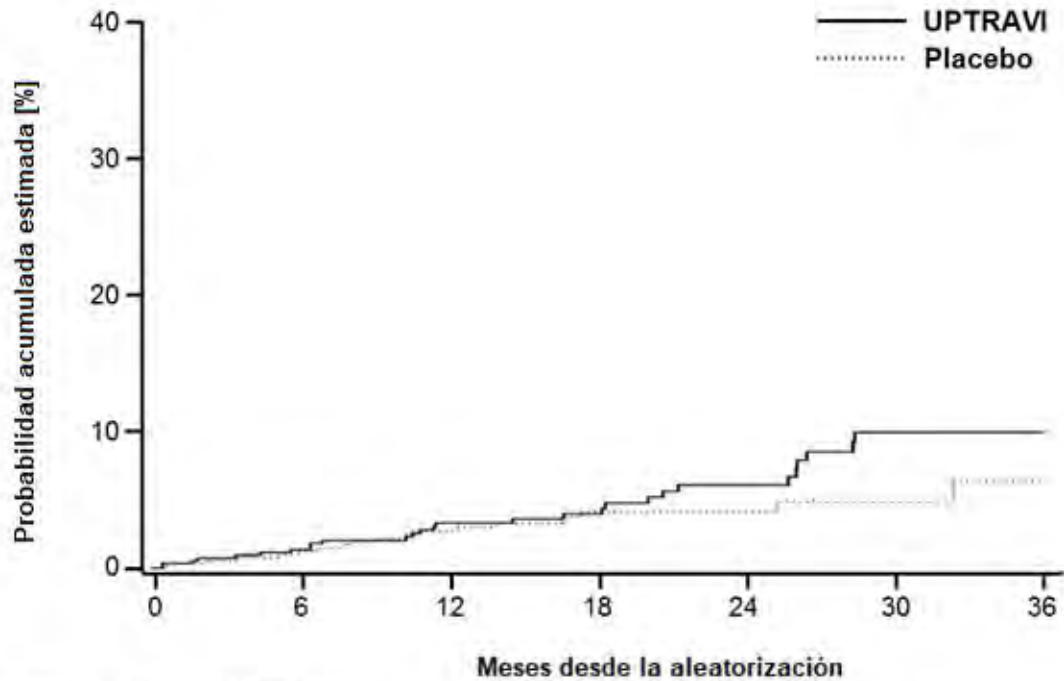
Pacientes tratados con placebo:

en riesgo	582	433	347	220	149	88	28
-----------	-----	-----	-----	-----	-----	----	----

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

UPTRAVI COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 1600 mcg

Figura 4 C Fallecimiento como primer criterio de valoración en el estudio GRIPHON



Pacientes tratados con UPTRAVI:

en riesgo	574	455	361	246	171	101	40
-----------	-----	-----	-----	-----	-----	-----	----

Pacientes tratados con placebo:

