

**ALLEGATO I**  
**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Uptravi 200 microgrammi compresse rivestite con film.  
Uptravi 400 microgrammi compresse rivestite con film.  
Uptravi 600 microgrammi compresse rivestite con film.  
Uptravi 800 microgrammi compresse rivestite con film.  
Uptravi 1.000 microgrammi compresse rivestite con film.  
Uptravi 1.200 microgrammi compresse rivestite con film.  
Uptravi 1.400 microgrammi compresse rivestite con film.  
Uptravi 1.600 microgrammi compresse rivestite con film.

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

### Uptravi 200 microgrammi compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 200 microgrammi di selexipag.

### Uptravi 400 microgrammi compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 400 microgrammi di selexipag.

### Uptravi 600 microgrammi compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 600 microgrammi di selexipag.

### Uptravi 800 microgrammi compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 800 microgrammi di selexipag.

### Uptravi 1.000 microgrammi compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 1.000 microgrammi di selexipag.

### Uptravi 1.200 microgrammi compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 1.200 microgrammi di selexipag.

### Uptravi 1.400 microgrammi compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 1.400 microgrammi di selexipag.

### Uptravi 1.600 microgrammi compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 1.600 microgrammi di selexipag.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

### Uptravi 200 microgrammi compresse rivestite con film

Compresse rivestite con film, di colore giallo chiaro, rotonde, con "2" impresso su un lato.

### Uptravi 400 microgrammi compresse rivestite con film

Compresse rivestite con film, di colore rosso, rotonde, con "4" impresso su un lato.

Uptravi 600 microgrammi compresse rivestite con film

Compresse rivestite con film, di colore viola chiaro, rotonde, con "6" impresso su un lato.

Uptravi 800 microgrammi compresse rivestite con film

Compresse rivestite con film, di colore verde, rotonde, con "8" impresso su un lato.

Uptravi 1.000 microgrammi compresse rivestite con film

Compresse rivestite con film, di colore arancione, rotonde, con "10" impresso su un lato.

Uptravi 1.200 microgrammi compresse rivestite con film

Compresse rivestite con film, di colore viola scuro, rotonde, con "12" impresso su un lato.

Uptravi 1.400 microgrammi compresse rivestite con film

Compresse rivestite con film, di colore giallo scuro, rotonde, con "14" impresso su un lato.

Uptravi 1.600 microgrammi compresse rivestite con film

Compresse rivestite con film, di colore marrone, rotonde, con "16" impresso su un lato.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Uptravi è indicato per il trattamento a lungo termine dell'ipertensione arteriosa polmonare (IAP) in pazienti adulti in Classe Funzionale (FC) WHO II e III, sia come terapia di combinazione nei pazienti controllati in maniera insufficiente con un antagonista recettoriale dell'endotelina (ERA) e/o un inibitore della fosfodiesterasi di tipo 5 (PDE-5), che in monoterapia nei pazienti che non sono candidabili a tali terapie.

L'efficacia è stata dimostrata in una popolazione di pazienti con IAP comprendente l'IAP idiopatica ed ereditaria, l'IAP associata a malattie del tessuto connettivo e l'IAP associata a cardiopatie congenite semplici corrette (vedere paragrafo 5.1).

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

Il trattamento deve essere iniziato e monitorato solo da un medico che ha esperienza nel trattamento della PAH.

#### Posologia

*Aumento graduale della dose (titolazione) fino alla dose personalizzata*

Per ogni paziente deve essere eseguita una titolazione progressiva fino alla dose massima tollerata personalizzata, che può essere compresa tra 200 microgrammi e 1.600 microgrammi, somministrati due volte al giorno (dose di mantenimento personalizzata).

La dose di partenza raccomandata è di 200 microgrammi somministrati due volte al giorno a circa 12 ore di distanza. La dose viene quindi aumentata con incrementi di 200 microgrammi due volte al giorno, solitamente a intervalli settimanali. All'inizio del trattamento e a ogni incremento progressivo, si raccomanda di assumere la prima dose la sera. Durante la fase della titolazione della dose possono verificarsi alcune reazioni avverse che riflettono il meccanismo di azione di Uptravi (come cefalea, diarrea, nausea e vomito, dolore alla mandibola, mialgia, dolore alle estremità, artalgia e rossore). Queste reazioni sono generalmente transitorie o gestibili con un trattamento sintomatico (vedere paragrafo 4.8). Tuttavia, se un paziente raggiunge una dose che non può essere tollerata, questa deve essere ridotta al livello di dose precedente.

Nei pazienti in cui la titolazione è stata limitata da motivi diversi dalle reazioni avverse che riflettono il meccanismo di azione di Uptravi, è possibile considerare un secondo tentativo per continuare la

titolazione verso la dose massima tollerata personalizzata, fino a una dose massima di 1.600 microgrammi due volte al giorno

#### *Dose di mantenimento personalizzata*

La dose massima tollerata raggiunta durante la titolazione deve essere mantenuta. Se nel tempo, a una determinata dose, la terapia risulta meno tollerata, è opportuno considerare un trattamento sintomatico e/o una riduzione della dose al livello di dose immediatamente precedente.

#### *Sospensioni o interruzioni*

Se si dimentica di prendere una dose, questa deve essere assunta il più presto possibile. Se mancano meno di 6 ore circa alla dose successiva, la dose dimenticata non deve essere assunta.

Se ci si dimentica di seguire il trattamento per 3 giorni o più, Uptravi deve essere assunto nuovamente ad una dose più bassa per poi essere progressivamente titolato.

C'è un'esperienza limitata relativamente alla sospensione improvvisa di Uptravi in pazienti affetti da IAP. Non sono state osservate evidenze di un effetto acuto di rimbalzo.

Nel caso in cui venga presa la decisione di sospendere il trattamento con Uptravi, la sospensione deve essere effettuata gradualmente mentre viene introdotta una terapia alternativa.

#### *Pazienti anziani ( $\geq 65$ anni)*

Non è necessario alcun aggiustamento del regime di dose nei pazienti anziani (vedere paragrafo 5.2). C'è un'esperienza clinica limitata in pazienti di oltre 75 anni, pertanto Uptravi deve essere utilizzato con cautela in questa popolazione (vedere paragrafo 4.4).

#### *Compromissione epatica*

Uptravi non deve essere somministrato a pazienti con compromissione epatica severa (Classe C Child-Pugh; vedere paragrafo 4.4). Per i pazienti con compromissione epatica moderata (Classe B Child-Pugh), la dose di partenza di Uptravi deve essere di 200 microgrammi una volta al giorno e deve essere quindi aumentata a intervalli settimanali con incrementi di 200 microgrammi una volta al giorno fino allo sviluppo delle reazioni avverse che riflettono il meccanismo di azione di selexipag e che non possono essere tollerate né gestite clinicamente. Non è necessario alcun aggiustamento del regime di dose in pazienti con compromissione epatica lieve (Classe A Child-Pugh).

#### *Compromissione renale*

Non è necessario alcun aggiustamento del regime di dose in pazienti con compromissione renale lieve o moderata. Non è necessaria alcuna modifica della dose di partenza nei pazienti con compromissione renale severa (velocità di filtrazione glomerulare stimata [eGFR]  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>); la titolazione della dose deve essere eseguita con cautela in questi pazienti (vedere paragrafo 4.4).

#### *Popolazione pediatrica ( $< 18$ anni)*

La sicurezza e l'efficacia di Uptravi nei bambini di età compresa fra 0 e 18 anni non è ancora stata stabilita. Non vi sono dati disponibili. La somministrazione di selexipag nella popolazione pediatrica non è raccomandata. Gli studi sugli animali hanno mostrato un maggior rischio di intussuscezione, ma la rilevanza clinica di questi risultati è sconosciuta (vedere paragrafo 5.3).

