

ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Esta información destacada no incluye toda la información necesaria para utilizar UPTRAVI en forma segura y efectiva. Consulte la información completa de prescripción de UPTRAVI.

UPTRAVI® (selexipag) comprimidos, para uso oral Aprobación inicial en EE. UU: 2015

INDICACIONES Y USO

UPTRAVI es un agonista del receptor de prostaciclina indicado para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (HAP, Grupo I de la OMS) para retrasar la progresión de la enfermedad y reducir el riesgo de hospitalización por HAP. (1.1)

POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

- Dosis inicial: 200 mcg dos veces al día. (2.1)
- Aumente la dosis en 200 mcg dos veces al día a intervalos semanales hasta la dosis más alta tolerada hasta 1600 mcg dos veces al día. (2.1)
- La dosis de mantenimiento está determinada por la tolerabilidad. (2.1)
- Insuficiencia hepática moderada: la dosis inicial es de 200 mcg una vez al día, luego aumente la dosis en 200 mcg una vez al día a intervalos semanales hasta la dosis más alta tolerada hasta 1600 mcg. (2.3)

FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Comprimidos: 200 mcg, 400 mcg, 600 mcg, 800 mcg, 1000 mcg, 1200 mcg, 1400 mcg, 1600 mcg. (3)

CONTRAINDICACIONES

Uso concomitante con inhibidores potentes de CYP2C8. (4, 7.1-12.3)

UPTRAVI® (selexipag) comprimidos

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Edema pulmonar en pacientes con enfermedad venooclusiva pulmonar. Si se confirma, suspenda el tratamiento. (5.1)

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas que ocurren con mayor frecuencia. (≥5 %) con UPTRAVI en comparación con placebo son dolor de cabeza, diarrea, dolor mandibular, náuseas, mialgia, vómitos, dolor en las extremidades y rubefacción. (6.1)

Para informar REACCIONES ADVERSAS SOSPECHADAS, comuníquese con Janssen llamando al 1-800-526-7736 (1-800-JANSSEN) o a la FDA, al 1-800-FDA-1088 o visite el sitio web www.fda.gov/medwat.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- Los inhibidores moderados de CYP2C8 (p. ej., clopidogrel, deferasirox y teriflunomida) aumentan la exposición al metabolito activo de UPTRAVI. Reduzca la dosis de UPTRAVI a una vez al día (2.4, 7.1, 12.3).
- Los inductores de CYP2C8 (p. ej., rifampicina) reducen la exposición al metabolito activo. Aumentar hasta dos veces la dosis de UPTRAVI (7.2, 12.3)

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- Madres en período de lactancia: suspenda UPTRAVI o la lactancia. (8.2)
- Insuficiencia hepática moderada: evite su uso. (8.6)

Consulte en el punto 17 la INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE y la información para el paciente aprobada por la FDA.

Revisado: 01/2021

INFORMACIÓN COMPLETA DE PRESCRIPCIÓN: CONTENIDO*

1 INDICACIONES Y USO

- 1.1 Hipertensión arterial pulmonar

2 POSOLOGÍA Y FORMAS DE ADMINISTRACIÓN

- 2.1 Dosis recomendada
- 2.2 Interrupciones y suspensiones
- 2.3 Ajuste de la dosis a pacientes con insuficiencia hepática
- 2.4 Ajuste de la dosis con la administración conjunta de inhibidores moderados de CYP2C8

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

4 CONTRAINDICACIONES

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- 5.1 Enfermedad venooclusiva pulmonar (EVOP)

6 REACCIONES ADVERSAS

- 6.1 Experiencia en ensayos clínicos
- 6.2 Experiencia posterior a la comercialización

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- 7.1 Inhibidores de CYP2C8
- 7.2 Inductores de CYP2C8

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- 8.1 Embarazo

- 8.2 Lactancia
- 8.4 Uso pediátrico
- 8.5 Uso geriátrico
- 8.6 Pacientes con insuficiencia hepática
- 8.7 Pacientes con insuficiencia renal

10 SOBREDOSIS

11 DESCRIPCIÓN

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

- 12.1 Mecanismo de acción
- 12.2 Farmacodinámica
- 12.3 Farmacocinética

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

- 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

- 14.1 Hipertensión arterial pulmonar

16 SUMINISTRO/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

17 INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE

*No se mencionan las secciones o subsecciones omitidas de la información completa de prescripción.

INFORMACIÓN COMPLETA DE PRESCRIPCIÓN

1 INDICACIONES Y USO

1.1 Hipertensión arterial pulmonar

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

La eficacia se estableció en un estudio a largo plazo en pacientes con HAP con síntomas de clase funcional II-III de la OMS.

Los pacientes tenían HAP idiopática y hereditaria (58 %), HAP asociada a enfermedad del tejido conectivo (29 %), HAP asociada a cardiopatía congénita con derivaciones reparadas (10 %) [consulte Estudios clínicos (14.1)].

2 POSOLOGÍA Y FORMAS DE ADMINISTRACIÓN

2.1 Dosis recomendada

La dosis inicial recomendada de UPTRAVI es de 200 microgramos (mcg) administrados dos veces al día. La tolerabilidad puede mejorar cuando se toma con alimentos [consulte Farmacología clínica (12.3)].

