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

Vía oral
Industria alemana

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto de UPTRAVI® 200 mcg contiene: Selexipag 200 mcg.
Excipientes: Núcleo del comprimido: manitol; almidón de maíz; hidroxipropilcelulosa de baja sustitución; hidroxipropilcelulosa; estearato de magnesio. Recubrimiento del comprimido: hipromelosa; propilenglicol; dióxido de titanio; óxido de hierro amarillo; cera carnauba.

Cada comprimido recubierto de UPTRAVI® 400 mcg contiene: Selexipag 400 mcg.
Excipientes: Núcleo del comprimido: manitol; almidón de maíz; hidroxipropilcelulosa de baja sustitución; hidroxipropilcelulosa; estearato de magnesio. Recubrimiento del comprimido: hipromelosa; propilenglicol; dióxido de titanio; óxido de hierro rojo; cera carnauba.

Cada comprimido recubierto de UPTRAVI® 600 mcg contiene: Selexipag 600 mcg.
Excipientes: Núcleo del comprimido: manitol; almidón de maíz; hidroxipropilcelulosa de baja sustitución; hidroxipropilcelulosa; estearato de magnesio. Recubrimiento del comprimido: hipromelosa; propilenglicol; dióxido de titanio; óxido de hierro rojo; óxido de hierro negro; cera carnauba.

Cada comprimido recubierto de UPTRAVI® 800 mcg contiene: Selexipag 800 mcg.
Excipientes: Núcleo del comprimido: manitol; almidón de maíz; hidroxipropilcelulosa de baja sustitución; hidroxipropilcelulosa; estearato de magnesio. Recubrimiento del comprimido: hipromelosa; propilenglicol; dióxido de titanio; óxido de hierro negro; óxido de hierro amarillo; cera carnauba.

Cada comprimido recubierto de UPTRAVI® 1600 mcg contiene: Selexipag 1600 mcg.
Excipientes: Núcleo del comprimido: manitol; almidón de maíz; hidroxipropilcelulosa de baja sustitución; hidroxipropilcelulosa; estearato de magnesio. Recubrimiento del comprimido: hipromelosa; propilenglicol; dióxido de titanio; óxido de hierro rojo; óxido de hierro negro; óxido de hierro amarillo; cera carnauba.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antitrombóticos, inhibidores de la agregación plaquetaria excluyendo heparina, código ATC: B01AC27.

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 y hereditaria (58%), HAP asociada con enfermedades del tejido conectivo (29%), HAP asociada con enfermedades cardíacas congénitas con derivaciones corregidas (10%).

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de acción

Selexipag es un agonista oral del receptor de la prostaciclina (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 prostanoides (EP_{1-4}, DP, FP y TP).

Farmacodinamia

Electrofisiología cardiaca
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 IC_{50} 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 OMS II-III que recibían concomitantemente antagonistas de los receptores de la endotelina (AREs) y/o inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (IPDE-5). Los pacientes titulando 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% [IC] -44,7%, -12,2%) y un aumento en el índice cardiaco (mediana del efecto del tratamiento) de 0,41 L/min/m^2 (IC 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 la razón internacional normalizada.

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 el 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 de selexipag en estado estacionario es 11,7 litros.

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-glucoproteína ácida).

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, conduce 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 0,8-2,5 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. El aclaramiento 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 de edad avanzada 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 (ver "Advertencias y precauciones especiales de empleo – Insuficiencia hepática").

Sobre la base de un modelo farmacocinético de datos procedentes de un estudio realizado en sujetos 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.

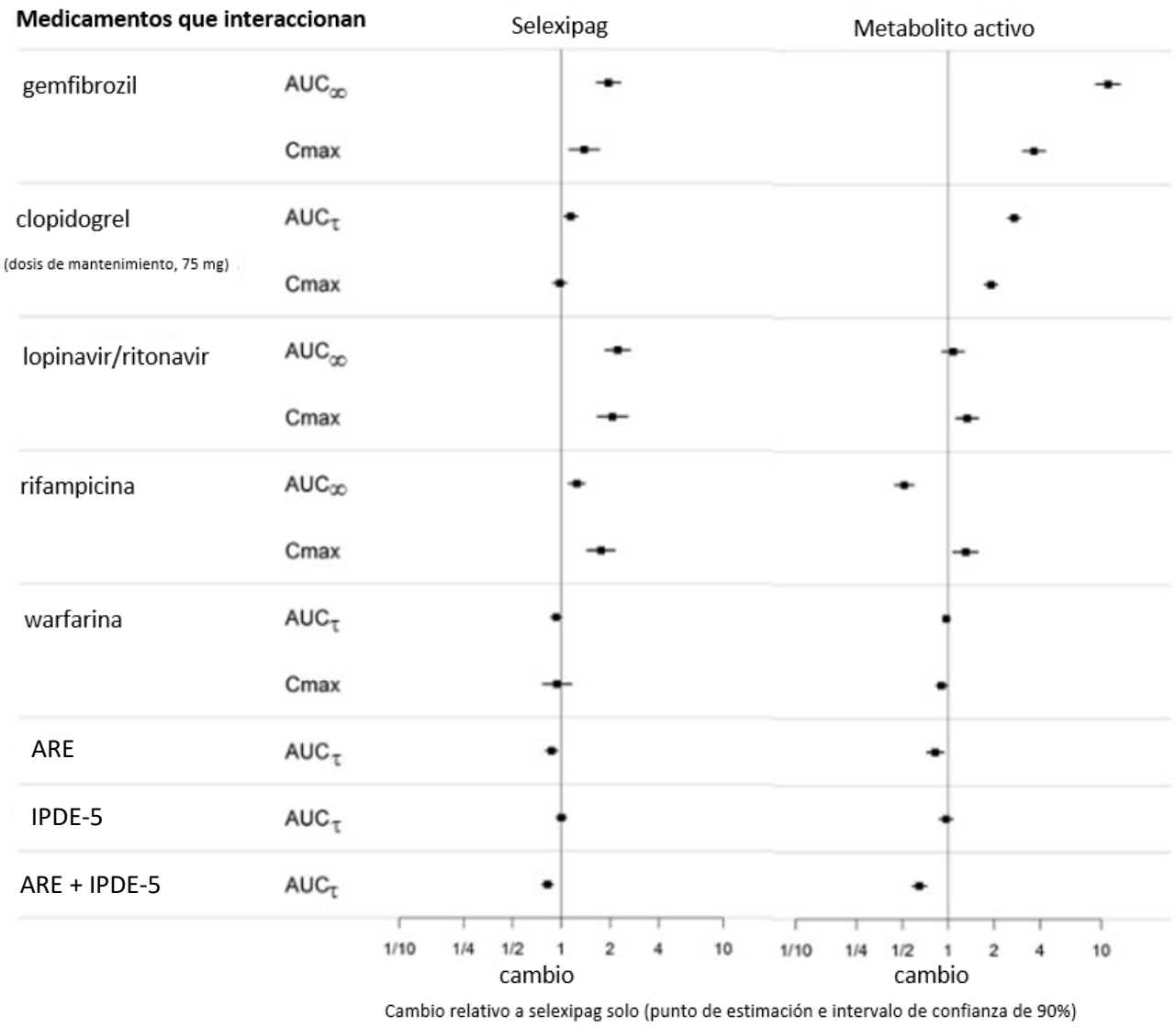
Insuficiencia renal
Se observó un incremento del 40-70% en la exposición (concentración plasmática máxima y área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo) a selexipag y su metabolito activo en sujetos con insuficiencia renal grave (tasa de filtrado glomerular estimada ≥ 15 ml/min/1,73 m^2 y < 30 ml/min/1,73 m^2) (ver "Advertencias y precauciones especiales de empleo – Insuficiencia renal").