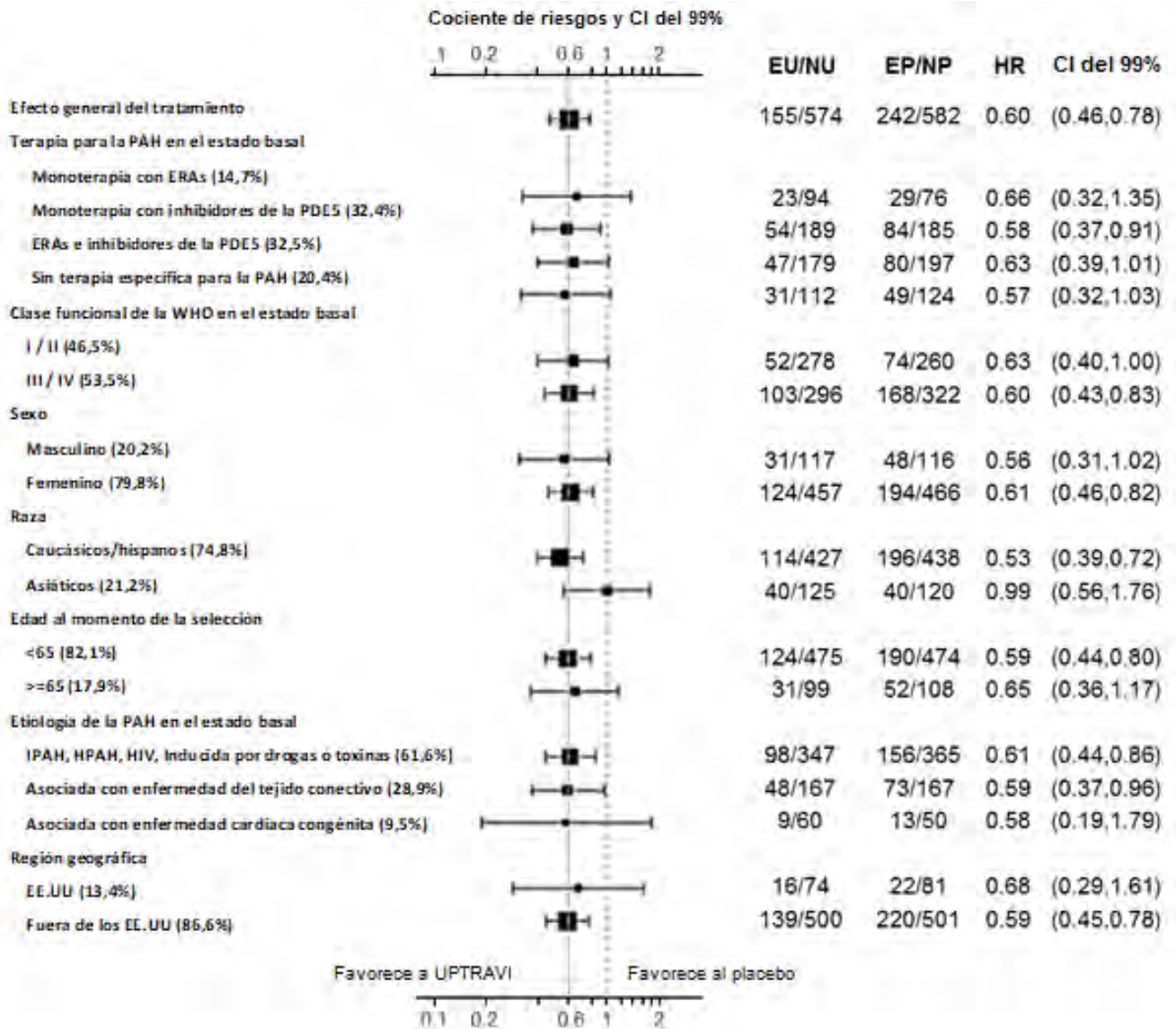
en riesgo	582	433	347	220	149	88	28
-----------	-----	-----	-----	-----	-----	----	----

El efecto del tratamiento de UPTRAVI sobre el tiempo transcurrido hasta el primer evento primario fue coherente independientemente de la terapia de base para la HAP (es decir, en combinación con un ARE, IPDE-5i, ambos o sin terapia de base) (Figura 5).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

UPTRAVI COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 1600 mcg

Figura 5 Análisis de los subgrupos del criterio de valoración primario en el estudio GRIPHON



Nota: El grupo racial "Otros" no se muestra en el análisis, ya que la población es menor a 30. EU = cantidad de pacientes tratados con UPTRAVI con eventos, NU = cantidad de pacientes aleatorizados para recibir UPTRAVI, EP = cantidad de pacientes tratados con placebo con eventos, NP = cantidad de pacientes aleatorizados para recibir placebo, HR = cociente de riesgos, CI = intervalo de confianza, el tamaño de los cuadrados representa la cantidad de pacientes en el subgrupo.

Nota: La figura que se muestra arriba presenta los efectos en distintos subgrupos, todos los cuáles son características basales y fueron todos preestablecidos. Los límites de confianza del 99% que se muestran no tienen en cuenta la cantidad de comparaciones realizadas ni reflejan el efecto de un factor en particular luego del ajuste de todos los demás factores. No se deberá interpretar más de lo necesario la homogeneidad o heterogeneidad aparente entre los grupos.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

UPTRAVI COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 1600 mcg

Prueba de marcha de seis minutos (PM6M o en ingles 6MWD)

La capacidad de realizar ejercicio se evaluó como criterio de valoración secundario. La mediana del cambio absoluto desde el estado basal hasta la semana 26 en la PM6M medida en el nivel mínimo (es decir, aproximadamente 12 horas después de administrarse la dosis) fue de +4 metros con UPTRAVI y de -9 metros en el grupo de placebo. Esto resultó en una mediana del efecto del tratamiento corregido con placebo de 12 metros (IC del 99%: 1,24 metros; p bilateral = 0,005).