#### Modo di somministrazione

Uso orale.

Le compresse rivestite con film vanno assunte per via orale la mattina e la sera. Per una migliore tollerabilità, si raccomanda di assumere Uptravi con il cibo e, all'inizio di ogni fase di titolazione a incrementi progressivi, di assumere la prima dose la sera.

Le compresse non devono essere divise, frantumate o masticate e vanno ingerite con acqua.

I pazienti non vedenti o che hanno problemi di vista devono essere istruiti ad avere sempre assistenza di un'altra persona durante l'assunzione di Uptravi nel periodo di titolazione.

#### **4.3 Controindicazioni**

- Impersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Coronaropatia severa o angina instabile.
- Infarto miocardico negli ultimi 6 mesi.
- Insufficienza cardiaca non compensata se non sotto supervisione medica ravvicinata.
- Aritmie severe.
- Eventi cerebrovascolari (es. attacchi ischemici transitori, ictus) negli ultimi 3 mesi.
- Difetti congeniti o acquisiti a carico delle valvole cardiache con disturbi della funzione miocardica clinicamente rilevanti non correlati a ipertensione polmonare.
- Uso concomitante di forti inibitori di CYP2C8 (es. gemfibrozil; vedere paragrafo 4.5).

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

##### Ipotensione

Uptravi ha proprietà vasodilatatorie che potrebbero portare a una diminuzione della pressione sanguigna. Prima di prescrivere Uptravi deve essere valutato con attenzione se questi effetti vasodilatatori possono avere conseguenze negative nei pazienti che presentano determinate condizioni di base (per es. pazienti sottoposti a terapia con farmaci antiipertensivi oppure affetti da ipotensione a riposo, ipovolemia, ostruzione severa dell'eiezione ventricolare sinistra o disfunzione autonoma).

##### Ipertiroidismo

Durante l'assunzione di Uptravi è stata riscontrata l'insorgenza di ipertiroidismo. Si consiglia di eseguire un test difunzionalità tiroidea secondo quanto clinicamente indicato in presenza di segni o sintomi di ipertiroidismo.

##### Malattia veno-occlusiva polmonare

Episodi di edema polmonare sono stati segnalati in pazienti con malattia veno-occlusiva polmonare che utilizzavano vasodilatatori (soprattutto prostacicline). Di conseguenza, se compaiono segni di edema polmonare quando Uptravi è somministrato in pazienti con IAP deve essere considerata la possibilità di malattia veno-occlusiva polmonare. Se confermata, si deve interrompere il trattamento con Uptravi.

##### Inibitori moderati di CYP2C8

La somministrazione concomitante di selexipag con inibitori moderati di CYP2C8 (es. clopidogrel, deferasirox, teriflunomide) potrebbe aumentare l'esposizione a selexipag e al suo principale metabolita attivo. Un aggiustamento della dose di selexipag dovrebbe essere considerato nel caso di co-somministrazione o interruzione di un inibitore moderato di CYP2C8.

##### Pazienti anziani (≥ 65 anni)

Esistendo un'esperienza clinica limitata con selexipag in pazienti di oltre 75 anni, Uptravi deve essere utilizzato con cautela in questa popolazione (vedere paragrafo 4.2).

##### Compromissione epatica

Non si ha esperienza clinica con selexipag in pazienti con severa compromissione epatica (Classe C Child-Pugh), pertanto Uptravi non deve essere somministrato in questa popolazione. L'esposizione a selexipag e al suo metabolita attivo risulta aumentata nei soggetti con compromissione epatica

moderata (Classe B Child-Pugh, vedere paragrafo 5.2). Nei pazienti con compromissione epatica moderata, Uptravi deve essere somministrato una volta al giorno (vedere paragrafo 4.2).

### Compromissione renale

Nei pazienti con compromissione renale severa (eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) si deve prestare particolare attenzione durante la titolazione della dose. Non si ha esperienza con l'uso di Uptravi in pazienti sottoposti a dialisi (vedere paragrafo 5.2), pertanto Uptravi non deve essere usato in questa popolazione.

### Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono praticare una contraccezione efficace mentre assumono selexipag.

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

### Effetti di altri medicinali su selexipag

Selexipag viene idrolizzato al suo metabolita attivo dalla carbossilesterasi (vedere paragrafo 5.2). Selexipag e il suo metabolita attivo sono soggetti a metabolismo ossidativo principalmente da parte di CYP2C8 e in minor misura di CYP3A4. La glucuronidazione del metabolita attivo è catalizzata dall'UGT1A3 e dall'UGT2B7. Selexipag e il suo metabolita attivo sono substrati di OATP1B1 e OATP1B3. Selexipag è un substrato debole della pompa di efflusso -glicoproteina-P (Pgp). Il metabolita attivo è un substrato debole della proteina di resistenza del cancro al seno (BCRP).

La farmacocinetica di selexipag e del suo metabolita attivo non è influenzata dal warfarin.

#### *Inibitori di CYP2C8*

In presenza di gemfibrozil 600 mg due volte al giorno, un forte inibitore di CYP2C8, l'esposizione a selexipag è aumentata approssimativamente di 2 volte, mentre l'esposizione al metabolita attivo, il principale responsabile dell'efficacia, è aumentata approssimativamente di 11 volte. La somministrazione concomitante di Uptravi con forti inibitori di CYP2C8 (es. gemfibrozil) è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

L'effetto di inibitori moderati di CYP2C8 (per es. clopidogrel, deferasirox, teriflunomide) sull'esposizione a selexipag e al suo metabolita attivo non è stato studiato. Un aggiustamento della dose di Uptravi dovrebbe essere considerato in caso di co-somministrazione o interruzione di un inibitore moderato di CYP2C8. Non è possibile escludere una potenziale interazione farmacocinetica con inibitori moderati di CYP2C8 (vedere paragrafo 4.4).

#### *Induttori di CYP2C8*

In presenza di rifampicina 600 mg, una volta al giorno, un induttore di CYP2C8 (e degli enzimi UGT), l'esposizione a selexipag non è cambiata, mentre l'esposizione al metabolita attivo si è ridotta della metà. Un aggiustamento della dose di selexipag potrebbe essere necessario in caso di somministrazione concomitante di induttori di CYP2C8 (per es. rifampicina, carbamazepina, fenitoina).

#### *Inibitori di UGT1A3 e di UGT2B7*

L'effetto di forti inibitori di UGT1A3 e di UGT2B7 sull'esposizione a selexipag e al suo metabolita attivo (acido valproico, probenecid e fluconazolo) non è stato studiato. Si raccomanda prudenza nella somministrazione di questi medicinali in concomitanza con Uptravi. Non è possibile escludere una potenziale interazione farmacocinetica con forti inibitori di UGT1A3 e di UGT2B7.

#### *Inibitori e induttori di CYP3A4*

In presenza di 400/100 mg lopinavir/ritonavir - forte inibitore di CYP3A4 - due volte al giorno, l'esposizione a selexipag è aumentata di circa 2 volte, mentre l'esposizione al metabolita attivo di selexipag è rimasta invariata. Considerando la potenza 37 volte superiore del metabolita attivo, questo effetto non risulta clinicamente rilevante. Dal momento che un forte inibitore di CYP3A4 non ha

influenzato la farmacocinetica del metabolita attivo, indicando così che la via metabolica di CYP3A4 non è rilevante per l'eliminazione del metabolita attivo, non ci si aspetta alcun effetto degli induttori di CYP3A4 sulla farmacocinetica del metabolita attivo.