<u>Estudios de interacción medicamentosa</u>
Estudios in vitro
Selexipag es hidrolizado por carboxilesterasas para producir su metabolito activo. Tanto selexipag 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. Selexipag y su metabolito activo son sustratos de los transportadores OATP1B1 y OATP1B3. Selexipag 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).

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

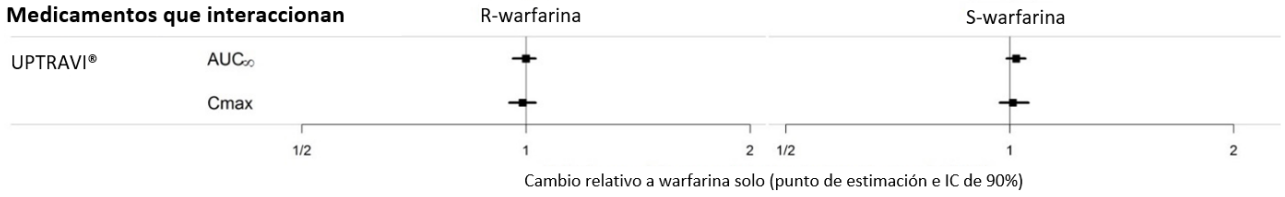
Los resultados de estudios de interacciones *in vivo* se presentan en las Figuras 1 y 2.

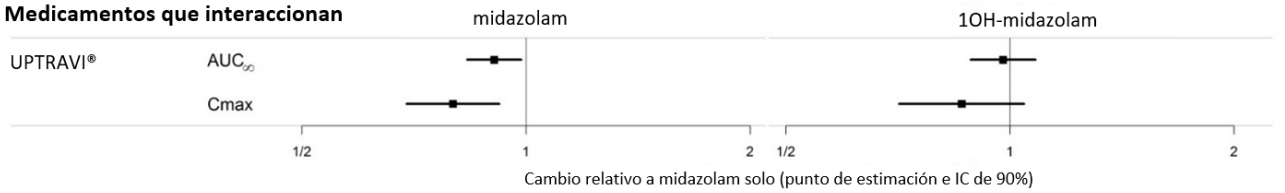
Figura 1: Efecto de otros medicamentos sobre UPTRAVI® y su metabolito activo



*Datos de ARE e IPDE-5 del estudio GRIPHON.

Figura 2: Efecto de UPTRAVI® sobre otros medicamentos





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, una disminución en la ingesta alimentaria y una 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 EP_4 en perros. Dado que los receptores EP_4 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 carcinogenia 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 de 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 trascurridos hasta la cópula con exposiciones de 173 veces superiores a las terapéuticas (basándose en las exposiciones totales), mientras que el nivel en 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 cuando se adaptaron 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.

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 (ver “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.

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 por una dosis determinada, se debe considerar el tratamiento sintomático y/o la reducción de la dosis hasta el nivel inmediatamente inferior.

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 con la coadministración de inhibidores moderados del CYP2C8
Cuando se coadministra con inhibidores moderados del CYP2C8 (por ejemplo, clopidogrel, deferasirox y teriflunomida), reducir la dosis de UPTRAVI® a una vez al día. Si la terapia no es tolerada a una determinada dosis, se debería considerar un tratamiento sintomático y/o reducción a siguiente dosis más baja. La frecuencia de dosificación de UPTRAVI® debe revertirse a dos veces al día cuando se suspenda la administración conjunta de inhibidor moderado de CYP2C8 (ver "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción").

Poblaciones especiales
Pacientes de edad avanzada (≥65 años)
No se requieren ajustes de la dosis en pacientes de edad avanzada (ver "Propiedades farmacológicas – Farmacocinética"). Existe una experiencia clínica limitada en pacientes mayores de 75 años; por lo tanto, UPTRAVI® se debe utilizar con precaución en esta población (ver "Advertencias y precauciones especiales de empleo").

Insuficiencia hepática
No se debe administrar UPTRAVI® en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh, ver "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). En pacientes con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh), la dosis inicial de UPTRAVI® debe ser de 200 microgramos administrados una vez al día, y se debe aumentar con intervalos semanales mediante incrementos de 200 microgramos administrados una vez al día hasta que se experimenten reacciones adversas que reflejen el mecanismo de acción de selexipag que no sean tolerables o no se puedan tratar médicamente. No se requiere un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh).

Insuficiencia renal
No se requiere un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No se requiere modificar la dosis inicial en pacientes con insuficiencia renal grave (tasa de filtración glomerular estimada [TFGe] < 30 ml/min/1,73 m^2); el ajuste de la dosis debe realizarse con precaución en estos pacientes (ver "Advertencias y precauciones especiales de empleo").