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado únicamente por un médico con experiencia en el tratamiento de la HAP.

Posología:

Ajuste individualizado de la dosis:

Se debe ajustar la dosis de cada paciente hasta alcanzar la dosis más alta tolerada de forma individual, que puede oscilar entre 200 microgramos administrados dos veces al día y 1600 microgramos administrados dos veces al día (dosis de mantenimiento individualizada).

La dosis inicial recomendada es de 200 microgramos administrados dos veces al día, con un intervalo entre tomas de aproximadamente 12 horas. La dosis se aumenta en incrementos de 200 microgramos administrados dos veces al día, generalmente con intervalos de una semana. Al inicio del tratamiento y en cada fase de aumento progresivo de la dosis, se recomienda la administración de la primera dosis por la noche. Durante el ajuste de la dosis pueden presentarse reacciones adversas que reflejan el mecanismo de acción de UPTRAVI (como cefalea, diarrea, náuseas y vómitos, dolor mandibular, mialgia, dolor en las extremidades, artralgia y rubefacción). Estas suelen ser transitorias o controlables con un tratamiento sintomático [véase *Reacciones Adversas*]. Sin embargo, si un paciente alcanza una dosis que no puede tolerar, esta debe reducirse al nivel de dosis previo.

En los pacientes en que el aumento progresivo de la dosis se vea limitado por razones ajenas a las reacciones adversas que reflejan el mecanismo de acción de UPTRAVI, se puede considerar un segundo intento para continuar con el aumento progresivo de la dosis hasta la dosis más alta tolerada de forma individual hasta una dosis máxima de 1600 microgramos administrados dos veces al día.

El kit o empaque para titulación de la dosis contiene una guía de titulación que proporciona información sobre el proceso de titulación o incremento progresivo de la dosis permitiendo registrar el número de tabletas que el paciente ingiere cada día.

Dosis de mantenimiento individualizada:

Se debe mantener la dosis más alta tolerada alcanzada durante el ajuste de la dosis. Si con el tiempo el tratamiento se tolera peor a una dosis determinada, se debe considerar el tratamiento sintomático y/o la reducción de la dosis hasta el nivel inmediatamente inferior.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

UPTRAVI COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 1600 mcg

Interrupciones y suspensiones:

En caso de olvidar tomar una dosis, esta se debe tomar lo antes posible. La dosis olvidada no se debe tomar en caso de que la siguiente dosis programada deba tomarse en las siguientes 6 horas aproximadamente.

En caso de interrumpir el tratamiento durante 3 o más días, se debe volver a tomar UPTRAVI a una dosis inferior y a continuación ajustar la dosis.

Se dispone de escasa experiencia sobre la suspensión brusca del tratamiento con UPTRAVI en pacientes con HAP. No se han observado casos de rebote agudo.

Sin embargo, si se toma la decisión de retirar el tratamiento con UPTRAVI, se debe hacer de forma gradual a la vez que se introduce un tratamiento alternativo.

Ajuste de la dosificación en pacientes con insuficiencia hepática:

No es necesario ajustar la dosis de UPTRAVI en los pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh).

Para los pacientes con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh), la dosis inicial de UPTRAVI es de 200 mcg una vez al día. Se debe aumentar la dosis en incrementos de 200 mcg una vez al día, en intervalos semanales, según la tolerancia [véase *Uso en poblaciones específicas y Farmacología clínica*].

~~Se debe evitar el uso de~~ UPTRAVI **no debe ser utilizado** en pacientes con insuficiencia hepática severa (clase C de Child-Pugh).

Modo de administración

Vía oral.

Los comprimidos recubiertos se deben administrar por vía oral por la mañana y por la noche. Para mejorar la tolerabilidad se recomienda tomar UPTRAVI junto con las comidas y, al inicio de cada fase de aumento progresivo de la dosis, tomar la primera dosis aumentada por la noche.