*Terapie specifiche per la IAP* Nello studio di Fase 3 controllato con placebo in pazienti affetti da IAP, l'uso di selexipag in combinazione con un ERA e un inibitore di PDE-5 ha comportato una riduzione del 30% dell'esposizione al metabolita attivo.

#### *Inibitori di trasporto (lopinavir/ritonavir)*

In presenza di 400/100 mg lopinavir/ritonavir- un forte inibitore di OATP (OATP1B1 e OATP1B3) e di P-gp – due volte al giorno, l'esposizione a selexipag è aumentata di circa 2 volte, mentre l'esposizione al metabolita attivo di selexipag è rimasta invariata. Considerando che la maggior parte degli effetti farmacologici è dovuta al metabolita attivo, questo effetto non risulta clinicamente rilevante.

#### Effetto di selexipag su altri medicinali

A concentrazioni clinicamente rilevanti selexipag e il suo metabolita attivo non inibiscono né inducono gli enzimi del citocromo P450 e il trasporto di proteine.

#### *Anticoagulanti e inibitori dell'aggregazione piastrinica*

Selexipag è un inibitore dell'aggregazione piastrinica *in vitro*. Nello studio di Fase 3 controllato con placebo in pazienti affetti da IAP, non è stato rilevato alcun aumento rispetto al placebo del rischio di sanguinamento in concomitanza con l'assunzione di selexipag, anche quando selexipag è stato somministrato assieme ad anticoagulanti (come eparina, anticoagulanti cumarinici) o inibitori dell'aggregazione piastrinica. In uno studio su soggetti sani, selexipag (400 microgrammi due volte al giorno) non ha alterato l'esposizione all'S-warfarin (substrato di CYP2C9) o all'R-warfarin (substrato di CYP3A4) dopo una singola dose di warfarin da 20 mg. Selexipag non ha influenzato l'effetto farmacodinamico del warfarin sul rapporto internazionale normalizzato (INR, *international normalised ratio*).

#### *Midazolam*

Allo stato stazionario (steady state), dopo titolazione fino a 1.600 microgrammi di selexipag due volte al giorno, non sono state osservate variazioni clinicamente rilevanti nell'esposizione a midazolam, un substrato sensibile epatico e intestinale di CYP3A4, o del suo metabolita, l'1-idrossimidazolam. La somministrazione concomitante di selexipag con i substrati di CYP3A4 non richiede aggiustamenti di dose.

#### *Contraccettivi ormonali*

Non sono stati condotti studi specifici sull'interazione con contraccettivi ormonali. Dal momento che selexipag non ha influenzato l'esposizione al midazolam e al R-warfarin, substrati di CYP3A4, o al S-warfarin, substrato di CYP2C9, non ci si attende una riduzione dell'efficacia dei contraccettivi ormonali.

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono praticare una contraccezione efficace mentre assumono selexipag.

### Gravidanza

Non sono disponibili dati sull'uso di selexipag in gravidanza. Studi su animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti per quanto riguarda la tossicità riproduttiva. Selexipag e il suo principale metabolita hanno mostrato *in vitro* di legarsi ai recettori della prostaciclina (IP) delle specie animali utilizzate nei test di tossicità riproduttiva con una potenza da 20 a 80 volte inferiore rispetto al

recettore umano. Pertanto, i margini di sicurezza relativi ai potenziali effetti mediati dal recettore IP sono di conseguenza più bassi rispetto agli effetti non correlati al recettore IP (vedere paragrafo 5.3).

Uptravi non è raccomandato in gravidanza e nelle donne in età fertile che non utilizzino metodi di contraccezione.

#### Allattamento

Non è noto se selexipag o i suoi metaboliti vengano escreti nel latte materno umano. Nei ratti, selexipag e i suoi metaboliti sono escreti nel latte (vedere paragrafo 5.3). Non si può escludere un rischio per il bambino allattato con latte materno. Uptravi non deve essere assunto durante l'allattamento con latte materno.

#### Fertilità

Non vi sono dati clinici disponibili. Negli studi sui ratti, la somministrazione di selexipag a dosi elevate ha provocato disturbi transitori al ciclo estrale che non hanno influenzato la fertilità (vedere paragrafo 5.3). Non è nota la rilevanza di questo effetto nell'uomo.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Uptravi ha una lieve influenza sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Lo stato clinico del paziente e il profilo delle reazioni avverse di selexipag (come cefalea o ipotensione) devono essere tenuti in considerazione nella valutazione della capacità di guidare veicoli e l'uso di macchinari da parte del paziente.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

##### Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comunemente riportate sono cefalea, diarrea, nausea e vomito, dolore alla mandibola, mialgia, dolore alle estremità, artralgia e rossore. Queste reazioni sono più frequenti durante la fase di titolazione. La maggior parte di queste reazioni è di lieve o moderata intensità.

##### Tabella delle reazioni avverse

La sicurezza di selexipag è stata valutata in uno studio a lungo termine di Fase 3 controllato con placebo condotto su 1.156 pazienti affetti da IAP sintomatica. La durata media del trattamento è stata di 76,4 settimane (mediana 70,7 settimane) per i pazienti nel gruppo selexipag, mentre di 71,2 settimane (mediana 63,7 settimane) per i pazienti nel gruppo placebo. L'esposizione a selexipag è stata al massimo di 4,2 anni.

Le reazioni avverse raccolte dal principale studio clinico sono indicate nella tabella sottostante. All'interno di ogni gruppo di frequenza, gli effetti indesiderati sono presentati in ordine di gravità decrescente.

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b><u>Molto comune</u> (<math>\geq 1/10</math>)</b>	<b><u>Comune</u> (da <math>\geq 1/100</math> a <math>&lt; 1/10</math>)</b>	<b><u>Non comune</u> (da <math>\geq 1/1.000</math> a <math>&lt; 1/100</math>)</b>
Patologie del sistema emolinfopoietico		Anemia Diminuzione dei livelli di emoglobina	
Patologie endocrine		Ipertiroidismo Diminuzione dei livelli dell'ormone stimolante la tiroide TSH (vedere	



		paragrafo 4.4)	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Diminuzione dell'appetito Calo ponderale	
Patologie del sistema nervoso	Cefalea*		
Patologie cardiache			Tachicardia sinusale (vedere paragrafo 4.4)
Patologie vascolari	Rossore*	Ipotensione (vedere paragrafo 4.4).	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Nasofaringite (di origine non infettiva)	Congestione nasale	
Patologie gastrointestinali	Diarrea* Vomito* Nausea*	Dolore addominale	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Eruzioni cutanee Orticaria Eritema	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Dolore alla mandibola* Mialgia* Artralgia* Dolore alle estremità*		
Patologie sistemiche e condizioni relative al sito di somministrazione		Dolore	

\* Vedere paragrafo "Descrizione di reazioni avverse selezionate".

#### Descrizione di reazioni avverse selezionate

##### *Effetti farmacologici associati alla fase di titolazione e al trattamento di mantenimento*

Reazioni avverse associate al meccanismo d'azione di selexipag sono state osservate frequentemente, in particolare durante la fase di titolazione alla dose personalizzata e sono indicate nella tabella seguente:

Reazioni avverse simili a quelle associate alla prostaciclina	Titolazione		Mantenimento	
	Selexipag	Placebo	Selexipag	Placebo
Cefalea	64%	28%	40%	20%
Diarrea	36%	12%	30%	13%
Nausea	29%	13%	20%	10%
Dolore alla mandibola	26%	4%	21%	4%
Mialgia	15%	5%	9%	3%
Dolore alle estremità	14%	5%	13%	6%
Vomito	14%	4%	8%	6%
Rossore	11%	4%	10%	3%
Artralgia	7%	5%	9%	5%

Questi effetti sono generalmente transitori e gestibili con un trattamento sintomatico. Il 7,5% dei pazienti in cura con selexipag ha interrotto il trattamento a causa di queste reazioni avverse. La percentuale approssimativa di reazioni avverse gravi è stata pari al 2,3% nel gruppo selexipag e allo 0,5% nel gruppo placebo. Nella pratica clinica, sono stati osservati eventi avversi gastrointestinali che hanno risposto a trattamenti antidiarroici, antiemetici e antinausea e/o a medicinali per disturbi della

funzionalità gastro-intestinale. Gli eventi associati a dolore sono stati di frequente trattati con analgesici (come il paracetamolo).

#### *Diminuzione dei livelli di emoglobina*

In uno studio di Fase 3 controllato con placebo in pazienti affetti da IAP, sono stati osservati cambiamenti assoluti medi del valore di emoglobina alle visite periodiche rispetto al basale con un range da -0,34 a -0,02 g/dl nel gruppo selexipag rispetto al range da -0,05 a 0,25 g/dl nel gruppo placebo. Una riduzione, rispetto al basale, della concentrazione dell'emoglobina ad un valore inferiore a 10 g/dl è stata riportata nell'8,6% dei pazienti trattati con selexipag e nel 5,0% dei pazienti trattati con placebo.

#### *Test di funzionalità tiroidea*

In uno studio di Fase 3 controllato con placebo in pazienti affetti da IAP, ipertiroidismo è stato riportato nell'1,6% dei pazienti nel gruppo selexipag rispetto a nessun caso nei pazienti nel gruppo placebo (vedere paragrafo 4.4). Una riduzione della concentrazione mediana dell'ormone stimolante la tiroide (fino a -0,3 MU/l da una mediana al basale di 2,5 MU/l) è stata osservata nella maggior parte delle visite nel gruppo selexipag. Nel gruppo placebo sono risultati evidenti solo leggeri cambiamenti dei valori mediani. Non vi sono stati cambiamenti nei valori medi di triiodoritonina o tiroxina in entrambi i gruppi.

#### *Aumento della frequenza cardiaca*

Nello studio di Fase 3 controllato con placebo in pazienti affetti da IAP, è stato osservato un aumento temporaneo della frequenza cardiaca media di 3-4 battiti al minuto a 2-4 ore dopo la somministrazione della dose. Esami ecocardiografici hanno mostrato una tachicardia sinusale nell'11,3% dei pazienti nel gruppo selexipag rispetto all'8,8% dei pazienti nel gruppo placebo (vedere anche paragrafi 4.4 e 5.1).

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

## **4.9 Sovradosaggio**

Sono stati riportati casi isolati di sovradosaggio fino a 3.200 microgrammi. L'unica conseguenza riportata è stata l'insorgenza di nausea lieve e temporanea. In caso di sovradosaggio, si devono adottare misure di supporto secondo quanto necessario. E' improbabile che la dialisi sia efficace a causa del forte legame di selexipag e del suo metabolita attivo alle proteine.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Agenti antitrombotici, inibitori dell'aggregazione piastrinica, esclusa l'eparina, codice ATC: B01AC27

#### Meccanismo d'azione

Selexipag è un agonista selettivo del recettore IP diverso dalla prostaciclina e dai suoi analoghi. Selexipag è idrolizzato dalla carbossilesterasi con produzione del suo metabolita attivo che è circa 37 volte più potente di selexipag. Selexipag e il metabolita attivo sono agonisti del recettore IP ad alta affinità con un'elevata selettività per il recettore IP rispetto ai recettori prostanoidei (EP<sub>1</sub>-EP<sub>4</sub>, DP, FP e TP). La selettività per EP<sub>1</sub>, EP<sub>3</sub>, FP e TP è importante perché questi sono recettori contrattili ben descritti nell'apparato gastro-intestinale e nei vasi sanguigni. La selettività per EP<sub>2</sub>, EP<sub>4</sub>, e DP<sub>1</sub> è importante perché questi recettori mediano gli effetti immunodepressivi.

La stimolazione del recettore IP da parte di selexipag e del suo metabolita attivo porta ad effetti vasodilatatori, anti-proliferativi e anti-fibrotici. Selexipag previene il rimodellamento cardiaco e polmonare in un modello di ratto con IAP e provoca una diminuzione proporzionale della pressione polmonare e periferica, indicando che la vasodilatazione periferica riflette l'efficacia farmacodinamica a livello polmonare. Selexipag non provoca né una desensibilizzazione del recettore IP *in vitro* né la tachifilassi in un modello di ratto.

### Effetti farmacodinamici

#### *Elettrofisiologia cardiaca*

In uno studio specifico sul QT su soggetti sani, dosi ripetute di 800 e 1.600 microgrammi di selexipag due volte al giorno non hanno mostrato alcun effetto sulla ripolarizzazione cardiaca (intervallo QT<sub>c</sub>) o sulla conduzione (intervalli PR e QRS) e hanno lievemente accelerato la frequenza cardiaca (l'aumento corretto per il placebo e aggiustato rispetto al valore basale ha raggiunto i 6-7 battiti al minuto a 1,5-3 ore dalla dose di 800 microgrammi di selexipag e i 9-10 battiti al minuto agli stessi intervalli temporali dopo una dose di 1.600 microgrammi di selexipag).

#### *Fattori di coagulazione*

Negli studi di Fase 1 e 2 è stata osservata una leggera diminuzione dei livelli plasmatici del fattore di von Willebrand (vWF) con selexipag; i valori vWF sono rimasti superiori al limite inferiore della norma.

#### *Emodinamica polmonare*

Uno studio clinico di Fase 2, in doppio cieco, controllato con placebo ha determinato le variabili emodinamiche dopo 17 settimane di trattamento in pazienti con IAP di classe funzionale WHO II-III che ricevevano in concomitanza ERA e/o inibitori della PDE-5. I pazienti, la cui dose di selexipag è stata titolata fino alla dose personalizzata tollerata (200 microgrammi due volte al giorno con incrementi fino a 800 microgrammi due volte al giorno; N = 33), hanno raggiunto una riduzione media statisticamente significativa nelle resistenze vascolari del 30,3% (95% intervallo di confidenza [CI]: -44,7%, -12,2%; p = 0,0045) e un aumento dell'indice cardiaco (effetto medio del trattamento) di 0,48 l/min/m<sup>2</sup> (95% CI: 0,13, 0,83) rispetto al placebo (N = 10).

### Efficacia e sicurezza clinica

#### *Efficacia nei pazienti affetti da IAP*

L'effetto di selexipag sulla progressione della IAP è stato dimostrato in uno studio di Fase 3 multicentrico, a lungo termine (durata massima dell'esposizione di circa 4,2 anni), in doppio cieco, controllato con placebo, a gruppi paralleli, basato su eventi, condotto su 1.156 pazienti con IAP sintomatica (classe funzionale WHO I-IV). I pazienti sono stati randomizzati al trattamento con placebo (N = 582) o con selexipag (N = 574) due volte al giorno. La dose è stata aumentata a intervalli settimanali, con incrementi di 200 microgrammi due volte al giorno, fino a stabilire la dose di mantenimento personalizzata (200-1.600 microgrammi due volte al giorno).

L'endpoint primario dello studio era il tempo alla comparsa entro la fine del trattamento del primo evento di morbilità o mortalità, definito come un composito di morte (per tutte le cause), o ospedalizzazione per IAP, o progressione della IAP con conseguente necessità di trapianto polmonare o settostomia atriale con palloncino, o inizio di una terapia parenterale a base di prostanoidi o di un'ossigenoterapia cronica, o altri eventi legati alla progressione della malattia confermata da una diminuzione rispetto al basale ( $\geq 15\%$ ) della distanza percorsa in 6 minuti (6MWD, *6-minute walk distance*) e un peggioramento della classe funzionale WHO (per i pazienti in WHO FC II o III al basale) o confermata da una diminuzione della 6MWD rispetto al basale ( $\geq 15\%$ ) e la necessità di una terapia aggiuntiva specifica per la IAP (per i pazienti in WHO FC III o IV al basale).

Tutti gli eventi sono stati confermati da una comitato indipendente di valutazione in cieco rispetto ai gruppi di trattamento.

L'età media era di 48,1 anni (range da da 18 a 80 anni), con la maggior parte dei soggetti di origine caucasica (65,0%) e sesso femminile (79,8%). Il 17,9% dei pazienti era di età  $\geq 65$  anni e l'1,1%  $\geq 75$  anni. Circa l'1%, il 46%, il 53% e l'1% dei pazienti erano rispettivamente in classe funzionale WHO I, II, III e IV al basale.

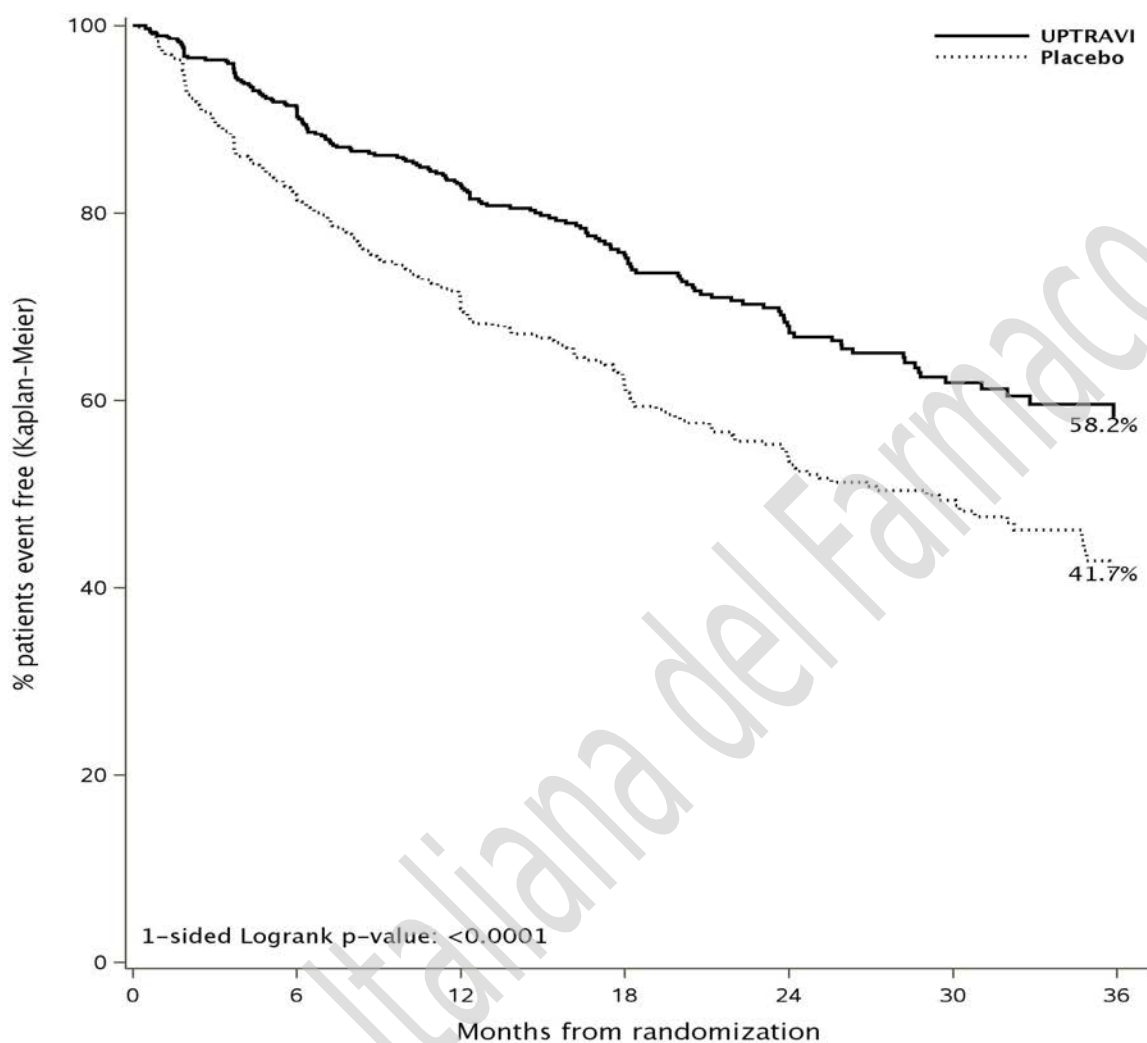
Nella popolazione in studio la IAP idiopatica o ereditaria è stata l'eziologia più comune (58%), seguita da IAP associata a malattie del tessuto connettivo (29%), IAP associata a cardiopatie congenite semplici corrette (10%), e IAP associata ad altre eziologie (farmaci e tossine [2%] e HIV [1%]).

All'inizio dello studio, la maggior parte dei pazienti arruolati (80%) era sottoposta a un trattamento con una dose stabile di una terapia specifica per la IAP, quali un ERA (15%) o un inibitore della PDE-5 (32%) oppure una terapia di combinazione con ERA e inibitore della PDE-5 (33%).

La durata totale mediana del trattamento in doppio cieco è stata di 63,7 settimane per il gruppo placebo e 70,7 settimane per il gruppo selexipag. Il 23% dei pazienti trattati con selexipag ha raggiunto dosi di mantenimento tra i 200 e i 400 microgrammi, il 31% ha raggiunto dosi fra i 600 e i 1.000 microgrammi e il 43% ha raggiunto dosi tra 1.200 e 1.600 microgrammi.

Il trattamento con selexipag da 200 a 1.600 microgrammi due volte al giorno ha portato a una riduzione, rispetto al placebo, del 40% (hazard ratio [HR] 0,60; 99% IC: 0,46, 0,78; p-value log-rank a una coda  $< 0,0001$ ) dell'insorgenza di eventi di morbilità e mortalità rilevati fino a 7 giorni dopo l'ultima dose del trattamento (Figura 1). L'effetto benefico di selexipag è stato principalmente determinato da una riduzione dell'ospedalizzazione per la IAP e da una riduzione di altri eventi di progressione della malattia (Tabella 1).

**Figura 1** Stime di Kaplan-Meier del primo evento di morbilità-mortalità



<b>UPTRAVI patients:</b>	at risk	574	455	361	246	171	101	40
<b>Placebo patients:</b>	at risk	582	433	347	220	149	88	28

**Tabella 1** Riassunto dei risultati

Endpoint e statistiche	Pazienti con un evento		Trattamenti a confronto: selexipag vs placebo			
	Placebo (N=582)	Selexipag (N=574)	Riduzione del rischio assoluto	Riduzione del rischio relativo (99% IC)	HR (99% IC)	Valore p
<b>Evento di morbilità-mortalità<sup>a</sup></b>	58,2%	41,7%	16,5%	40% (22%; 54%)	0,60 (0,46; 0,78)	< 0,0001
<b>Ospedalizzazione dovuta alla IAP<sup>b</sup> n (%)</b>	109 (18,7%)	78 (13,6%)	5,1%	33% (2%; 54%)	0,67 (0,46; 0,98)	0,04

<b>Progressione della malattia<sup>b</sup> n (%)</b>	100 (17,2%)	38 (6,6%)	10,6%	64% (41%; 78%)	0,36 (0,22; 0,59)	< 0,0001
<b>Inizio prostanoidi e.v./s.c. o ossigeno terapia<sup>b,c</sup> n (%)</b>	15 (2,6%)	11 (1,9%)	0,7%	32% (-90%; 76%)	0,68 (0,24; 1,90)	0,53
<b>Decesso fino a EOT + 7 giorni<sup>d</sup> n (%)</b>	37 (6,4%)	46 (8,0%)	-1,7%	-17% (-107% ; 34%)	1,17 (0,66; 2,07)	0,77
<b>Decesso fino alla chiusura dello studio<sup>d</sup> n (%)</b>	105 (18,0%)	100 (17,4%)	0,6%	3% (-39%; 32%)	0,97 (0,68; 1,39)	0,42

IC = intervallo di confidenza; EOT = fine del trattamento; HR = Hazard ratio; e.v. = endovenoso; IAP = ipertensione arteriosa polmonare; s.c. = sottocute.

- (a) % di pazienti con un evento a 36 mesi =  $100 \times (1 - \text{stima di Kaplan Meier})$ ; hazard ratio stimato utilizzando il modello a rischi proporzionali di Cox; p-value log-rank a una coda non stratificato
- (b) % di pazienti con un evento facente parte dell'endpoint primario fino EOT + 7 giorni; hazard ratio stimato utilizzando il metodo Aalen Johansen, p-value a due code secondo il test di Gray
- (c) Comprende la "necessità di trapianto polmonare o settostomia atriale" (1 paziente nel braccio con selexipag e 2 in quello con placebo)
- (d) % di pazienti con un evento fino EOT + 7 giorni o fino alla chiusura dello studio; hazard ratio stimato utilizzando il modello a rischi proporzionali di Cox; p-value log rank a una coda non stratificato

L'aumento del numero di decessi, riscontrato fino alla fine del trattamento + 7 giorni ma non osservato alla chiusura dello studio, è stato ulteriormente valutato attraverso modelli matematici che hanno dimostrato che lo sbilanciamento dei decessi è consistente con l'ipotesi di un effetto neutrale sulla mortalità per IAP e la riduzione degli eventi non fatali.

L'effetto di selexipag rispetto al placebo sull'endpoint primario è stato coerente per le dosi di mantenimento personalizzate, come mostrato dall'hazard ratio per le tre categorie predefinite (0,60 per 200-400 microgrammi due volte al giorno, 0,53 per 600-1.000 microgrammi due volte al giorno e 0,64 per 1.200-1.600 microgrammi due volte al giorno), che è risultato in linea con l'effetto globale del trattamento (0,60).

L'efficacia di selexipag sull'endpoint primario è stata coerente per tutti i sottogruppi di età, razza, eziologia, regione geografica, classe funzionale WHO e come monoterapia o terapia di combinazione con un ERA o un inibitore di PDE-5 oppure in triplice combinazione con un ERA e un inibitore di PDE-5.

Il tempo trascorso fino al decesso o all'ospedalizzazione correlati alla IAP è stato valutato come endpoint secondario. Il rischio di un evento per questo endpoint è stato ridotto del 30% nei pazienti sottoposti a terapia con selexipag rispetto a quelli nel gruppo placebo (HR 0,70, 99% CI: 0,50, 0,98; test ranghi logaritmici a una coda  $p = 0,0031$ ). La percentuale di pazienti con un evento al mese 36 è stata del 28,9% e del 41,3% rispettivamente nel gruppo selexipag e in quello placebo, con una riduzione assoluta del rischio del 12,4%.

Il numero di pazienti che hanno sperimentato come primo evento decesso o ospedalizzazione riconducibile alla IAP fino alla fine del trattamento è stato di 102 (17,8%) nel gruppo selexipag e di 137 (23,5%) nel gruppo placebo. Il decesso dovuto alla IAP come componente dell'endpoint è stato osservato in 16 (2,8%) pazienti trattati con selexipag e in 14 (2,4%) trattati con placebo. L'ospedalizzazione per la IAP è stata osservata in 86 (15,0%) pazienti nel gruppo selexipag e in 123 (21,1%) pazienti nel gruppo placebo. Selexipag ha ridotto il rischio di ospedalizzazione per IAP come primo evento rispetto al placebo (HR 0,67, 99% CI: 0,46, 0,98; p-value log-rank a una coda = 0,04).

Il numero totale di decessi per qualsiasi causa fino alla chiusura dello studio è stato pari a 100 (17,4%) per il gruppo selexipag e a 105 (18,0%) per il gruppo placebo (HR 0,97, 99% CI: 0,68; 1,39). Il numero di decessi dovuti a IAP fino alla chiusura dello studio è stato pari a 70 (12,2%) per il gruppo selexipag e a 83 (14,3%) per il gruppo placebo.

#### *Endpoints relativi alla sintomatologia*

La capacità di esercizio è stata valutata come endpoint secondario. La 6MWD mediana al basale era di 376 m (range: 90–482 m) e 369 m (range: 50–515 m) rispettivamente nei pazienti del gruppo selexipag e in quelli del gruppo placebo. Alla settimana 26, il trattamento con selexipag ha portato a un effetto mediano corretto con placebo sulla 6MWD misurata a valle del trattamento (cioè circa 12 h dopo la dose) di 12 m (99% IC: 1, 24 m; p-value a una coda = 0,0027). Nei pazienti senza terapia concomitante specifica per la IAP, l'effetto del trattamento corretto con placebo misurato a valle del trattamento è stato di 34 m (99% IC: 10, 63 m).

In un sottogruppo di pazienti nello studio GRIPHON la qualità della vita è stata valutata utilizzando il questionario CAMPHOR (Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review). Non vi è stato alcun effetto significativo del trattamento dall'inizio dello studio alla 26<sup>a</sup> settimana.

#### Popolazione pediatrica

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Upravi in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

La farmacocinetica di selexipag e del suo metabolita attivo è stata studiata principalmente in soggetti sani. La farmacocinetica di selexipag e del suo metabolita attivo, sia dopo una dose singola sia dopo una dose multipla, è stata proporzionale alla dose assunta fino a una dose singola di 800 microgrammi e a dosi multiple fino a 1.800 microgrammi due volte al giorno. Dopo una somministrazione di dosi multiple, la condizione di stato stazionario (steady state) di selexipag e del suo metabolita attivo è stata raggiunta entro 3 giorni. Dopo la somministrazione di dosi multiple non è stato registrato alcun accumulo plasmatico, né del composto precursore né del metabolita attivo.

In soggetti sani, la variabilità intersoggettiva dell'esposizione (area sotto la curva lungo un intervallo di dosaggio) allo stato stazionario è stata del 43% per selexipag e del 39% per il metabolita attivo. La variazione intrasoggettiva dell'esposizione è stata del 24% per selexipag e del 19% per il metabolita attivo.

L'esposizione a selexipag e al suo metabolita attivo allo stato stazionario nei pazienti affetti da IAP e nei pazienti sani è stata simile. La farmacocinetica di selexipag e del metabolita attivo nei pazienti affetti da IAP non è stata influenzata dalla severità della malattia e non è cambiata nel tempo.

#### Assorbimento

Selexipag viene assorbito rapidamente e viene idrolizzato nel suo metabolita attivo dalla carbossilesterasi.

Le concentrazioni plasmatiche massime osservate di selexipag e del suo metabolita attivo dopo la somministrazione orale si raggiungono rispettivamente entro 1-3 h e 3-4 h.