Población pediátrica (< 18 años)
No se ha establecido todavía la seguridad y la eficacia de UPTRAVI® en niños entre 0 y 18 años. No se dispone de datos. No se recomienda la administración de selexipag en la población pediátrica. Los estudios realizados en animales mostraron un mayor riesgo de intususcepción, aunque se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos (ver "Datos preclínicos sobre seguridad").

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.

Los comprimidos recubiertos se deben ingerir con agua. Los comprimidos no se deben partir ni triturar porque su recubrimiento protege el principio activo de la luz.

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.
- Insuficiencia cardíaca descompensada sin estricta supervisión médica.
- Arritmias graves.
- Acontecimientos cerebrovasculares (por ejemplo, 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 (por ejemplo, gemfibrozilo; ver "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción").

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Hipotensión

Selexipag tiene propiedades vasodilatadoras que pueden resultar en 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 (por ejemplo, los pacientes en tratamiento con antihipertensivos o con hipotensión en reposo, hipovolemia, obstrucción grave del flujo de salida del ventrículo izquierdo o disfunción autonómica) (ver "Reacciones adversas").

Hipertiroidismo

Se han observado hipertiroidismo con UPTRAVI®. Se recomienda la realización de pruebas de la función tiroidea en presencia de síntomas o signos de hipertiroidismo (ver "Reacciones adversas").

Enfermedad pulmonar venooclusiva

Se han notificado casos de edema pulmonar con vasodilatadores (principalmente con prostaciclinas) cuando son usados en pacientes con enfermedad pulmonar venooclusiva. Por consiguiente, si se presentan signos de edema pulmonar cuando se administra UPTRAVI® a pacientes con HAP, debe valorarse una posible enfermedad pulmonar venooclusiva. En caso de que se confirme, debe discontinuar el tratamiento con UPTRAVI®.

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

Se dispone de escasa experiencia clínica sobre el tratamiento con selexipag en pacientes mayores de 75 años; por lo tanto, UPTRAVI® debe administrarse con precaución en esta población de pacientes (ver "posología y modo de administración").

Insuficiencia hepática

No se dispone de experiencia clínica con selexipag en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh); por tanto, no debe administrarse UPTRAVI® en estos pacientes. La exposición a selexipag y su metabolito activo resulta aumentada en los pacientes con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh; ver "Propiedades farmacológicas, Farmacocinética"). En los pacientes con insuficiencia hepática moderada, se debe administrar UPTRAVI® una vez al día (ver "Posología y modo de administración").

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal grave (TFGe < 30 ml/min/1,73 m^2), se debe prestar especial atención durante la fase de ajuste de la dosis. No se dispone de experiencia en relación al tratamiento con UPTRAVI® en pacientes sometidos a diálisis (ver "Propiedades farmacológicas, Farmacocinética"), por lo que no se debe administrar UPTRAVI® a estos pacientes.

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con selexipag (ver "Fertilidad, embarazo y lactancia").

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Efecto de otros medicamentos sobre selexipag

Selexipag se hidroliza para dar lugar a su metabolito activo mediante carboxilesterasas (ver "Propiedades farmacológicas, Farmacocinética"). Tanto selexipag como su metabolito activo están sujetos al metabolismo oxidativo llevado a cabo principalmente por CYP2C8 y en menor medida por CYP3A4. La glucuronidación del metabolito activo es catalizada por UGT1A3 y UGT2B7. Selexipag y su metabolito activo son sustratos de OATP1B1 y OATP1B3. Selexipag es un sustrato débil de la bomba de extrusión P-gp. El metabolito activo es un sustrato débil de la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP).

La farmacocinética de selexipag y su metabolito activo no se ve afectada por la warfarina.

<u>Inhibidores de CYP2C8</u>

En presencia de gemfibrozilo 600 mg, un inhibidor potente de CYP2C8, administrado dos veces al día, la exposición a selexipag aumentó 2 veces de forma aproximada, mientras que la exposición al metabolito activo, el mayor contribuyente a la eficacia, aumentó 11 veces de forma aproximada. La administración concomitante de UPTRAVI® con inhibidores potentes de CYP2C8 (por ejemplo, gemfibrozilo) está contraindicada (ver "Contraindicaciones").

La administración concomitante de UPTRAVI® con clopidogrel (dosis de carga de 300 mg o dosis de mantenimiento de 75 mg una vez al día), un inhibidor moderado de CYP2C8, no tuvo un efecto relevante en la exposición al selexipag, pero aumentó la exposición al metabolito activo aproximadamente 2,2 y 2,7 veces luego de la dosis de carga y la dosis de mantenimiento, respectivamente. La frecuencia de dosificación de UPTRAVI® debe reducirse a una vez al día cuando se administra conjuntamente con inhibidores moderados de CYP2C8 (por ejemplo, clopidogrel, deferasirox, teriflunomida). La frecuencia de dosificación de UPTRAVI® debe revertirse a dos veces al día cuando se suspenda la administración conjunta de inhibidor moderado de CYP2C8 (ver "Posología y forma de administración").

Inductores de CYP2C8

En presencia de rifampicina 600 mg, un inductor de CYP2C8 (y enzimas UGT), administrado una vez al día, la exposición a selexipag no se modificó, mientras que la exposición al metabolito activo se redujo a la mitad. Se debe considerar un ajuste de la dosis de selexipag cuando se administra con inductores de CYP2C8 (por ejemplo, rifampicina, carbamazepina, fenitoína).

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 selexipag 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.

Inhibidores e inductores de CYP3A4

En presencia de lopinavir/ritonavir 400/100 mg (un inhibidor potente de CYP3A4) administrado dos veces al día, la exposición a selexipag aumentó hasta aproximadamente doblarse, mientras que la exposición al metabolito activo de selexipag no se modificó. Teniendo en cuenta la potencia 37 veces mayor del metabolito activo, este efecto no resulta clínicamente relevante. No se prevé un efecto de los inductores de CYP3A4 sobre la farmacocinética del metabolito activo, ya que un inhibidor potente de CYP3A4 no afecta a su farmacocinética, lo que indica que la vía de CYP3A4 no resulta importante en la eliminación del metabolito activo.

Tratamientos específicos de la HAP

En el ensayo de Fase 3 controlado con placebo realizado en pacientes con HAP, el tratamiento con selexipag en combinación con un ARE y un IPDE-5 dio lugar a una disminución del 30 % en la exposición al metabolito activo.

Inhibidores del transportador (lopinavir/ritonavir)
En presencia de lopinavir/ritonavir 400/100 mg, administrado dos veces al día, un inhibidor potente de OATP (OATP1B1 y OATP1B3) y de P-gp, la exposición a selexipag aumentó hasta aproximadamente doblarse, mientras que la exposición al metabolito activo de selexipag no se modificó. Teniendo en cuenta que la mayor parte del efecto farmacológico se debe al metabolito activo, este efecto no resulta clínicamente relevante.

Efecto de selexipag sobre otros medicamentos

Selexipag y su metabolito activo no inhiben ni inducen las enzimas del citocromo P450 y las proteínas transportadoras a concentraciones clínicamente relevantes.

Anticoagulantes o inhibidores de la agregación plaquetaria
Selexipag es un inhibidor de la agregación plaquetaria in vitro. En el estudio Fase 3 controlado con placebo realizado en pacientes con HAP, no se detectó un aumento del riesgo de hemorragia con selexipag en comparación con el placebo, incluyendo los casos en que selexipag 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, selexipag (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. Selexipag no alteró el efecto farmacodinámico de la warfarina sobre la razón internacional normalizada (RIN).

Midazolam
En el estado estacionario tras alcanzar la dosis máxima de 1600 microgramos de selexipag dos veces al día, no se observaron cambios clínicamente relevantes sobre la exposición a midazolam, sustrato sensible de CYP3A4 en el intestino y el hígado, o a su metabolito, 1-hidroximidazolam. La administración concomitante de selexipag con sustratos del CYP3A4 no requiere ajuste de dosis.

Anticonceptivos hormonales
No se han realizado estudios específicos de interacción con los anticonceptivos hormonales. Teniendo en cuenta que selexipag no afecta a la exposición a los sustratos del CYP3A4, midazolam y R- warfarina, o al sustrato de CYP2C9, S-warfarina, no se prevé una disminución de la eficacia de los anticonceptivos hormonales.

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

Mujeres en edad fértil

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

Embarazo

No se dispone de datos sobre el tratamiento con selexipag en mujeres embarazadas. Los estudios llevados a cabo en animales no indican ningún efecto perjudicial directo o indirecto en relación a la toxicidad para la reproducción. Selexipag y su metabolito principal presentaron una potencia *in vitro* del receptor de prostaciclina (IP) entre 20 y 80 veces inferior en especies animales en un modelo de toxicidad para la reproducción comparada con humanos. Por tanto, los márgenes de seguridad para los posibles efectos asociados al receptor IP sobre la reproducción son menores a los efectos no asociados al IP (ver sección "Datos preclínicos sobre seguridad").

No se recomienda el uso de UPTRAVI® durante el embarazo y en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos.

Lactancia

Se desconoce si selexipag o sus metabolitos se excretan en la leche materna. En ratas, selexipag o sus metabolitos, se excretan en la leche (ver sección "Datos preclínicos sobre seguridad"). No puede excluirse un riesgo para el lactante. UPTRAVI® no debe utilizarse durante la lactancia.

Fertilidad

No se dispone de datos clínicos. En estudios realizados en ratas, selexipag a altas dosis provocó alteraciones transitorias en los ciclos estrales que no afectaron a la fertilidad (ver sección "Datos preclínicos sobre seguridad"). Se desconoce la relevancia en humanos.

EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS

La influencia de UPTRAVI® sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Se debe tener en cuenta el estado clínico del paciente y el perfil de reacciones adversas de selexipag (como cefalea, hipotensión) a la hora de considerar la capacidad del paciente para conducir y utilizar máquinas.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas que se observan con mayor frecuencia son cefalea, diarrea, náuseas y vómitos, dolor mandibular, mialgia, dolor en las extremidades, artralgia y rubefacción. Estas reacciones son más frecuentes durante la fase de aumento de la dosis. La mayor parte de estas reacciones son de intensidad leve o moderada.

La seguridad de selexipag se ha evaluado en un ensayo Fase 3 controlado con placebo a largo plazo en 1156 pacientes con HAP sintomática. La duración media del tratamiento fue de 76,4 semanas (mediana 70,7 semanas) en los pacientes en tratamiento con selexipag frente a 71,2 semanas (mediana 63,7 semanas) en los pacientes con placebo. La exposición a selexipag fue de hasta 4,2 años.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas obtenidas del estudio clínico pivotal y de la vigilancia poscomercialización, se muestran en la tabla debajo. Las reacciones adversas fueron agrupadas según la frecuencia dentro de cada clase por órganos y por sistema y presentadas en orden de gravedad decreciente.
Las frecuencias son definidas como muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥1/1000 a <1/100), raras (≥1/10000 a < 1/1000), muy raras (<1/10000).

Sistema de clasificación por órganos y sistemas	**Muy frecuentes**	**Frecuentes**	**Poco frecuentes**
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Anemia Disminución de la hemoglobina	
Trastornos endocrinos		Hipertiroidismo Disminución de la hormona estimuladora de la tiroides	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Disminución del apetito Pérdida de peso	
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea*		
Trastornos cardíacos			Taquicardia sinusal
Trastornos vasculares	Rubefacción*	Hipotensión	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Nasofaringitis (de origen no infeccioso)	Congestión nasal	
Trastornos gastrointestinales	Diarrea* Vómitos*	Dolor abdominal Dispepsia	

	Náuseas*		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción Urticaria Eritema Angioedema†	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor mandibular* Mialgia* Artralgia* Dolor en las extremidades*		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Dolor	

*Ver sección "Descripción de reacciones adversas seleccionadas".
† Se han notificado casos de angioedema en la experiencia poscomercialización con una latencia que puede superar los 30 días de tratamiento.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Efectos farmacológicos relacionados con el ajuste de la dosis y el tratamiento de mantenimiento
Las reacciones adversas seleccionadas con el mecanismo de acción de selexipag se han observado con frecuencia, en particular durante la fase de ajuste individualizado de la dosis, y se enumeran en la siguiente tabla:

Reacciones adversas relacionadas con la prostaciclina	**Ajuste de la dosis**		**Mantenimiento**	
	Selexipag	**Placebo**	**Selexipag**	**Placebo**
Cefalea	64%	28%	40%	20%
Diarrea	36%	12%	30%	13%
Náuseas	29%	13%	20%	10%
Dolor mandibular	26%	4%	21%	4%
Mialgia	15%	5%	9%	3%
Dolor en las extremidades	14%	5%	13%	6%
Vómitos	14%	4%	8%	6%
Rubefacción	11%	4%	10%	3%
Artralgia	7%	5%	9%	5%

Estos efectos suelen ser transitorios o controlables mediante tratamiento sintomático. El 7,5 % de los pacientes en tratamiento con selexipag abandonaron el tratamiento a causa de estas reacciones adversas. La tasa aproximada de reacciones adversas que resultaron ser graves fue del 2,3 % en el grupo de tratamiento con selexipag y del 0,5 % en el grupo con placebo. En la práctica clínica, se ha observado que los acontecimientos gastrointestinales responden al tratamiento con medicamentos antidiarreicos, antieméticos y antinauseosos y/o medicamentos para los trastornos

gastrointestinales funcionales. Los acontecimientos relacionados con dolor se han tratado con frecuencia con medicamentos analgésicos (como paracetamol).

Disminución de la hemoglobina

En un estudio de fase III controlado con placebo realizado en pacientes con HAP, la media de los cambios absolutos en la hemoglobina en las visitas periódicas en comparación con los niveles iniciales osciló entre -0,34 y -0,02 g/dl en el grupo de selexipag frente a -0,05 y 0,25 g/dl en el grupo de placebo. Se observó una disminución en la concentración de hemoglobina respecto al nivel inicial hasta niveles inferiores a 10 g/dl en el 8,6% de los pacientes tratados con selexipag y en el 5,0% de los pacientes tratados con placebo.

En un estudio de fase 3 controlado con placebo en pacientes con diagnóstico reciente de HAP, los cambios medios absolutos en la hemoglobina en las visitas periódicas en comparación con el valor inicial oscilaron entre 1,77 y 1,26 g/dl en el grupo de terapia triple (selexipag, macitentán, tadalafilo) en comparación con 1,61 y 1,28 g/dl en el grupo de terapia doble (placebo, macitentán y tadalafilo). Se notificó una disminución de la concentración de hemoglobina por debajo de 10 g/dl en el 19,0% de los pacientes del grupo de terapia triple y en el 14,5% del grupo de terapia doble. La anemia se notificó con una frecuencia muy común (13,4%) en el grupo de terapia triple en comparación con la frecuencia común (8,3%) en el grupo de terapia doble.

Pruebas de la función tiroidea

El estudio de Fase 3 controlado con placebo realizado en pacientes con HAP, se observó hipertiroidismo en el 1,6% de los pacientes en el grupo de selexipag, frente a ningún caso en el grupo placebo (ver “Advertencias y precauciones especiales de empleo”). Se observó una reducción (hasta -0,3 MU/l respecto a la mediana basal de 2,5 MU/l) en la mediana de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) en la mayoría de las visitas realizadas en los pacientes incluidos en el grupo de selexipag. En el grupo de placebo se observó un cambio mínimo en los valores medianos. No se observaron cambios en la triyodotironina (T3) o tiroxina (T4).

Aumento de la frecuencia cardíaca

En el estudio de Fase 3 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 (ver también “Advertencias y precauciones especiales de empleo”).

Hipotensión

En el estudio Fase 3 controlado con placebo en pacientes con HAP, se reportó hipotensión en el 5,8% de los pacientes del grupo selexipag en comparación con el 3,8% del grupo placebo. Los cambios absolutos medios en la presión sanguínea sistólica en visitas regulares en comparación con los valores basales fueron desde -2,0 a -1,5 mmHg en el grupo selexipag en comparación a -

1,3 a 0,0 mmHg en el grupo placebo, y en la presión sanguínea diastólica fueron de -1,6 a -0,1 mmHg en el grupo selexipag en comparación a -1,1 a 0,3 mmHg en el grupo placebo. Se registró una disminución de la presión sanguínea sistólica por debajo de los 90 mmHg en el 9,7% de los pacientes en el grupo selexipag en comparación al 6,7% en el grupo placebo.

Dispepsia
En un estudio de fase 3 controlado con placebo en pacientes recién diagnosticados de HAP, se notificó dispepsia con una frecuencia muy común (16,8%) en los pacientes que recibieron la terapia triple (selexipag, macitentán, tadalafilo) en comparación con la frecuencia común (8,3%) en los pacientes que recibieron la terapia doble (placebo, macitentán y tadalafilo).

Seguridad a largo plazo
De los 1156 pacientes que participaron en el estudio pivotal, 709 pacientes ingresaron al estudio de extensión a largo plazo abierto (330 pacientes que continuaron con selexipag del estudio GRIPHON y 379 pacientes que recibieron placebo en GRIPHON y se cambiaron a selexipag). El seguimiento a largo plazo de los pacientes tratados con selexipag por una mediana de duración del tratamiento de 30,5 meses y por un máximo de hasta 103 meses mostró un perfil de seguridad que fue similar al observado en el estudio clínico pivotal descrito arriba.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio / riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas al través del sistema nacional de notificación.

SOBREDOSIFICACIÓN

Se han notificado casos aislados de sobredosis por encima de 3200 microgramos. La única consecuencia informada fueron náusea leve y transitoria. En caso de sobredosis deben adoptarse las medidas de apoyo necesarias. Es poco probable que la diálisis resulte efectiva, ya que selexipag y su metabolito activo se encuentran mayoritariamente unidos a las proteínas.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología.

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 resultando en la necesidad de trasplante pulmonar o septostomía auricular 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) 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.

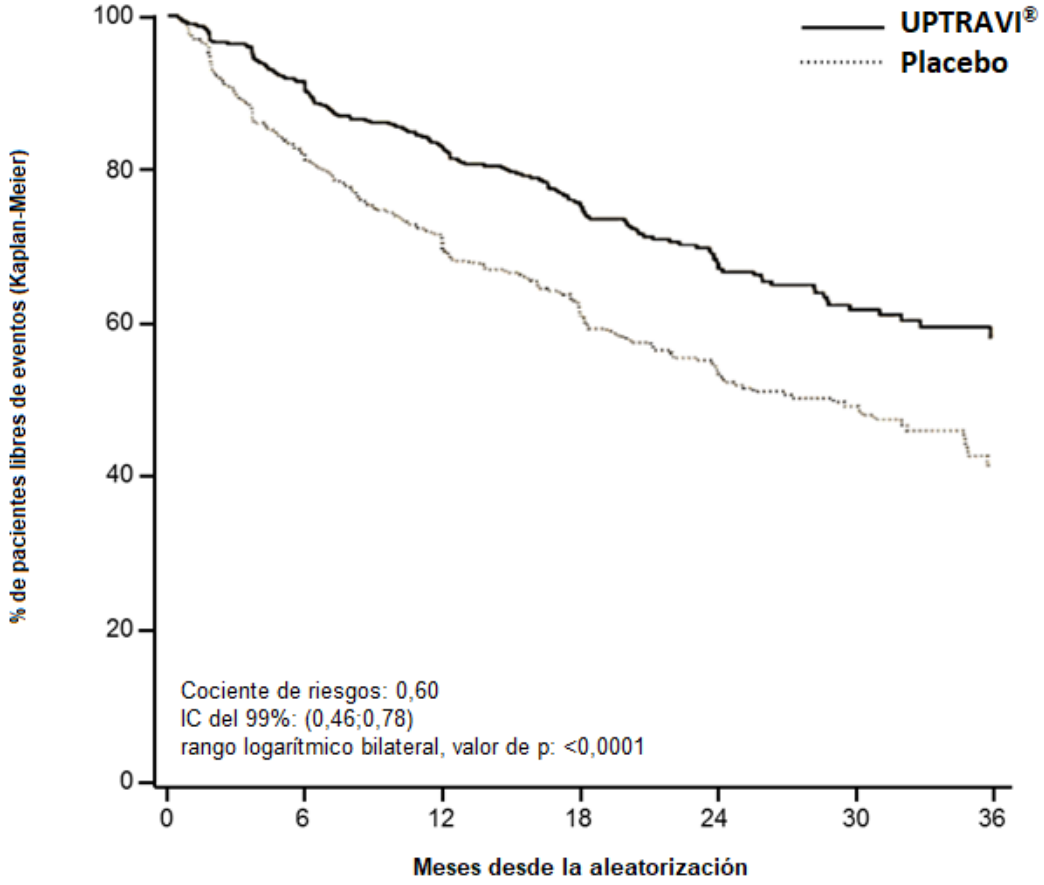
La HAP hereditaria o idiopática fue la etiología más frecuente en la población del estudio (58%), seguida por la HAP asociada con enfermedades del tejido conectivo (29%), la HAP asociada con enfermedades cardíacas congénitas con derivaciones reparadas (10%), medicamentos y toxinas (2%), y el VIH (1%).

En el estado basal, la mayoría de los pacientes enrolados (80%) fueron tratados con una dosis estable de un antagonista de receptor de endotelina (15%), un IPDE-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 1). El beneficio observado de UPTRAVI® fue similar, independientemente de la dosis alcanzada, cuando se ajustó la dosis de los pacientes a la dosis más alta tolerada (ver "Posología y modo de administración").

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

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

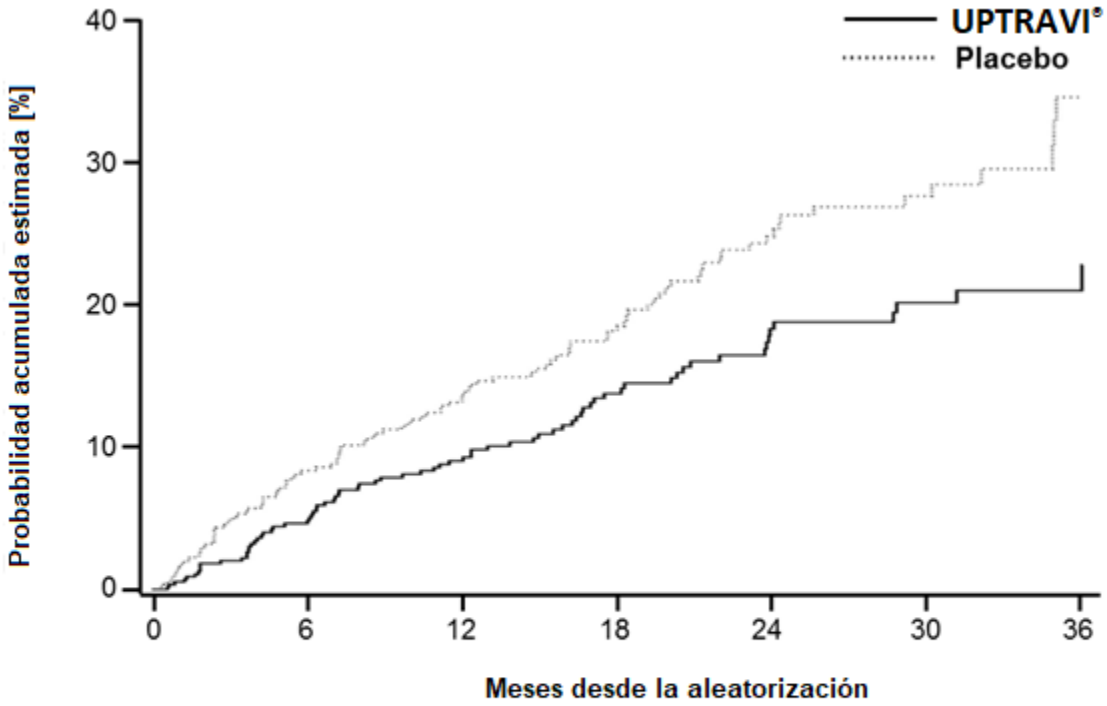
	UPTRAVI® N=574		**Placebo N=582**		**Cociente de riesgos (IC del 99%)**	**Valor p**
	n	**%**	**n**	**%**		
Eventos del criterio de valoración primario hasta la finalización del tratamiento						
Todos los eventos del criterio de valoración primario	155	27,0	242	41,6	0,60 [0,46;0,78]	<0,0001
Como primer evento:						
• Hospitalización por HAP	78	13,6	109	18,7		
• Otro evento de progresión de la enfermedad (disminución en la distancia PM6M 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 auricular 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 4A, 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).

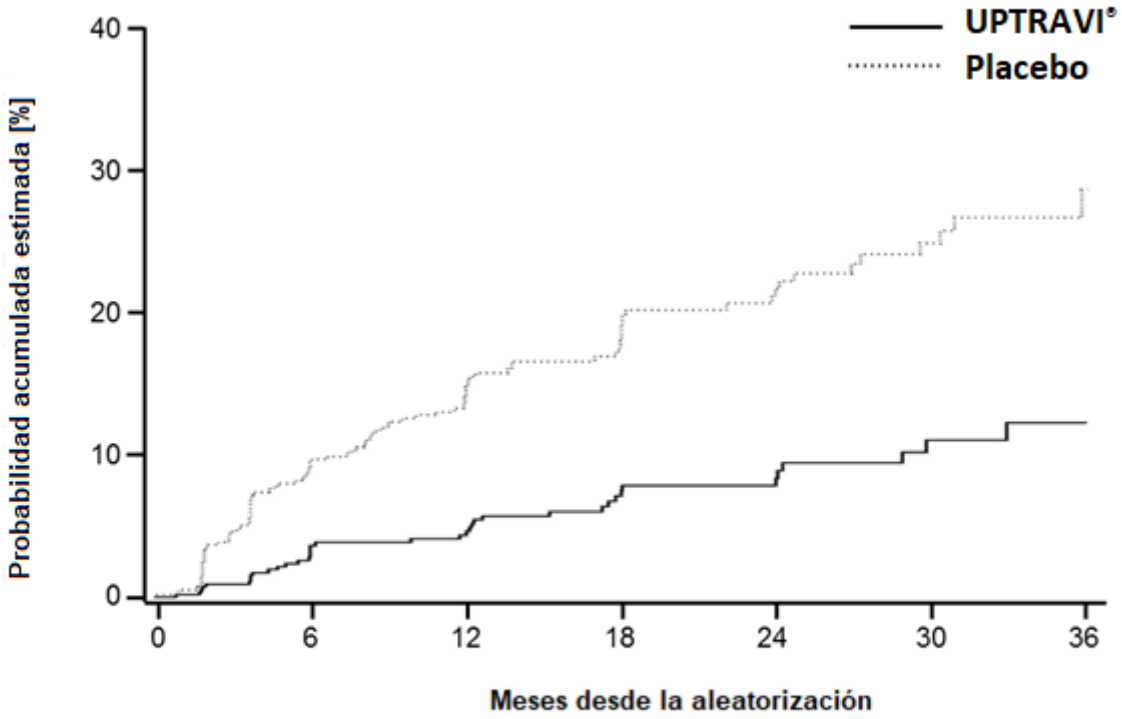
El desequilibrio entre los grupos de tratamiento para el análisis del punto final muerte hasta el fin de tratamiento (Figura 4C) puede haberse visto afectado por la censura informativa y, por lo tanto, debe interpretarse con precaución.

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



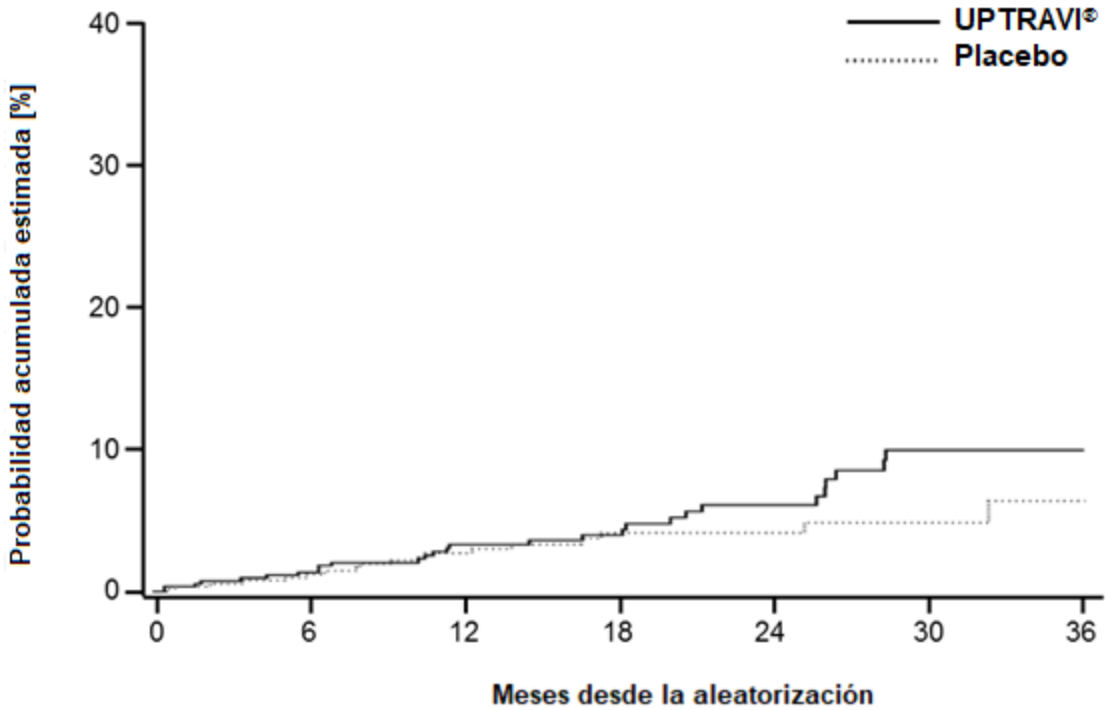
Pacientes tratados con UPTRAVI®:							
en riesgo	574	455	361	246	171	101	40
Pacientes tratados con placebo:							
en riesgo	582	433	347	220	149	88	28

Figura 4B: 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

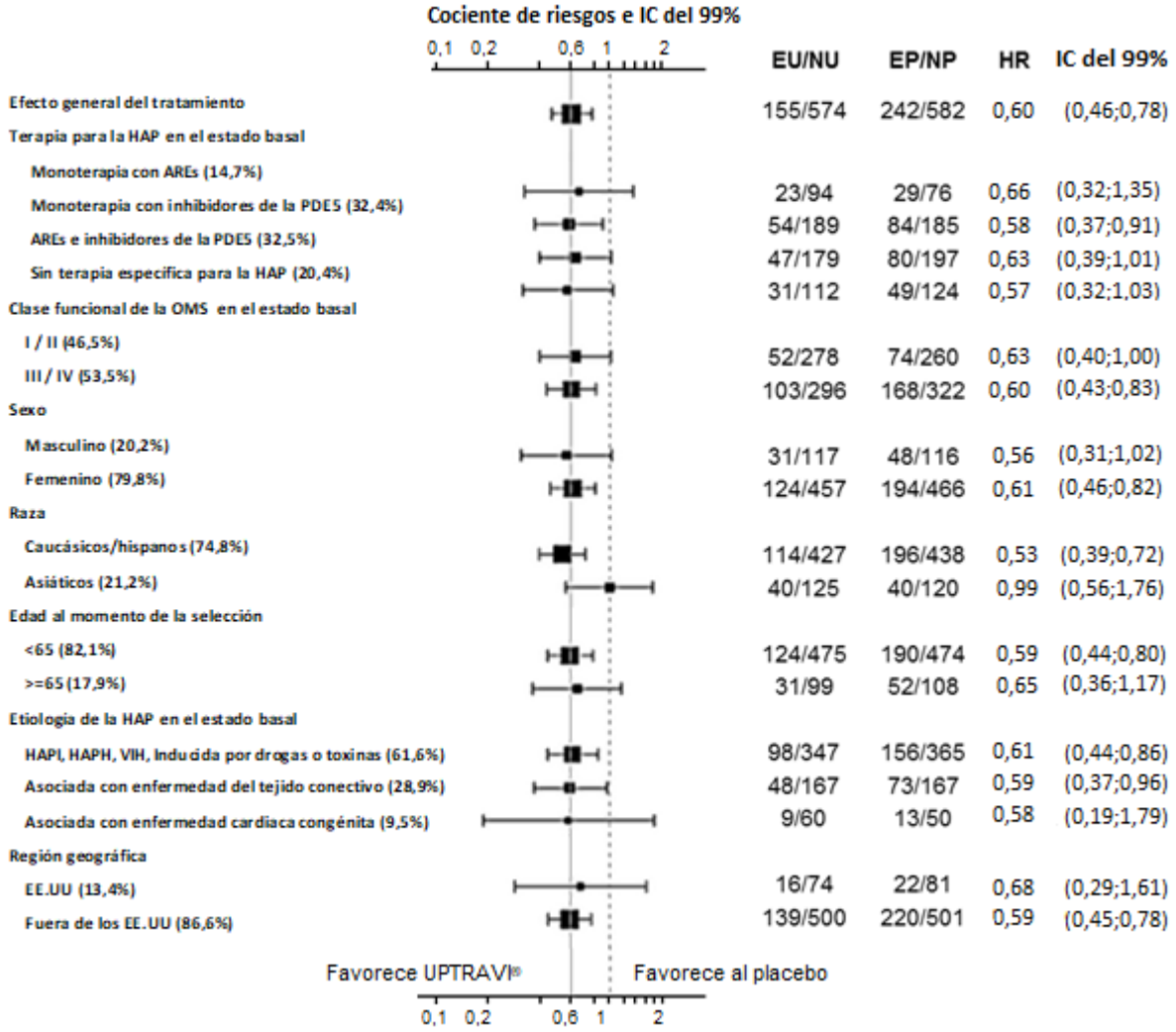
Figura 4C: Fallecimiento como primer criterio de valoración en el estudio GRIPHON



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-5, ambos o sin terapia de base) (Figura 5).

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, IC = 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.

Prueba de marcha de seis minutos (PM6M)
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).

Tratamiento a largo plazo de la HAP
En el seguimiento a largo plazo de los pacientes que fueron tratados con UPTRAVI® en el estudio pivotal y en la extensión abierta (N=574), estimaciones de Kaplan-Meier de sobrevida de estos pacientes a lo largo del estudio GRIPHON y el estudio de extensión a largo plazo a los 1, 2, 5 y 7 años fueron 92%, 85%, 71%, y 63%, respectivamente. La mediana de exposición a UPTRAVI® fue 3 años. Estas observaciones no controladas no permiten la comparación con un grupo control que no recibió UPTRAVI® y no pueden utilizarse para determinar el efecto a largo plazo de UPTRAVI® sobre la mortalidad.

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 comprimidos recubiertos 140 comprimidos recubiertos (Kit o empaque para titulación de la dosis)*

400	Rojo	4	60 comprimidos recubiertos
600	Violeta claro	6	60 comprimidos recubiertos
800	Verde	8	60 comprimidos recubiertos
1600	Marrón	16	60 comprimidos recubiertos

* 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.

CONSERVACIÓN

Almacenar a no más de 30ºC.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

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

Importado por: Johnson & Johnson de Chile S.A. Cerro Colorado 5240 Piso 9 Torres del Parque I, Las Condes. Santiago, Chile.
Reacondicionado por: Novofarma Service S.A., Av. Victor Uribe 2300, Quilicura, Santiago.
Distribuido por: Novofarma Service S.A., Av. Victor Uribe 2280, Quilicura, Santiago.
Venta bajo receta simple.
Registro I.S.P N°: F-24814 (200 mcg); F-24815 (400 mcg); F-24816 (600 mcg); F-24817 (800 mcg); F-24821 (1600 mcg).

Patente de invención N° 52.886

Centro de Atención al Cliente
Por correo electrónico: InfocenterCL@its.jnj.com

Por teléfono: 800-835-161
www.janssen.com

® Marca Registrada
©Johnson & Johnson y sus afiliados 2025

Fecha de última revisión: Basado en EMA noviembre 2024 y FDA octubre 2021.