No se deben partir, triturar ni masticar los comprimidos; estos se deben ingerir con agua. Se indicará a los pacientes con mala visión o no videntes que soliciten ayuda de otra persona para tomar UPTRAVI durante el periodo de ajuste de la dosis.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección Composición.
- Cardiopatía isquémica grave o angina inestable.
- Infarto de miocardio en los 6 últimos meses.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

UPTRAVI COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 1600 mcg

- Insuficiencia cardíaca descompensada sin estricta supervisión médica.
- Arritmias severas.
- Acontecimientos cerebrovasculares (p. ej., accidente isquémico transitorio o accidente cerebrovascular) en los 3 últimos meses.
- Defecto valvular congénito o adquirido, con alteraciones clínicamente relevantes en la función miocárdica no relacionadas con la hipertensión pulmonar.
- Uso concomitante con inhibidores potentes de CYP2C8 (p.ej., gemfibrozilo; [véase *Interacciones Medicamentosas*]).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Hipotensión

UPTRAVI presenta propiedades vasodilatadoras que pueden provocar una disminución de la presión arterial. Antes de prescribir UPTRAVI, el médico debe considerar con detenimiento la posibilidad de que los pacientes con determinadas enfermedades subyacentes pudieran verse afectados negativamente por los efectos vasodilatadores (p. ej., los pacientes en tratamiento con antihipertensivos o con hipotensión en reposo, hipovolemia, obstrucción grave del flujo de salida del ventrículo izquierdo o disfunción autonómica).

Hipertiroidismo

Se han observado casos de hipertiroidismo durante el tratamiento con UPTRAVI. Se recomienda la realización de pruebas de la función tiroidea en presencia de síntomas o signos de hipertiroidismo.

Enfermedad venooclusiva pulmonar (EVOP)

Si se presentan signos de edema pulmonar, considere la posibilidad de que exista EVOP asociada. Si se confirma, discontinuar UPTRAVI.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Inhibidores de CYP2C8

La administración concomitante con gemfibrozilo, un inhibidor potente de CYP2C8, duplicó la exposición a selexipag y aumentó la exposición al metabolito activo en aproximadamente 11 veces. La administración concomitante de UPTRAVI con inhibidores potentes de CYP2C8 (por ejemplo, gemfibrozilo) está contraindicada [véase *Contraindicaciones y Farmacología clínica*].

Aunque no se estudió, puede esperarse que el uso de UPTRAVI con inhibidores moderados de CYP2C8 (p. ej., teriflunomida y deferasirox) aumente la exposición al metabolito activo de selexipag. Se debe considerar la posibilidad de un régimen de dosificación menos frecuente, por ejemplo, una vez al día, cuando se inicia el tratamiento con UPTRAVI en pacientes tratados con un inhibidor

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

UPTRAVI COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 1600 mcg

moderado de CYP2C8. Cuando se inicia un tratamiento con un inhibidor moderado de CYP2C8, se deberá reducir la dosis de UPTRAVI.

Inductores de CYP2C8

La administración concomitante con un inductor de CYP2C8 y de enzimas UGT 1A3 y 2B7 (rifampicina) redujo a la mitad la exposición al metabolito activo. Se debe duplicar la dosis de UPTRAVI cuando se coadministra con rifampicina. Cuando se suspende el uso de la rifampicina-, se deberá reducir la dosis de UPTRAVI [*véase Farmacología clínica*].

Inhibidores de UGT1A3 y UGT2B7

No se ha estudiado el efecto de los inhibidores potentes de UGT1A3 y UGT2B7 (ácido valproico, probenecid y fluconazol) sobre la exposición a selezipag y su metabolito activo. Se requiere precaución al administrar estos medicamentos de forma concomitante con UPTRAVI. No se puede excluir una posible interacción farmacocinética con inhibidores potentes de UGT1A3 y UGT2B7.

Anticoagulantes o inhibidores de la agregación plaquetaria

Selezipag es un inhibidor de la agregación plaquetaria *in vitro*. En el estudio de fase III controlado con placebo realizado en pacientes con HAP, no se detectó un aumento del riesgo de hemorragia con selezipag en comparación con el placebo, incluyendo los casos en que selezipag se administró junto con anticoagulantes (como la heparina o anticoagulantes de tipo cumarina) o inhibidores de la agregación plaquetaria. En un estudio realizado en sujetos sanos, selezipag (400 microgramos dos veces al día) no alteró la exposición a S-warfarina (sustrato de CYP2C9) o R-warfarina (sustrato de CYP3A4) tras la administración de una única dosis de 20 mg de warfarina. Selezipag no alteró el efecto farmacodinámico de la warfarina sobre el índice internacional normalizado (INR).