La biodisponibilità assoluta di selexipag nell'uomo è pari a circa il 49%. Questo è molto probabilmente dovuto all'effetto di primo passaggio di selexipag in quanto le concentrazioni plasmatiche del metabolita attivo sono simili dopo la somministrazione della stessa dose per via orale o intravenosa.

In presenza di cibo, l'esposizione a selexipag dopo una singola dose di 400 microgrammi è aumentata del 10% nei soggetti di origine caucasica ed è diminuita del 15% nei soggetti giapponesi, mentre

l'esposizione al metabolita attivo è diminuita del 27% (soggetti caucasici) e del 12% (soggetti giapponesi). Più soggetti hanno riportato eventi avversi dopo la somministrazione a stomaco vuoto rispetto che a stomaco pieno.

### Distribuzione

Selexipag e il suo metabolita attivo sono per la maggior parte legati alle proteine plasmatiche (circa il 99% in totale e nella stessa misura all'albumina e alla glicoproteina alfa 1 acida). Il volume di distribuzione di selexipag allo stato stazionario è di 11,7 L.

### Biotrasformazione

Selexipag è idrolizzato al suo metabolita attivo nel fegato e nell'intestino dalla carbossilesterasi. Il metabolismo ossidativo, catalizzato principalmente dal CYP2C8 e in minor misura dal CYP3A4, porta alla formazione dei prodotti idrossilati e dealchilati. L'UGT1A3 e l'UGT2B7 sono coinvolti nella glucuronidazione del metabolita attivo. Fatta eccezione per il metabolita attivo, nessuno dei metaboliti circolanti nel plasma umano supera il 3% del totale dei composti metabolici farmaco-correlati. Sia nei soggetti sani che nei pazienti affetti da IAP, dopo somministrazione orale, l'esposizione al metabolita attivo allo stato stazionario è di circa 3-4 volte superiore rispetto al composto precursore.

### Eliminazione

L'eliminazione di selexipag avviene prevalentemente tramite il metabolismo con un'emivita terminale media di 0,8-2,5 ore. Il metabolita attivo ha un'emivita di 6,2-13,5 ore. La clearance corporea totale di selexipag è di 17,9 L/h. L'escrezione nei soggetti sani è risultata completa 5 giorni dopo la somministrazione e si è verificata principalmente attraverso le feci (per un 93% della dose somministrata) rispetto al 12% escreto nelle urine.

### Popolazioni speciali

Non è stato osservato alcun effetto clinicamente rilevante, in base a età, sesso o peso corporeo, sulla farmacocinetica di selexipag e del suo metabolita attivo in soggetti sani o in pazienti affetti da IAP.

### Compromissione renale

Nei soggetti con compromissione renale severa ( $eGFR < 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ) è stato osservato un aumento da 1,4 a di 1,7 volte nell'esposizione (concentrazione plasmatica massima e area sotto la curva della concentrazione plasmatica nel tempo) a selexipag e al suo metabolita attivo.

### Compromissione epatica

Rispetto ai pazienti sani, l'esposizione a selexipag è aumentata di 2 e 4 volte rispettivamente nei soggetti con compromissione epatica lieve (Classe A Child-Pugh) o moderata (Classe B Child-Pugh). L'esposizione al metabolita attivo è rimasta pressoché invariata nei soggetti con compromissione epatica lieve ed è raddoppiata nei soggetti con compromissione epatica moderata. Solo due soggetti con compromissione epatica severa (Classe C Child-Pugh) sono stati sottoposti a una terapia con selexipag. L'esposizione a selexipag e al suo metabolita attivo in questi due soggetti è stata simile a quella dei soggetti con compromissione epatica moderata (Classe B Child-Pugh).

In base ai modelli e alle simulazioni provenienti da uno studio su soggetti con compromissione epatica, l'esposizione a selexipag allo stato stazionario in soggetti con compromissione epatica moderata (Classe B Child-Pugh) dopo un regime di somministrazione della dose di una volta al giorno dovrebbe essere circa 2 volte superiore rispetto a quella nei soggetti sani durante un regime di somministrazione della dose di due volte al giorno. L'esposizione al metabolita attivo allo stato stazionario in questi pazienti durante un regime di somministrazione di una volta al giorno dovrebbe essere simile a quella in soggetti sani durante un regime di somministrazione di due volte al giorno. I soggetti con compromissione epatica severa (Classe C Child-Pugh) hanno mostrato un'esposizione



prevista, allo stato stazionario, identica a quella dei soggetti con compromissione epatica moderata durante un regime di una sola somministrazione al giorno.

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

In studi di tossicità a dosi ripetute condotti su roditori, una decisa diminuzione della pressione sanguigna derivante da una eccessiva attività farmacologica ha generato segni clinici transitori e una riduzione del consumo di alimenti nonché una riduzione dell'accrescimento corporeo. In cani adulti e giovani, intestino e ossa / midollo osseo sono stati identificati come gli organi bersaglio principali dopo il trattamento con selexipag. Nei cani giovani è stato osservato un ritardo nella chiusura della cartilagine di accrescimento femorale e/o tibiale. Non è stato stabilito un livello NOAEL (No Observed Adverse Effect Level). Nei cani giovani è stata sporadicamente osservata una intussuscezione dovuta a effetti correlati alla prostaciclina sulla motilità intestinale. I margini di sicurezza adattati in base alla potenza del metabolita attivo sul recettore IP sono stati 2 volte superiori (in base all'esposizione totale) rispetto all'esposizione terapeutica umana. Questi risultati non sono verificati negli studi di tossicità sui topi o sui ratti. A causa della sensibilità specie-specifica del cane a sviluppare intussuscezione, questo risultato non è considerato rilevante per l'uomo adulto.

Una maggiore ossificazione del tessuto osseo e relativi cambiamenti nel midollo osseo rilevati negli studi sui cani sono considerati una conseguenza dell'attivazione dei recettori EP<sub>4</sub> nei cani. Poiché i recettori umani EP<sub>4</sub> non sono attivati da selexipag o dal suo metabolita attivo, questo effetto è specie-specifico e, pertanto, non è rilevante per l'uomo.

In base all'evidenza totale degli studi di genotossicità condotti, selexipag e il suo metabolita attivo non risultano genotossici.

Negli studi di cancerogenicità della durata di due anni, selexipag ha provocato un aumento dell'incidenza di adenomi tiroidei nei topi e di adenomi a cellule di Leydig nei ratti. I meccanismi sono specifici dei roditori. La tortuosità delle arteriole della retina è stata notata dopo 2 anni di trattamento solo nei ratti. Meccanicamente, l'effetto è ritenuto indotto dalla prolungata vasodilatazione e dalle successive modifiche dell'emodinamica oculare. Ulteriori risultati istopatologici di selexipag sono stati osservati soltanto a esposizioni sufficientemente superiori a quella massima nell'uomo indicando una limitata rilevanza per l'uomo.

In uno studio sulla fertilità realizzato nei ratti, un prolungamento dei cicli estrali, che ha determinato un aumento dei giorni prima della copulazione, è stato osservato a esposizioni 173 volte superiori a quelle terapeutiche (in base alle esposizioni totali), con il NOEL (No-observed-effect-level) di 30 volte superiore alle esposizioni terapeutiche. Per il resto, i parametri relativi alla fertilità non sono stati influenzati.