Aumente la dosis en incrementos de 200 mcg dos veces al día, generalmente a intervalos semanales, hasta la dosis más alta tolerada hasta 1600 mcg dos veces al día. Si un paciente alcanza una dosis que no se puede tolerar, la dosis debe reducirse a la dosis tolerada anteriormente.

No triture ni mastique los comprimidos.

2.2 Interrupciones y suspensiones

Si se omite una dosis del medicamento, los pacientes deben tomar la dosis omitida lo antes posible, a menos que la siguiente dosis sea dentro de las próximas 6 horas.

Si se omite el tratamiento durante 3 días o más, reinicie UPTRAVI a una dosis más baja y luego vuelva a reiterar la dosis.

2.3 Ajuste de la dosis a pacientes con insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis de UPTRAVI en 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. Aumente en incrementos de 200 mcg una vez al día a intervalos semanales, según se tolere [consulte Uso en poblaciones específicas (8.6) y farmacología clínica (12.3)].

Evitar el uso de UPTRAVI en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh).

2.4 Ajuste de la dosis con la administración conjunta de inhibidores moderados de CYP2C8

Cuando se administra conjuntamente con inhibidores moderados de CYP2C8 (p. ej., clopidogrel, deferasirox y teriflunomida), reduzca la dosis de UPTRAVI a una vez al día. Revierta la frecuencia de dosificación de UPTRAVI a dos veces al día cuando se interrumpe la coadministración de inhibidor moderado de CYP2C8 [consulte Interacciones farmacológicas (7.1) y farmacología clínica (12.3)].

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

UPTRAVI está disponible en las siguientes concentraciones:

- 200 mcg [comprimido amarillo claro con el número 2]
- 400 mcg [comprimido rojo con el número 4]
- 600 mcg [comprimido violeta claro con el número 6]
- 800 mcg [comprimido verde con el número 8]
- 1000 mcg [comprimido naranja con el número 10]
- 1200 mcg [comprimido violeta oscuro con el número 12]
- 1400 mcg [comprimido amarillo oscuro con el número 14]
- 1600 mcg [comprimido marrón con el número 16]

4 CONTRAINDICACIONES

Uso concomitante de inhibidores potentes de CYP2C8 (p. ej., gemfibrozil) [consulte Interacciones farmacológicas (7.) y farmacología clínica (12.3)].

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Enfermedad venooclusiva pulmonar (EVOP)

Si se presentan signos de edema pulmonar, considere la posibilidad de EVOP asociada. Si se confirma, suspenda el tratamiento con UPTRAVI.

6 REACCIONES ADVERSAS

6.1 Experiencia de estudios clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones que varían ampliamente, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no pueden compararse en forma directa con las tasas de los ensayos clínicos de otro medicamento y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

La seguridad de UPTRAVI se evaluó en un estudio a largo plazo controlado con placebo que incluyó a 1156 pacientes con HAP sintomática (estudio GRIPHON) [consulte Estudios clínicos (14)]. La exposición a UPTRAVI en este ensayo fue de hasta 4.2 años con una duración media de exposición de 1.4 años.

La Tabla 1 presenta las reacciones adversas más frecuentes con UPTRAVI que con placebo a $\geq 3\%$.

Tabla 1: Reacciones adversas

| Reacción adversa | 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 las extremidades | 17 % | 8 % |
| Rubefacción | 12 % | 5 % |
| Artralgia | 11 % | 8 % |
| Anemia | 8 % | 5 % |
| Falta de apetito | 6 % | 3 % |
| Sarpullido | 11 % | 8 % |

Estas reacciones adversas son más frecuentes durante la fase de titulación de la dosis. Se observó hipertiroidismo en 1 % (n=8) de los pacientes tratados con UPTRAVI y en ninguno de los pacientes tratados con placebo.

Anormalidades en los análisis de laboratorio

Hemoglobina

En un estudio de fase 3 controlado con placebo en pacientes con HAP, los cambios absolutos medios en la hemoglobina en las visitas regulares en comparación con el valor inicial oscilaron entre -0.34 y -0.02 g/dl en el grupo de selexipag en comparación con -0.05 a 0.25 g/dl en el grupo placebo. Una disminución de la concentración de hemoglobina por debajo de 10 g/dl se notificó en el 8.6 % de los pacientes tratados con selexipag y en el 5 % de los pacientes tratados con placebo.

Pruebas de la función tiroidea

En un estudio de fase 3 controlado con placebo en pacientes con HAP, se observó una reducción (hasta -0.3 MU/l desde una mediana basal de 2.5 MU/l) en la mediana de la hormona estimulante del tiroides (TSH) en la mayoría de las visitas en el grupo de selexipag. En el grupo de placebo, se observaron pocos cambios en los valores medios. No hubo cambios medios en la triyodotironina o tiroxina en ninguno de los grupos.

6.2 Experiencia posterior a la comercialización

Las siguientes reacciones adversas fueron identificadas durante el uso posterior a la aprobación de UPTRAVI. Debido a que estas reacciones fueron informadas de manera voluntaria en una población de tamaño desconocido, no siempre es posible realizar un cálculo confiable de su frecuencia o establecer una relación causal de la exposición al medicamento.

Hipotensión sintomática

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

7.1 Inhibidores de CYP2C8

La administración concomitante con gemfibrozil, un potente inhibidor 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 (p. ej., gemfibrozil) está contraindicada [consulte Contraindicaciones (4) y Farmacología clínica (12.3)].

La administración concomitante de UPTRAVI con clopidogrel, un inhibidor moderado de CYP2C8, no tuvo un efecto relevante sobre la exposición a selexipag y aumentó la exposición al metabolito activo en aproximadamente 2.7 veces [consulte Farmacología clínica (12.3)]. Reducir la dosis de UPTRAVI a una vez al día en pacientes que toman un inhibidor moderado de CYP2C8 [consulte Posología y administración (2.4)].

7.2 Inductores de CYP2C8

La administración concomitante con un inductor de las enzimas CYP2C8 y UGT1A3 y 2B7 (rifampina) redujo a la mitad la exposición al metabolito activo. Aumente la dosis hasta el doble de UPTRAVI cuando se administra conjuntamente con rifampina. Reduzca UPTRAVI cuando se suspende la rifampina [consulte Farmacología clínica (12.3)].

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen de los riesgos

No existen estudios adecuados y bien controlados de UPTRAVI en mujeres embarazadas. Los estudios de reproducción animal realizados con selexipag no mostraron efectos clínicamente relevantes sobre el desarrollo y la supervivencia embriofetal. Se observó una ligera reducción del peso corporal tanto de la madre como del feto cuando se administró selexipag a ratas preñadas durante la organogénesis a una dosis que producía una exposición aproximadamente

47 veces superior a la de los seres humanos a la dosis máxima recomendada para ellos. No se observaron resultados adversos en el desarrollo con la administración oral de selexipag a conejas preñadas durante la organogénesis a exposiciones de hasta 50 veces la exposición humana a la dosis máxima recomendada para ellos.

Se desconoce el riesgo de fondo estimado de defectos significativos de nacimiento y aborto espontáneo para la población indicada. En la población general de los EE. UU., el riesgo por antecedentes estimado de defectos importantes de nacimiento y de aborto espontáneo en embarazos con reconocimiento clínico es del 2-4 % y del 15-20 %, respectivamente.

Datos

Datos en animales

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

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

8.2 Lactancia

No se sabe si UPTRAVI está presente en la leche materna. Selexipag o sus metabolitos estaban presentes en la leche de ratas. Debido a que muchos medicamentos están presentes en la leche materna y debido al potencial de reacciones adversas graves en los lactantes, suspenda la lactancia o suspenda UPTRAVI.

8.4 Uso pediátrico

Aún no se determinó la seguridad y la eficacia del medicamento en los pacientes pediátricos.

8.5 Uso geriátrico

De los 1368 sujetos en los estudios clínicos de UPTRAVI, 248 tenían 65 años o más, mientras que 19 tenían 75 años o más. No se observaron diferencias entre estos sujetos y los más jóvenes, y otras experiencias clínicas comunicadas no han identificado diferencias en las respuestas entre los pacientes ancianos y los más jóvenes, pero no se puede descartar una mayor sensibilidad.

8.6 Pacientes con insuficiencia hepática

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

Se recomienda un régimen de una vez al día en pacientes con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh) debido al aumento de la exposición a selexipag y su metabolito activo. No hay experiencia con UPTRAVI en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh). Evite el uso de UPTRAVI en pacientes con insuficiencia hepática grave [consulte Posología y Formas de administración (2.3) y Farmacología clínica (12.3)].

8.7 Pacientes con insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosificación en pacientes con una tasa de filtración glomerular estimada >15 ml/min/1.73 m².

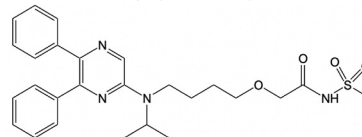
No hay experiencia clínica con UPTRAVI en pacientes sometidos a diálisis o en pacientes con tasas de filtración glomerular <15 ml/min/1.73 m² [consulte Farmacología clínica (12.3)].

10 SOBREDOSIS

Se informaron casos aislados de sobredosis de hasta 3200 mcg. Las náuseas leves y pasajeras fueron la única consecuencia informada. En caso de sobredosis, se deben tomar las medidas de soporte necesarias. Es poco probable que la diálisis sea eficaz porque el selexipag y su metabolito activo están muy unidos a proteínas.

11 DESCRIPCIÓN

UPTRAVI (selexipag) es un agonista selectivo del receptor de prostaciclina IP no prostanoide. El nombre químico de selexipag es 2-{4-[(5,6-difenilpirazin-2-yl)(isopropil)amino]butoxy}-N-(metilsulfonil)acetamida. Tiene una fórmula molecular de C₂₆H₃₂N₄O₄S y un peso molecular de 496.62. Selexipag tiene la siguiente fórmula estructural:



Selexipag es un polvo cristalino de color amarillo pálido prácticamente insoluble en agua. En estado sólido, el selexipag es muy estable, no es higroscópico y no es sensible a la luz.

Dependiendo de la concentración de la dosis, cada comprimido redondo recubierto con película para administración oral contiene 200, 400, 600, 800, 1000, 1200, 1400 o 1600 mcg de selexipag. Las tabletas incluyen los siguientes ingredientes inactivos: almidón de maíz, D-manitol, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución y estearato de magnesio. Los comprimidos están recubiertos con una película con un material de recubrimiento que contiene cera de carnauba, hipromelosa, propilenglicol, dióxido de titanio, junto con mezclas de óxido de hierro negro, óxido de hierro rojo o óxido de hierro amarillo.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

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

12.2 Farmacodinámica

Electrofisiología cardíaca

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

Agregación de plaquetas

Tanto el selexipag como su metabolito activo provocaron una inhibición dependiente de la concentración de la agregación plaquetaria *in vitro* con una CI50 de 5.5 µM y 0.21 µM, respectivamente. Sin embargo, a concentraciones clínicamente relevantes, no hubo ningún efecto sobre los parámetros de la prueba de agregación plaquetaria como se observa después de administraciones de dosis múltiples de selexipag en sujetos sanos desde 400 mcg hasta 1800 mcg dos veces al día.

Hemodinámica pulmonar

Un estudio clínico de fase 2 evaluó las variables hemodinámicas después de 17 semanas de tratamiento en pacientes con HAP Clase funcional II-III de la OMS y que recibían concomitantemente antagonistas del receptor de endotelina (ERA) y/o inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE-5). Los pacientes que titularon el selexipag a una dosis tolerada individualmente (200 mcg dos veces al día en incrementos de hasta 800 mcg dos veces al día) (N=33) lograron una reducción media estadísticamente significativa de la resistencia vascular pulmonar del 30.3 % (intervalo de confianza [IC] del 95 %: -44.7 %, -12.2 %) y un aumento del índice cardíaco (efecto mediano del tratamiento) de 0.41 l/min/m² (IC del 95 %: 0.10, 0.71) en comparación con placebo (N=10).

Interacción farmacológica

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

12.3 Farmacocinética

La farmacocinética de selexipag y su metabolito activo se ha estudiado principalmente en sujetos sanos. La farmacocinética de selexipag y el metabolito activo, después de la administración de dosis única y múltiple, 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 entre sujetos en la exposición (área bajo la curva durante un intervalo de dosificación, AUC) en el estado estacionario fue del 43 % y del 39 % para selexipag y el metabolito activo, respectivamente. La variabilidad intraindividual en la exposición fue del 24 % y el 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 el metabolito activo en pacientes con HAP no se vio influenciada por la gravedad de la enfermedad y no cambió con el tiempo.

Tanto en sujetos sanos como en pacientes con HAP, después de la administración oral, la exposición en estado estacionario al metabolito activo es aproximadamente de 3 a 4 veces mayor que la de selexipag. La exposición al metabolito activo es aproximadamente un 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 su metabolito activo se alcanzan en aproximadamente en 1 a 3 horas y 3 a 4 horas, respectivamente.

En presencia de alimentos, la absorción de selexipag se prolongó, lo que provocó un retraso en el tiempo hasta la concentración máxima (T_{máx}) y una concentración plasmática máxima ~30 % más bajo (C_{máx}). 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 de 11.7 l.

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

Metabolismo

El selexipag se hidroliza a su metabolito activo (ácido carboxílico libre) en el hígado y el intestino por las carboxilesterasas. El metabolismo oxidativo, catalizado principalmente por CYP2C8 y en menor medida por CYP3A4, conduce a la formación de productos hidroxilados y desequilados. UGT1A3 y UGT2B7 participan en la glucuronidación del metabolito activo. Excepto por el metabolito activo, ninguno de los metabolitos circulantes en el plasma humano excede el 3 % del material total relacionado con los fármacos.

Eliminación

La eliminación de selexipag se produce predominantemente a través del metabolismo con una semivida terminal media de 0.8-2.5 horas. La vida media terminal del metabolito activo es de 6.2 -13.5 horas. Hay una acumulación mínima del metabolito activo tras la administración repetida dos veces al día que sugiere que la vida media efectiva está en el rango de 3-4 horas. La depuración corporal total de selexipag es 17.9 l/hora.

Excreción

En un estudio realizado en sujetos sanos con selexipag radiomarcado, aproximadamente el 93 % del material del fármaco radiactivo se eliminó en las heces y solo el 12 % en la orina. No se encontró selexipag ni su metabolito activo en la orina.

Poblaciones específicas

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

Edad

Las variables farmacocinéticas (C_{máx} y AUC) fueron similares en sujetos adultos y ancianos hasta los 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 2 y 4 veces mayor que la observada en sujetos sanos. La exposición al metabolito activo de selexipag permaneció casi invariable en sujetos con insuficiencia hepática leve y se duplicó en sujetos con insuficiencia hepática moderada [consulte *Uso en poblaciones específicas (8.6)*].

Sobre la base de un modelo farmacocinético de datos procedentes de un estudio 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 observada en sujetos sanos que reciben 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 aproximadamente 2 veces mayor que la observada en sujetos sanos que reciben un régimen de dosificación de dos veces al día.

Insuficiencia renal

Se observó un aumento 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 filtración glomerular estimada ≥15 ml/min/1.73 m² y <30 ml/min/1.73 m²) [consulte *Uso en poblaciones específicas (8.7)*].

Estudios de interacción farmacológica

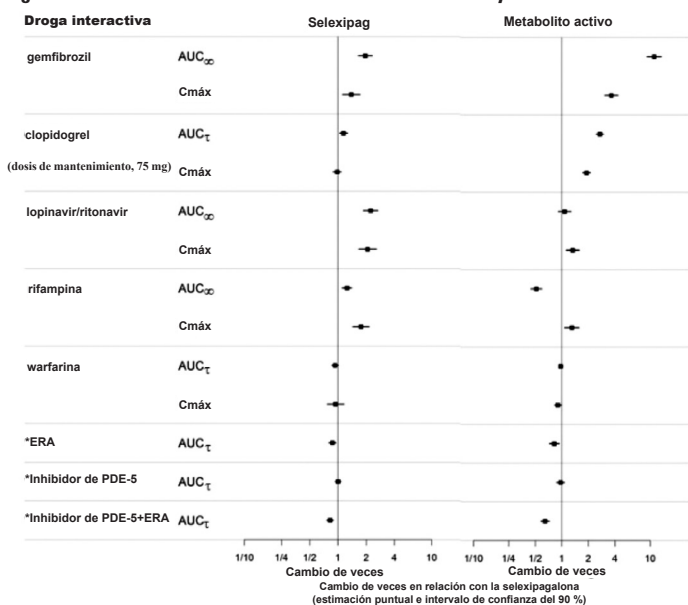
Estudios in vitro

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 P-gp y el metabolito activo es un sustrato del transportador de la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP).

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

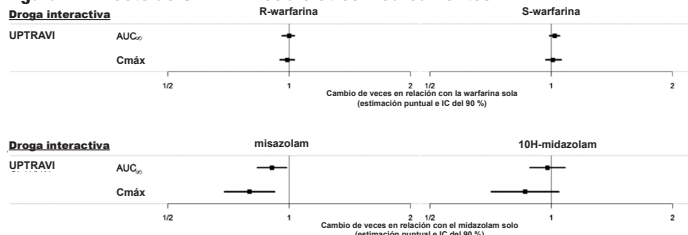
Los resultados de los estudios de interacción farmacológica *in vivo* se presentan en las Figuras 1 y 2.

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



* Datos de inhibidores de ERA y PDE-5 del estudio GRIPHON.

Figura 2 Efecto de UPTRAVI sobre otros medicamentos



13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, disminución de la fertilidad

Carcinogénesis

En los estudios de carcinogenicidad de 2 años de duración, la administración oral crónica de selexipag no reveló evidencia de potencial carcinogénico en ratas con una dosis de 100 mg/kg/día y en ratones con una 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 según la evidencia general de los estudios de genotoxicidad realizados.

Fertilidad

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

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 Hipertensión arterial pulmonar

El efecto de selexipag sobre la progresión de la HAP se demostró en un estudio multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos e impulsado por eventos (GRIPHON) en 1156 pacientes con (clase funcional I de la OMS [0.8 %], II [46 %], III [53 %] y IV [1 %]) HAP sintomática. Los pacientes fueron asignados al azar para recibir placebo (N=582) o UPTRAVI (N=574). La dosis se incrementó en intervalos semanales en incrementos de 200 mcg dos veces al día hasta la dosis más alta tolerada de hasta 1600 mcg dos veces al día.

El criterio de valoración principal del estudio fue el tiempo transcurrido desde la primera aparición del evento hasta la finalización del tratamiento de: a) muerte, b) hospitalización por HAP, c) agravamiento de la HAP que resulta en la necesidad de trasplante de pulmón o septostomía interauricular con balón, d) inicio de la terapia con prostanoides parenterales u oxigenoterapia crónica, o e) progresión de otra enfermedad sobre la base de una disminución del 15 % con respecto a los valores iniciales de la 6MWD más empeoramiento de la clase funcional o la necesidad de una terapia adicional específica para la HAP.

La edad media fue de 48 años, la mayoría de los pacientes eran de raza blanca (65 %) y mujeres (80 %). Casi todos los pacientes se encontraban en la clase funcional II y III de la OMS según sus valores iniciales.

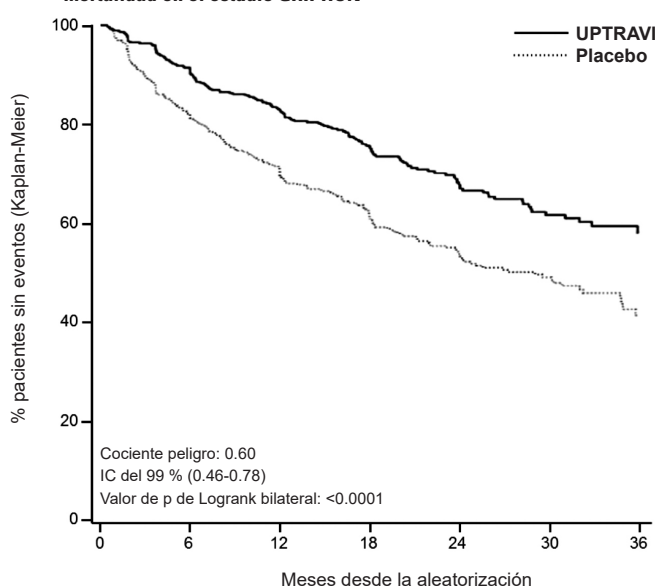
La HAP idiopática o hereditaria fue la etiología más común en la población de estudio (58 %), seguida de HAP asociada con enfermedad del tejido conectivo (29 %), HAP asociada con cardiopatía congénita con derivaciones reparadas (10 %), medicamentos y toxinas (2 %) y VIH (1 %).

Al inicio del estudio, la mayoría de los pacientes incluidos (80 %) estaban siendo tratados con una dosis estable de un antagonista del receptor de endotelina (15 %), un inhibidor de PDE-5 (32 %), o ambos (33 %).

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

El tratamiento con UPTRAVI resultó en una reducción del 40 % (IC del 99 %: 22 - 54 %; valor p de rango logarítmico bilateral < 0,0001) de la aparición de eventos de criterio de valoración principal en comparación con el placebo (Tabla 2; Figura 3). El efecto beneficioso de UPTRAVI se atribuyó principalmente a una reducción en la hospitalización por HAP y una reducción en otros eventos de progresión de la enfermedad (Tabla 2). El beneficio observado de UPTRAVI fue similar independientemente de la dosis alcanzada cuando se aumentó la dosis de los pacientes hasta la dosis más alta tolerada [consulte *Posología y Formas de administración* (2.1)].

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 |

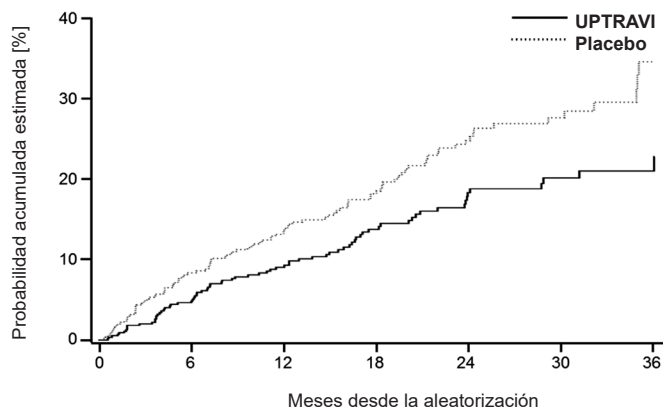
Tabla 2: Criterios de valoración principales y componentes relacionados en el estudio GRIPHON

| | UPTRAVI N=574 | | Placebo N=582 | | Cociente de riesgo (IC del 99 %) | Valor de p |
|--|------------------|------|------------------|------|-------------------------------------|------------|
| | n | % | n | % | | |
| Eventos del criterio de valoración principal hasta la finalización del tratamiento | | | | | | |
| Todos los eventos del criterio de valoración principal | 155 | 27 | 242 | 41.6 | 0.60 | <0.0001 |
| Como primer evento: | [0.46, 0.78] | | | | | |
| • Hospitalización por HAP | 78 | 13.6 | 109 | 18.7 | | |
| • Progresión de otra enfermedad (disminución de la 6MWD más empeoramiento de la clase funcional o necesidad de otro tratamiento) | 38 | 6.6 | 100 | 17.2 | | |
| • Muerte | 28 | 4.9 | 18 | 3.1 | | |
| • Prostanoides parenteral u oxigenoterapia crónica | 10 | 1.7 | 13 | 2.2 | | |
| • Empeoramiento de la HAP que resulta en la necesidad de trasplante de pulmón o septostomía intraauricular con balón | 1 | 0.2 | 2 | 0.3 | | |

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

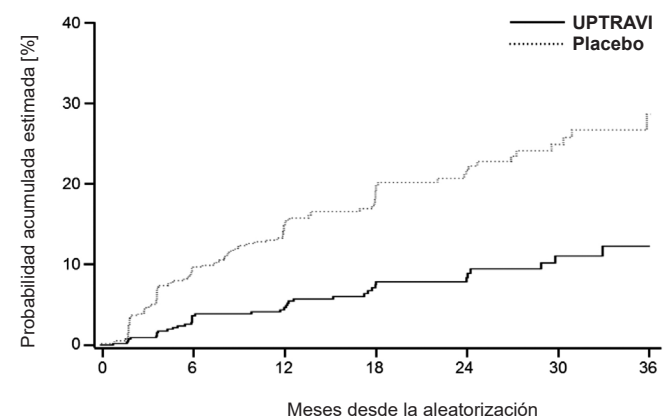
Las Figuras 4A, B y C muestran los análisis del tiempo transcurrido hasta el primer evento de los componentes del criterio de valoración principal de la hospitalización por HAP (A), la progresión de otra enfermedad (B) y la muerte (C), todos censurados 7 días después de cualquier evento del criterio de valoración principal (debido a que muchos pacientes con placebo pasaron a UPTRAVI a etiqueta abierta en este momento).

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



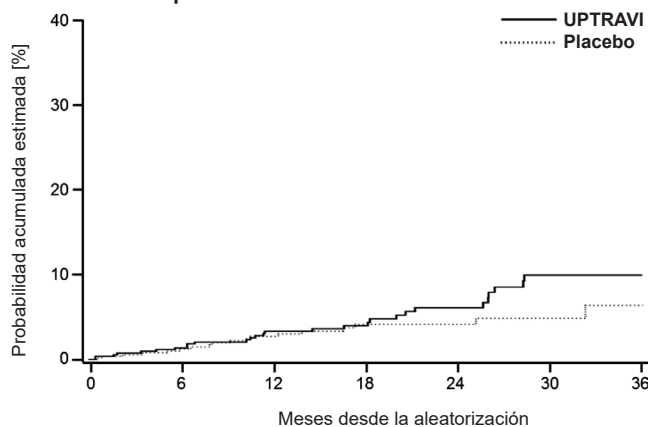
| | | | | | | | |
|--|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|
| Pacientes tratados con UPTRAVI: | | | | | | | |
| en riesgo | 574 | 455 | 361 | 246 | 171 | 101 | 40 |
| Pacientes tratados con placebo: | | | | | | | |
| en riesgo | 582 | 433 | 347 | 220 | 149 | 88 | 28 |

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



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

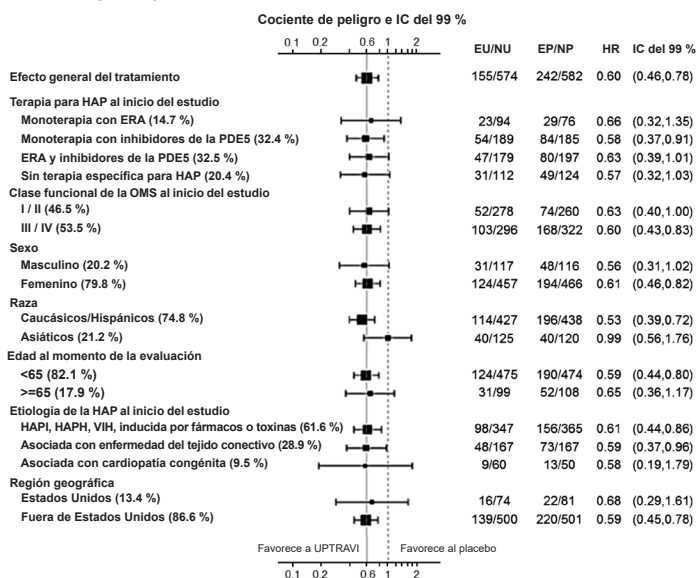
Figura 4C Muerte como primer criterio de valoración en el estudio GRIPHON



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

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

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



Nota: el grupo racial "Otro" no se muestra en el análisis, ya que la población es menor de 30. UE = cantidad de pacientes tratados con UPTRAVI con eventos, NU = cantidad de pacientes aleatorizados a UPTRAVI, EP = cantidad de pacientes tratados con placebo con eventos, NP = cantidad de pacientes asignados al azar a 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 anterior presenta los efectos en varios subgrupos, todos ellos con características iniciales y todos ellos preestablecidos. Los límites de confianza del 99 % que se observan no tienen en consideración la cantidad de comparaciones que se realizaron ni reflejan el efecto de un factor en particular luego del ajuste para todos los demás factores. La homogeneidad o heterogeneidad evidentes entre grupos no debe interpretarse más de lo necesario.

Distancia de caminata de 6 minutos (6MWD)

La capacidad de realizar ejercicio se evaluó como un criterio de valoración secundario. La mediana del cambio absoluto desde el inicio hasta la semana 26 en 6MWD medida en el nivel mínimo (es decir, aproximadamente 12 horas después de la dosis) fue +4 metros con UPTRAVI y -9 metros en el grupo 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 de la HAP a largo plazo

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), las estimaciones de Kaplan-Meier de la supervivencia de estos pacientes en el estudio GRIPHON y en el estudio de extensión a largo plazo a 1, 2, 5 y 7 años fueron del 92 %, 85 %, 71 % y 63 %, respectivamente. La exposición media a UPTRAVI fue de 3 años. Estas observaciones no controladas no permiten la comparación con un grupo de control al que no se le administró UPTRAVI y no se pueden utilizar para determinar el efecto a largo plazo de UPTRAVI sobre la mortalidad.

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

Los comprimidos redondos recubiertos con película de UPTRAVI® (selexipag) se suministran en las siguientes configuraciones:

| Concentración (mcg) | Color | Grabado | NDC-XXX Envase de 60 | NDC-XXX Envase de 140 |
|---------------------|-----------------|---------|----------------------|-----------------------|
| 200 | Amarillo claro | 2 | 66215-602-06 | 66215-602-14 |
| 400 | Rojo | 4 | 66215-604-06 | No aplica |
| 600 | Violeta claro | 6 | 66215-606-06 | No aplica |
| 800 | Verde | 8 | 66215-608-06 | No aplica |
| 1000 | Naranja | 10 | 66215-610-06 | No aplica |
| 1200 | Violeta oscuro | 12 | 66215-612-06 | No aplica |
| 1400 | Amarillo oscuro | 14 | 66215-614-06 | No aplica |
| 1600 | Marrón | 16 | 66215-616-06 | No aplica |

UPTRAVI también se suministra en un empaque para titulación de la dosis [NDC 66215-628-20] que incluye un envase de 140 comprimidos de 200 mcg y un envase de 60 comprimidos de 800 mcg.

Almacenar entre 20 °C y 25 °C (entre 68 °F y 77 °F). Se permiten variaciones de entre 15 °C y 30 °C (59 °F y 86 °F) [ver Temperatura ambiente controlada USP].

Mantener fuera del alcance de los niños.

17 INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE

Recomiende al paciente que lea el prospecto aprobado por la FDA (prospecto para el paciente).

Indique a los pacientes:

- Qué deben hacer si omiten una dosis
- No triturar ni masticar los comprimidos.

Fabricado para:
Actelion Pharmaceuticals US, Inc.
a Janssen Pharmaceutical Company
South San Francisco, CA 94080, USA

Fabricado en el Reino Unido

JN20210115

© 2015 - 2017 Actelion Pharmaceuticals US, Inc.

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE
comprimidos de UPTRAVI®
(selexipag)

Lea esta Información para el paciente antes de empezar a tomar UPTRAVI y cada vez que vuelvan a surtir la receta. Es posible que este material contenga información nueva. Esta información no reemplaza la consulta con su proveedor de atención médica acerca de su afección o tratamiento.

¿Qué es UPTRAVI?

- UPTRAVI es un medicamento recetado que se usa para tratar la hipertensión arterial pulmonar (HAP), que es la presión arterial alta en las arterias de los pulmones.
 - UPTRAVI puede ayudar a retrasar la progresión de su enfermedad y reducir su riesgo de ser hospitalizado por HAP.
- Se desconoce si UPTRAVI es seguro y eficaz para niños.

¿Quiénes no deberían tomar UPTRAVI?

No tome UPTRAVI si

Toma gemfibrozil porque este medicamento puede afectar el funcionamiento de UPTRAVI y causar efectos secundarios.

¿Qué debo informarle a mi proveedor de atención médica antes de tomar UPTRAVI?

Antes de tomar UPTRAVI, informe a su proveedor de atención médica si

- Tiene problemas hepáticos.
- Tiene un estrechamiento de las venas pulmonares, una afección llamada enfermedad venooclusiva pulmonar.
- Está embarazada o planea quedar embarazada. Se desconoce si UPTRAVI puede dañar al feto.
- Está amamantando o planea amamantar. Se desconoce si UPTRAVI pasa a la leche materna. Usted y su proveedor de atención médica deberán decidir si tomará UPTRAVI o amamantará. No debe hacer ambas cosas.
- Tiene cualquier otra afección médica.

Informe al proveedor de atención médica sobre todos los medicamentos que tome, incluidos los medicamentos de venta con receta y los de venta libre, las vitaminas y los suplementos a base de hierbas. UPTRAVI y otros medicamentos pueden interferir entre sí y provocar efectos secundarios. No comience a tomar ningún medicamento nuevo hasta que consulte con su proveedor de atención médica.

¿Cómo debo tomar UPTRAVI?

- Tome UPTRAVI exactamente como se lo indique su proveedor de atención médica. No deje de tomar UPTRAVI a menos que su proveedor de atención médica se lo indique.
- Su proveedor de atención médica aumentará lentamente su dosis hasta encontrar la dosis de UPTRAVI adecuada para usted.
- Si tiene efectos secundarios, su proveedor de atención médica puede indicarle que cambie su dosis de UPTRAVI.
- UPTRAVI se puede ingerir con o sin alimentos. Tomar UPTRAVI con alimentos puede ayudarlo a tolerarlo mejor.
- Por lo general, UPTRAVI se toma 2 veces al día.
- Trague los comprimidos enteros. No triture ni mastique los comprimidos.
- Si olvida una dosis, tómela tan pronto como se acuerde. Si su próxima dosis programada está dentro de las siguientes 6 horas, omita la dosis olvidada. Tome la siguiente dosis en el horario habitual.
- Si olvida tomar UPTRAVI 3 o más días, llame a su proveedor de atención médica para ver si es necesario cambiar su dosis.
- Si toma demasiado UPTRAVI, llame a su proveedor de atención médica o acuda inmediatamente a la sala de emergencias del hospital más cercano.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios?

Entre los efectos secundarios más frecuentes de UPTRAVI se incluyen los siguientes:

- | | |
|-------------------------------|-----------------------------------|
| • dolor de cabeza | • diarrea |
| • dolor mandibular | • náuseas |
| • dolor muscular | • vómitos |
| • dolor en brazos o piernas | • rubefacción |
| • dolor en las articulaciones | • recuento bajo de glóbulos rojos |
| • falta de apetito | • sarpullido |

Estos no son todos los posibles efectos secundarios de UPTRAVI.

Llame al médico para pedir asesoramiento sobre los efectos secundarios. Puede informar la aparición de efectos secundarios a la FDA al 1-800-FDA-1088.

¿Cómo debo conservar UPTRAVI?

- Almacene los comprimidos de UPTRAVI a temperatura ambiente entre 20 °C y 25 °C (68 °F y 77 °F). Mantenga UPTRAVI y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Información general acerca del uso seguro y efectivo de UPTRAVI

En ocasiones, los medicamentos se recetan para propósitos diferentes de los que figuran en la lista del folleto de Información para el paciente. No utilice UPTRAVI para tratar una afección para la que no fue recetado. No ofrezca UPTRAVI a otras personas, aunque presenten los mismos síntomas que usted. Este medicamento puede hacerles daño. Puede solicitar información destinada a profesionales de la salud acerca de UPTRAVI a su proveedor de atención médica o a su farmacéutico.

¿Cuáles son los ingredientes de UPTRAVI?

Ingrediente activo: selexipag

Ingredientes inactivos: almidón de maíz, D-manitol, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución y estearato de magnesio. Los comprimidos están recubiertos con una película con un material de recubrimiento que contiene cera de carnauba, hipromelosa, propilenglicol, dióxido de titanio, junto con mezclas de óxido de hierro negro, óxido de hierro rojo u óxido de hierro amarillo.

Fabricado para:
Actelion Pharmaceutical US, Inc.
a Janssen Pharmaceutical Company
South San Francisco, CA 94080, USA
Fabricado en el Reino Unido

JN20210115

© 2015-2017 Actelion Pharmaceuticals US, Inc.

Para obtener más información, llame a Janssen al 1-800-526-7736 (1-800-JANSSEN) o visite www.uptravi.com.

La información para el paciente fue aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE. UU.

Revisado 01/2021

cp-222608v1