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo

Resumen de los riesgos

No hay estudios adecuados y bien controlados de UPTRAVI en mujeres embarazadas. Los estudios de reproducción en animales realizados con selezipag no mostraron ningún efecto clínicamente relevante sobre el desarrollo y la supervivencia embrionaria. Se observó una leve reducción en el peso corporal materno como así también en el feto cuando se administró selezipag a ratas preñadas durante la organogénesis en una dosis que produce una exposición de aproximadamente 47 veces la utilizada en humanos con la dosis máxima recomendada en seres humanos. No se observaron resultados adversos en el desarrollo con la administración oral de selezipag a conejas preñadas durante la organogénesis con exposiciones de hasta 50 veces la exposición humana con la dosis máxima recomendada en seres humanos.

Se desconoce el riesgo de base estimado de defectos congénitos mayores y aborto espontáneo para la población indicada. En la población general de los Estados Unidos, el riesgo de base estimado de defectos congénitos mayores y de aborto espontáneo en embarazos reconocidos clínicamente es de 2-4% y de 15-20%, respectivamente.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**UPTRAVI COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 1600 mcg**

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos fiables durante el tratamiento con selexipag.

Datos***Datos en animales***

Las ratas preñadas fueron tratadas con selexipag utilizando dosis orales de selexipag de 2, 6 y 20 mg/kg/día (hasta 47 veces la exposición con la dosis máxima recomendada en seres humanos de 1600 mcg dos veces al día sobre la base del área bajo la curva [AUC] durante el período de organogénesis (de 7 a 17 días de gestación). Selexipag no causó efectos adversos en el desarrollo del feto en este estudio. Se observó una ligera reducción en el peso corporal del feto en paralelo con una ligera reducción en el peso de la madre con la dosis alta.

Las conejas preñadas fueron tratadas con selexipag utilizando dosis orales de 3, 10 y 30 mg/kg (hasta 50 veces la exposición al metabolito activo con la dosis máxima recomendada en seres humanos de 1600 mcg dos veces al día sobre la base del AUC) durante el período de organogénesis (de 6 a 18 días de gestación). Selexipag no causó efectos adversos en el desarrollo del feto en este estudio.

Lactancia

Se desconoce si UPTRAVI está presente en la leche humana. Selexipag, o sus metabolitos, estuvieron presentes en la leche de las ratas. Debido a que muchos medicamentos se excretan en la leche materna y debido al potencial de reacciones adversas serias en los lactantes, se recomienda discontinuar la lactancia o discontinuar UPTRAVI.

Uso pediátrico

No se estableció la seguridad ni efectividad en pacientes pediátricos **entre 0 y 18 años.**

Uso geriátrico

De los 1368 sujetos que participaron en los estudios clínicos de UPTRAVI, 248 sujetos tenían 65 años y más, mientras que 19 tenían 75 años o más. No se observaron diferencias generales entre estos sujetos y los sujetos más jóvenes y otra experiencia clínica informada tampoco identificó diferencias en las respuestas entre los pacientes ancianos y los más jóvenes, pero no se puede descartar una mayor sensibilidad.

Pacientes con insuficiencia hepática

No es necesario ajustar el régimen de dosificación en los pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh).

Se recomienda el régimen de una dosis diaria en pacientes con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh) debido a la mayor exposición a selexipag y a su metabolito activo. No existe experiencia con UPTRAVI en pacientes con insuficiencia hepática severa (clase C de Child-Pugh). Se debe evitar el uso de UPTRAVI en pacientes con insuficiencia hepática severa [*véase Posología y Modo de administración y Farmacología clínica*].

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

UPTRAVI COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 1600 mcg

Pacientes con insuficiencia renal

No es necesario ajustar el régimen de dosificación en pacientes con una tasa de filtración glomerular estimada $> 15 \text{ mL/min/1,73 m}^2$.

No hay experiencia clínica con UPTRAVI en pacientes sometidos a diálisis o en pacientes con tasas de filtración glomerular $< 15 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ [véase *Farmacología clínica*].

REACCIONES ADVERSAS

Experiencia en estudios clínicos

Debido a que los estudios clínicos se llevan a cabo bajo condiciones ampliamente variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un medicamento no pueden compararse directamente con las tasas de los estudios clínicos de otro medicamento y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Se evaluó la seguridad de UPTRAVI en un estudio controlado con placebo a largo plazo que enroló a 1156 pacientes con HAP sintomática (estudio GRIPHON) [véase *Estudios clínicos*]. La exposición a UPTRAVI en este ensayo fue de hasta 4,2 años, con una mediana de duración de la exposición de 1,4 años.