Selexipag non è risultato teratogenico in ratti e conigli (margini di esposizione superiori all'esposizione terapeutica di 13 volte per selexipag e di 43 volte per il metabolita attivo all'esposizione terapeutica, in base all'esposizione totale). I margini di sicurezza per i potenziali effetti sulla riproduzione mediati dal recettore IP sono stati di 20 per la fertilità e di 5 e 1 (in base all'esposizione della frazione libera di selexipag) per lo sviluppo embrio-fetale nei ratti e conigli rispettivamente, quando adattati per le differenze nella potenza recettoriale. Nello studio di sviluppo pre- e post-natale nel ratto, selexipag non ha indotto alcun effetto sulla funzione gestazionale e riproduttiva della progenie.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

#### Nucleo della compressa

Mannitolo (E421),  
amido di mais,

idrossipropilcellulosa a bassa sostituzione,  
idrossipropilcellulosa,  
magnesio stearato.

#### Rivestimento

*Uptravi 200 microgrammi compresse rivestite con film:*

Ipromellosa,  
glicole propilenico,  
biossido di titanio (E171),  
ossido di ferro giallo (E172),  
cera di carnauba.

*Uptravi 400 microgrammi compresse rivestite con film:*

Ipromellosa,  
glicole propilenico,  
biossido di titanio (E171),  
ossido di ferro rosso (E172),  
cera di carnauba.

*Uptravi 600 microgrammi compresse rivestite con film:*

Ipromellosa,  
glicole propilenico,  
biossido di titanio (E171),  
ossido di ferro rosso (E172),  
ossido di ferro nero (E172),  
cera di carnauba.

*Uptravi 800 microgrammi compresse rivestite con film:*

Ipromellosa,  
glicole propilenico,  
biossido di titanio (E171),  
ossido di ferro giallo (E172),  
ossido di ferro nero (E172),  
cera di carnauba.

*Uptravi 1.000 microgrammi compresse rivestite con film:*

Ipromellosa,  
glicole propilenico,  
biossido di titanio (E171),  
ossido di ferro rosso (E172),  
ossido di ferro giallo (E172),  
cera di carnauba.

*Uptravi 1.200 microgrammi compresse rivestite con film:*

Ipromellosa,  
glicole propilenico,  
biossido di titanio (E171),  
ossido di ferro nero (E172),  
ossido di ferro rosso (E172),  
cera di carnauba.

*Uptravi 1.400 microgrammi compresse rivestite con film:*

Ipromellosa  
Glicole propilenico,  
biossido di titanio (E171),  
ossido di ferro giallo (E172),  
cera di carnauba.

*Uptravi 1.600 microgrammi compresse rivestite con film:*

Ipromellosa,  
glicole propilenico,  
biossido di titanio (E171),  
ossido di ferro nero (E172),  
ossido di ferro rosso (E172),  
ossido di ferro giallo (E172),  
cera di carnauba.

## **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

## **6.3 Periodo di validità**

3 anni

## **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister in poliammide / alluminio / HDPE / PE con un agente essiccante incorporato / blister HDPE sigillato con una pellicola di alluminio.

### Uptravi 200 microgrammi compresse rivestite con film

Confezioni contenenti 10, 60 o 140 (confezione per la titolazione) compresse rivestite con film.

### Uptravi 400 microgrammi, 600 microgrammi, 800 microgrammi, 1.000 microgrammi, 1.200 microgrammi, 1.400 microgrammi, e 1.600 microgrammi compresse rivestite con film

Confezioni da 60 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Actelion Registration Ltd  
Chiswick Tower 13<sup>th</sup> Floor  
389 Chiswick High Road  
London W4 4AL  
Regno Unito

## **8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/15/1083/001  
EU/1/15/1083/002  
EU/1/15/1083/003  
EU/1/15/1083/004  
EU/1/15/1083/005  
EU/1/15/1083/006  
EU/1/15/1083/007  
EU/1/15/1083/008  
EU/1/15/1083/009  
EU/1/15/1083/010

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 12 maggio 2016

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali <http://www.ema.europa.eu>.

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

## **A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**

### Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Actelion Manufacturing GmbH  
Emil-Barell-Strasse 7  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Germania

Actelion Pharmaceuticals Belgium NV  
Bedrijvenlaan 1  
2800 Mechelen  
Belgio

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere Allegato I: Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, paragrafo 4.2).

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

### **• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione Europea (elenco EURD) di cui all'Articolo 107c, par. 7 della direttiva 2001/83/CE e aggiornamenti successivi pubblicato sul sito web dei medicinali europei.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo Rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza per questo medicinale entro i 6 mesi successivi all'autorizzazione.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

### **• Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia Europea per i Medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o per effetto del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Prima della commercializzazione di Upravi in ciascun Stato Membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve concordare con l'Autorità Nazionale Competente il contenuto ed il formato del Sistema Controllato di Accesso al farmaco.

Il Sistema Controllato di Accesso al farmaco ha lo scopo di facilitare l'identificazione dei prescrittori, al fine di garantire loro le adeguate informazioni relative a l'uso sicuro ed efficace di Upravi, e di fornire gli strumenti di minimizzazione del rischio, soprattutto per quanto concerne il potenziale rischio di errore terapeutico. Il Sistema Controllato di Accesso deve includere tre principi fondamentali che saranno recepiti all'interno del sistema di ogni Stato Membro. Questi sono:

- Creazione ed aggiornamento di una lista con tutti i prescrittori di Upravi;
- Distribuzione dei kit a tutti i prescrittori individuati al fine di minimizzare soprattutto il potenziale rischio di errore terapeutico;
- Controllo della ricezione dei kit da parte dei prescrittori.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve assicurare che, in ogni Stato Membro, dove Upravi è commercializzato, tutti gli operatori sanitari che intendano prescrivere e/o dispensare Upravi siano provvisti del Kit di Prescrizione che contenga il seguente materiale:

- Il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di Upravi;
- Lettera di presentazione agli operatori sanitari;
- Guida alla titolazione per gli operatori sanitari su una tessera plastificata formato A4;
- Guida alla titolazione per il paziente;
- Foglio illustrativo per il paziente.

La lettera di presentazione agli operatori sanitari deve evidenziare che lo scopo del materiale informativo è di ridurre il rischio di errore terapeutico dovuto alla disponibilità di molteplici compresse e dosi diverse, e deve fornire una lista dei contenuti del Kit di Prescrizione.

La guida all'aumento graduale della dose (titolazione) per gli operatori sanitari su tessera plastificata formato A4 è finalizzata a ridurre il rischio di errore terapeutico dovuto alla titolazione di Upravi nella fase iniziale di trattamento e deve contenere i seguenti elementi fondamentali:

- Concetto di dose e titolazione;
- Passaggio alla dose di mantenimento (fase di titolazione);
- Attesa e gestione degli eventi avversi durante la fase di titolazione;
- Incoraggiamento e guida per gli operatori sanitari per comunicare chiaramente con il paziente durante la prima visita, così come ad assumere la responsabilità di contattare il paziente durante la fase di titolazione, facilitandola comunicazione tra operatore sanitario e paziente (necessità del contatto e programmazione di una serie di contatti telefonici)

La guida alla titolazione per il paziente, utilizzata dagli operatori sanitari durante gli incontri con il paziente, deve contenere i seguenti elementi fondamentali:

- Una versione facilmente comprensibile ai pazienti della guida alla titolazione per gli operatori sanitari su tessera plastificata formato A4;
- Un diario che faciliti l'utilizzo di Upravi e serva da promemoria per il paziente (es. contatti del medico) e registro per annotare le compresse prese;
- Informazioni riguardo l'uso sicuro ed efficace di Upravi in un linguaggio facilmente comprensibile ai pazienti.

La guida alla titolazione per il paziente unitamente al Foglio Illustrativo Paziente dovranno essere forniti al paziente al termine della loro presentazione. I pazienti riceveranno una guida alla titolazione e Foglio Illustrativo identici anche nelle confezioni di titolazione di Upravi.