En la Tabla 2 se presentan las reacciones adversas más frecuentes con UPTRAVI en comparación con el placebo $\geq 3\%$.

Tabla 2 Reacciones adversas

<i>Reacción adversa</i>	UPTRAVI N=575	Placebo N=577
Dolor de cabeza	65%	32%
Diarrea	42%	18%
Dolor mandibular	26%	6%
Náuseas	33%	18%
Mialgia	16%	6%
Vómitos	18%	9%
Dolor en extremidades	17%	8%
Rubefacción	12%	5%
Artralgia	11%	8%
Anemia	8%	5%

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**UPTRAVI COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 1600 mcg**

Disminución del apetito	6%	3%
Erupción cutánea	11%	8%

Estas reacciones adversas son más frecuentes durante la fase de ajuste de la dosis.

El hipertiroidismo se observó en el 1% (n=8) de los pacientes tratados con UPTRAVI y en ninguno de los pacientes tratados con placebo.

Alteraciones de las pruebas de laboratorio*Hemoglobina*

En un estudio controlado con placebo de fase 3 realizado en pacientes con HAP, la media de los cambios absolutos en la hemoglobina medida en las visitas periódicas comparados con el estado basal varió de -0,34 a -0,02 g/dL en el grupo de selexipag frente a -0,05 a 0,25 g/dL en el grupo de placebo. Se informó una disminución en la concentración de hemoglobina por debajo de 10 g/dL en el 8,6% de los pacientes tratados con selexipag y en el 5,0% de los pacientes tratados con placebo.

Pruebas de la función tiroidea

El estudio controlado con placebo de fase 3 realizado en pacientes con HAP, se observó una reducción (hasta el -0,3 MU/L de una mediana basal de 2,5 MU/L) en la mediana de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) en la mayoría de visitas en el grupo de selexipag. En el grupo de placebo, fueron aparentes cambios mínimos en los valores medianos. No hubo cambios medios en los valores de la triyodotironina o tiroxina en ninguno de los grupos.

Aumento de la frecuencia cardíaca

En el estudio de fase III controlado con placebo realizado en pacientes con HAP, se observó un aumento transitorio en la frecuencia cardíaca media de 3–4 lpm a las 2–4 horas tras la administración de una dosis. Las exploraciones mediante electrocardiograma mostraron taquicardia sinusal en el 11,3 % de los pacientes en el grupo de selexipag frente al 8,8 % en el grupo de placebo.

SOBREDOSIFICACIÓN

Se informaron casos aislados de sobredosis hasta la dosis de 3200 mcg. La única consecuencia informada fueron náuseas leves y transitorias. En caso de sobredosis, se deben tomar medidas de apoyo según sea necesario. Es poco probable que la diálisis resulte efectiva, ya que selexipag y su metabolito activo se encuentran mayoritariamente unidos a las proteínas.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**UPTRAVI COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 1600 mcg****INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE**

Aconseje al paciente que lea el prospecto de información para el paciente

Informe a los pacientes:

- qué hacer si se olvidan de tomar una dosis
- que no deben partir, triturar ni masticar los comprimidos.

PRESENTACIÓN

Los comprimidos recubiertos de UPTRAVI (selexipag) se presentan en las siguientes configuraciones:

Concentración (mcg)	Color	Grabado	Contenido del envase
200	Amarillo claro	2	60 y 140 comprimidos recubiertos
400	Rojo	4	60 comprimidos recubiertos
600	Violeta claro	6	60 comprimidos recubiertos
800	Verde	8	60 comprimidos recubiertos
1000	Naranja	10	60 comprimidos recubiertos
1200	Violeta oscuro	12	60 comprimidos recubiertos
1400	Amarillo oscuro	14	60 comprimidos recubiertos
1600	Marrón	16	60 comprimidos recubiertos

ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura ambiente **a no más de** 25°C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Elaborado por: Excella GmbH & Co. KG, Nuernberger Strasse 12, 90537 Feucht, Alemania

Acondicionado por: Allpack Group AG Pfeffingerstrasse 45, 4153 Reinach, Suiza

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

UPTRAVI COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 1600 mcg

Centro de atención al cliente:

Por correo electrónico: infojanssen@janch.inj.com

Por teléfono: 0800-853-161

Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas.