

ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

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

UPTRAVI® (selexipag) comprimidos para uso oral
UPTRAVI® (selexipag) inyectable para uso intravenoso
Aprobación inicial en los Estados Unidos: 2015

-----CAMBIOS IMPORTANTES RECIENTES-----	
Indicaciones y modo de uso (1)	05/2026
Posología y forma de administración (2.1, 2.6, 2.7)	05/2026

- INDICACIONES Y USO-----
- UPTRAVI es un agonista del receptor de la prostaciclina indicado para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (HAP, grupo I de la OMS):
- En adultos para retrasar la progresión de la enfermedad y reducir el riesgo de hospitalización por HAP. (1.1)
 - En pacientes pediátricos de 2 años de edad en adelante. UPTRAVI reduce el NT-proBNP y se espera que retrase la progresión de la enfermedad y reduzca el riesgo de hospitalización por HAP. (1.1)

- POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN-----
- Pacientes adultos: Dosis inicial de UPTRAVI en comprimidos: 200 mcg por vía oral dos veces al día. Aumente la dosis en 200 mcg por vía oral dos veces al día a intervalos semanales hasta la dosis más alta tolerada hasta 1,600 mcg dos veces al día. (2.1)
 - Pacientes pediátricos: Consulte la Información completa de prescripción para conocer la dosis inicial recomendada, los ajustes de la dosis y la dosis máxima permitida en función de la categoría de peso corporal. (2.1)
 - La dosis de mantenimiento está determinada por la tolerabilidad. (2.1)
 - Insuficiencia hepática moderada: Dosis inicial una vez al día, aumente en incrementos de la dosis inicial una vez al día a intervalos semanales hasta la dosis máxima permitida o máxima tolerada. (2.6)
 - Pacientes adultos: La dosis de UPTRAVI inyectable está determinada por la dosis de comprimidos de UPTRAVI que esté recibiendo el paciente actualmente. Administre UPTRAVI inyectable mediante infusión intravenosa, dos veces al día. (2.2)
Consulte la Información completa de prescripción para obtener instrucciones sobre la preparación y administración. (2.3, 2.4).

INFORMACIÓN COMPLETA DE PRESCRIPCIÓN: ÍNDICE*

1	INDICACIONES Y MODO DE USO
1.1	Hipertensión arterial pulmonar
2	POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN
2.1	Posología y forma de administración recomendadas de UPTRAVI comprimidos recubiertos
2.2	Posología recomendada de UPTRAVI inyectable en adultos
2.3	Instrucciones de preparación de UPTRAVI inyectable
2.4	Instrucciones de administración de UPTRAVI inyectable
2.5	Interrupciones y suspensiones
2.6	Ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática
2.7	Ajuste de la dosis con la coadministración de inhibidores moderados de CYP2C8
3	FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES
4	CONTRAINDICACIONES
5	ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES
5.1	Edema pulmonar con enfermedad venooclusiva pulmonar
6	REACCIONES ADVERSAS
6.1	Experiencia en ensayos clínicos
6.2	Experiencia postcomercialización
7	INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS
7.1	Inhibidores de CYP2C8
7.2	Inductores de CYP2C8

INFORMACIÓN COMPLETA DE PRESCRIPCIÓN

1	INDICACIONES Y MODO DE USO
1.1	Hipertensión arterial pulmonar
Pacientes adultos	
UPTRAVI está indicado para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar en adultos (HAP, Grupo I de la OMS) para retrasar la progresión de la enfermedad y reducir el riesgo de hospitalización por HAP.	
La eficacia de UPTRAVI comprimidos 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)].	
Pacientes pediátricos	
UPTRAVI está indicado para el tratamiento de la HAP (grupo I de la OMS) en pacientes pediátricos de dos o más años de edad. UPTRAVI reduce el NT-proBNP y se espera que retrase la progresión de la enfermedad y reduzca el riesgo de hospitalización por HAP.	

UPTRAVI® (selexipag)	
-----FORMAS FARMACEUTICAS Y CONCENTRACIONES-----	
• Comprimidos: 100 mcg, 150 mcg, 200 mcg, 400 mcg, 600 mcg, 800 mcg, 1,000 mcg, 1,200 mcg, 1,400 mcg, 1,600 mcg. (3) • Para inyección: 1,800 mcg de selexipag en forma de polvo liofilizado en una ampolla de dosis única para reconstitución y dilución. (3)	
-----CONTRAINDICACIONES-----	
Uso concomitante con inhibidores potentes de CYP2C8. (4, 7.1, 12.3) Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. (4)	
-----ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES-----	
Edema pulmonar en pacientes con enfermedad venooclusiva pulmonar. Si se confirma, suspenda el tratamiento. (5.1)	
-----REACCIONES ADVERSAS-----	
Las reacciones adversas en pacientes adultos y pediátricos 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. Otra reacción adversa en pacientes pediátricos que aparece con más frecuencia (≥5 %) con UPTRAVI en comparación con el placebo es el dolor abdominal. (6.1)	
Para informar REACCIONES ADVERSAS SOSPECHADAS, comuníquese con Actelion al 1-800-526-7736 o con la FDA al 1-800-FDA-1088 o en www.fda.gov/medwatch .	
-----INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS-----	
• Los inhibidores moderados de CYP2C8 (p. ej., clopidogrel, deferasiroy y teriflunomide) aumentan la exposición al metabolito activo de UPTRAVI. Reduzca la dosis de UPTRAVI a una vez al día. (2.7, 7.1, 12.3) • Los inductores de la CYP2C8 (p. ej., rifampin) reducen la exposición al metabolito activo. Aumente 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 grave: evite su uso. (8.6)	
Consulte la sección 17, INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE y el prospecto para el paciente aprobado por la FDA.	
Revisado: 5/2026	
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	Farmacodinamia
12.3	Farmacocinética
13	TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA
13.1	Carcinogénesis, mutagénesis, disminución de la fertilidad
14	ESTUDIOS CLÍNICOS
14.1	Eficacia de UPTRAVI comprimidos en pacientes adultos con hipertensión arterial pulmonar
14.2	Eficacia de UPTRAVI comprimidos en pacientes pediátricos con hipertensión arterial pulmonar
16	PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN
17	INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE
* No se mencionan las secciones o subsecciones omitidas de la información completa de prescripción.	

2	POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN
2.1	Posología y forma de administración recomendadas de UPTRAVI comprimidos recubiertos
Pacientes adultos	
La dosis inicial recomendada de UPTRAVI comprimidos es de 200 mcg administrados por vía oral 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 por vía oral dos veces al día, habitualmente a intervalos semanales, hasta la dosis máxima tolerada hasta 1,600 mcg por vía oral dos veces al día. Si un paciente alcanza una dosis que no puede tolerarse, debe reducirse la dosis a la dosis tolerada previa.	
Trague los comprimidos de UPTRAVI enteros. No divida ni triture los comprimidos.	
Pacientes pediátricos de 2 años de edad en adelante	
La dosis inicial recomendada de UPTRAVI se determina en función del peso corporal del paciente y se administra por vía oral dos veces al día. En la Tabla 1 se muestran las dosis iniciales recomendadas de UPTRAVI, los incrementos de la dosis y las dosis máximas permitidas en función de las categorías de peso corporal en pacientes pediátricos.	

Tabla 1: Pauta de administración pediátrica

Peso corporal (kg)	Dosis inicial recomendada	Incrementos de ajuste de dosis recomendados	Dosis máxima permitida
De 9 kg a menos de 25 kg	100 mcg por vía oral dos veces al día	100 mcg por vía oral dos veces al día	800 mcg por vía oral dos veces al día
De 25 kg a menos de 40 kg	150 mcg por vía oral dos veces al día	150 mcg por vía oral dos veces al día	1,200 mcg por vía oral dos veces al día
De 40 kg a menos de 50 kg	150 mcg por vía oral dos veces al día	150 mcg por vía oral dos veces al día	1,600 mcg por vía oral dos veces al día*
50 kg y más	200 mcg por vía oral dos veces al día	200 mcg por vía oral dos veces al día	1,600 mcg por vía oral dos veces al día

* En los pacientes pediátricos con un peso corporal entre ≥ 40 kg y < 50 kg, pueden necesitarse varias concentraciones de dosis de comprimidos para alcanzar dosis de hasta 1,600 mcg dos veces al día.

Aumente la dosis en incrementos equivalentes a la dosis inicial (es decir, 100 mcg, 150 mcg o 200 mcg administrados por vía oral dos veces al día), a intervalos semanales, hasta la dosis máxima tolerada y hasta la dosis máxima permitida para el peso corporal del paciente (consulte la Tabla 1). Si un paciente alcanza una dosis que no puede tolerarse o controlarse médicamente, debe reducirse la dosis a la dosis tolerada previa. Reevalúe el ajuste adicional de la dosis en función de las variaciones de la categoría de peso corporal a lo largo del tiempo.

La tolerabilidad puede mejorar cuando se toma con alimentos [consulte Farmacología clínica (12.3)].

Trague los comprimidos de UPTRAVI enteros. No divida ni triture los comprimidos. Métodos alternativos de administración de 100 mcg y 150 mcg de UPTRAVI comprimidos recubiertos

En los pacientes que no puedan tragar los comprimidos enteros, los comprimidos de 100 mcg o 150 mcg de UPTRAVI pueden dispersarse y administrarse en jugo de manzana o naranja. No disperse los comprimidos en agua o leche. No triture ni divida los comprimidos. Se recomienda tomar al menos 1 ml de jugo por comprimido. Añada el jugo al número necesario de comprimidos por régimen de administración (consulte la Tabla 1). Espere 5 minutos y después agite hasta que los comprimidos se dispersen. Administre la mezcla inmediatamente después de su dispersión. No conserve los comprimidos mezclados con jugo para su uso posterior.

Como alternativa, los comprimidos de 100 mcg y 150 mcg de UPTRAVI también pueden administrarse con alimentos blandos como yogur, puré de manzana o puré de banana. Cubra el número necesario de comprimidos con alimentos blandos. Administre la mezcla inmediatamente. Para asegurarse de que no queden residuos de los comprimidos, agregue más alimentos blandos y administre el contenido inmediatamente. No conserve los comprimidos mezclados con alimentos blandos para su uso posterior.

2.2 Posología recomendada de UPTRAVI inyectable en adultos

Utilice UPTRAVI inyectable en pacientes adultos que no puedan recibir temporalmente tratamiento oral.

Administre UPTRAVI inyectable dos veces al día mediante infusión intravenosa en una dosis que corresponda a la dosis actual de UPTRAVI en comprimidos del paciente (consulte la Tabla 2). Administre UPTRAVI inyectable en una infusión intravenosa de 80 minutos.

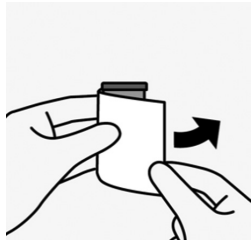
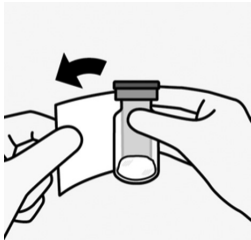
2.3 Instrucciones de preparación de UPTRAVI inyectable

Reconstituya y diluya aún más UPTRAVI inyectable antes de la infusión intravenosa siguiendo procedimientos asépticos.

Determine la dosis y el volumen total de solución reconstituida de UPTRAVI necesarios (consulte la Tabla 2).

Reconstitución

- Saque el envase de UPTRAVI inyectable del refrigerador y déjelo reposar durante unos 30 a 60 minutos hasta alcanzar la temperatura ambiente (20°C a 25°C [68°F a 77°F]).
- La ampolla debe estar protegida de la luz en todo momento. Asegúrese de que la envoltura de protección alrededor de la etiqueta cubra toda la ampolla.
- Retire la envoltura de protección para la luz de la ampolla para inspeccionar su contenido. Debe tener un aspecto de torta rota o en polvo de color blanco a casi blanco. Cierre inmediatamente la envoltura de protección para la luz de la ampolla.



- Reconstituya UPTRAVI inyectable con una jeringa de polipropileno con 8.6 ml de cloruro sódico al 0.9 % inyectable, USP, e inyéctelo lentamente en la ampolla de UPTRAVI con la corriente dirigida hacia el interior de la pared de la ampolla para obtener una concentración de 225 mcg/ml de selexipag.

- Documente la fecha y la hora de la primera punción. Complete la infusión en las 4 horas siguientes a la primera punción.
- Invierta suavemente la ampolla y repita hasta que el polvo se disuelva por completo. *No lo agite.*
- Inspeccione la ampolla despegando de nuevo la envoltura de protección para la luz alrededor de la etiqueta para comprobar si presenta cambios de color. La solución reconstituida debe tener un aspecto transparente, incoloro y libre de partículas extrañas. No use la solución reconstituida si está descolorida, turbia o contiene partículas visibles.

Dilución

- UPTRAVI inyectable debe diluirse únicamente en envases de vidrio.
- Extraiga 100 ml de cloruro sódico al 0.9 % inyectable, USP, y transfíralos a un recipiente de vidrio estéril vacío.
- Extraiga el volumen necesario de solución reconstituida (consulte el volumen de transferencia reconstituido en la Tabla 2) de la ampolla de UPTRAVI con una sola jeringa de polipropileno de tamaño adecuado y diluya en el recipiente de vidrio que contiene 100 ml de cloruro sódico al 0.9 % inyectable, USP, para obtener la dosis final deseada.
- Mezcle la solución diluida para infusión de UPTRAVI invirtiendo suavemente el envase de vidrio 5 veces. *No lo agite.*
- Proteja la solución para infusión de UPTRAVI diluida de la luz en todo momento. Asigne una caducidad de 4 horas desde el momento de la primera punción de la ampolla y envuelva completamente el recipiente de vidrio con una cubierta protectora para la luz.
- La solución para infusión de UPTRAVI debe conservarse a temperatura ambiente (20°C a 25°C [68°F a 77°F]) y administrarse en las 4 horas siguientes a la primera punción del tapón de la ampolla (incluido el tiempo de infusión).
- Los productos de medicamentos parenterales se deben examinar visualmente para detectar la presencia de partículas y decoloración antes de la administración. La solución para infusión de UPTRAVI diluida debe ser transparente e incolora. Deséchela si se observan partículas.

Las ampollas de UPTRAVI para inyección son de dosis única, para una sola administración. Todo el producto reconstituido restante debe desecharse.

Tabla 2: Tabla de posología de UPTRAVI por vía intravenosa basada en la dosis actual de UPTRAVI en comprimidos

Dosis de UPTRAVI en comprimidos (mcg) para administración dos veces al día	Dosis intravenosa correspondiente de UPTRAVI (mcg) para administración dos veces al día	Volumen de transferencia reconstituido (ml) para la dilución
200	225	1
400	450	2
600	675	3
800	900	4
1,000	1,125	5
1,200	1,350	6
1,400	1,575	7
1,600	1,800	8

2.4 Instrucciones de administración de UPTRAVI inyectable

Administre mediante infusión intravenosa durante 80 minutos utilizando un equipo de infusión de cloruro de polivinilo (PVC) sin DEHP, tubos de microperforaciones naturales sin látex y protegidos de la luz.

No utilice un filtro para la administración.

Una vez que el envase de vidrio de la solución para infusión esté vacío, continúe con la infusión a la misma velocidad con cloruro sódico al 0.9 % para vaciar la solución restante para infusión en la vía intravenosa, a fin de garantizar que se ha administrado toda la solución para infusión.

2.5 Interrupciones y suspensiones

Si se omite una dosis de UPTRAVI, 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 reajustar la dosis.

2.6 Ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática

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

En pacientes adultos y pediátricos con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh), reduzca la dosis inicial de UPTRAVI en comprimidos (200 mcg en adultos y según lo determinado por la categoría de peso corporal en pacientes pediátricos) a una vez al día. Aumente en incrementos iguales a la dosis inicial una vez al día a intervalos semanales, según la tolerancia [consulte Posología y forma de administración (2.1), Uso en poblaciones específicas (8.6) y Farmacología clínica (12.3)].

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

2.7 Ajuste de la dosis con la coadministración de inhibidores moderados de CYP2C8

Cuando se administra junto con inhibidores moderados de la CYP2C8 (p. ej., clopidogrel, deferisirox y teriflunomide) en pacientes adultos y pediátricos, reduzca la dosis de UPTRAVI a una vez al día [consulte Interacciones farmacológicas (7.1) y Farmacología clínica (12.3)].

3 FORMAS FARMACEUTICAS Y CONCENTRACIONES

UPTRAVI está disponible en las siguientes presentaciones:

Comprimidos recubiertos

- 100 mcg de selexipag [comprimido amarillo claro con el número 1, 3 mm de diámetro]
- 150 mcg de selexipag [comprimido rojo sin inscripciones, 3 mm de diámetro]
- 200 mcg de selexipag [comprimido amarillo claro con el número 2, 7 mm de diámetro]
- 400 mcg de selexipag [comprimido rojo con el número 4, 7 mm de diámetro]
- 600 mcg de selexipag [comprimido violeta claro con el número 6, 7 mm de diámetro]
- 800 mcg de selexipag [comprimido verde con el número 8, 7 mm de diámetro]
- 1,000 mcg de selexipag [comprimido de color naranja con el número 10, 7 mm de diámetro]
- 1,200 mcg de selexipag [comprimido violeta oscuro con el número 12, 7 mm de diámetro]
- 1,400 mcg de selexipag [comprimido de color amarillo oscuro con el número 14, 7 mm de diámetro]
- 1,600 mcg de selexipag [comprimido marrón con el número 16, 7 mm de diámetro]

UPTRAVI para inyección

- 1,800 mcg de selexipag [material con aspecto de torta rota o polvo liofilizado blanco a casi blanco, suministrado en un vial de vidrio de dosis única de 10 ml]

4 CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Uso concomitante de inhibidores potentes de la CYP2C8 (p. ej., gemfibrozil) [consulte *Interacciones farmacológicas (7.1)* y *Farmacología clínica (12.3)*].

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Edema pulmonar con enfermedad venoclusiva pulmonar

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

6 REACCIONES ADVERSAS

6.1 Experiencia en ensayos 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.

UPTRAVI comprimidos

Pacientes adultos

La seguridad de UPTRAVI comprimidos se evaluó en un estudio a largo plazo controlado con placebo que incluyó a 1,156 pacientes con HAP sintomática (estudio GRIPHON) [consulte *Estudios clínicos (14.1)*]. 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 3 presenta las reacciones adversas más frecuentes con UPTRAVI que con placebo a $\geq 3\%$.

Tabla 3: 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 una extremidad	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 ajuste de la dosis. Se observó hipertiroidismo en el 1 % (n=8) de los pacientes tratados con UPTRAVI y en ninguno de los pacientes tratados con placebo.

Pacientes pediátricos de 2 años de edad en adelante

La seguridad de los comprimidos de UPTRAVI se ha evaluado en un estudio de fase 3 a largo plazo, doble ciego y controlado con placebo (SALTO) en el que se aleatorizó en una proporción 1:1 a un total de 138 pacientes pediátricos con HAP sintomática de ≥ 2 a < 18 años para recibir UPTRAVI o placebo [consulte *Estudios clínicos (14.2)*]. La exposición a UPTRAVI en este estudio fue de hasta 4.1 años con una duración media de exposición de 1.5 años.

El perfil de seguridad en pacientes pediátricos fue coherente con el observado en adultos con HAP. En comparación con los adultos, se observó una mayor frecuencia de vómitos (39 % con UPTRAVI frente al 19 % con placebo). Además, se observó dolor abdominal en el 15 % de los pacientes pediátricos tratados con UPTRAVI y en el 6 % de los tratados con placebo.

Los pacientes pediátricos tratados con UPTRAVI experimentaron un aumento medio menor del peso corporal y la talla en comparación con el grupo de placebo. La variación media de la puntuación Z del peso entre el inicio del estudio y las 48 semanas en los pacientes pediátricos tratados con UPTRAVI (n=54) fue de -0.31 en comparación con -0.09 en el grupo de placebo (n=61); y a las 96 semanas en los pacientes pediátricos tratados con UPTRAVI (n=32) fue de -0.46 en comparación con -0.12 en el grupo de placebo (n=35). La variación media de la puntuación Z de la estatura entre el inicio del estudio y las 48 semanas en los pacientes pediátricos tratados con UPTRAVI (n=54) fue de -0.16 en comparación con -0.04 en el grupo de placebo (n=61); y a las 96 semanas en los pacientes pediátricos tratados con UPTRAVI (n=32) fue de -0.30 en comparación con -0.05 en el grupo de placebo (n=35). Cuando se trate a pacientes pediátricos con UPTRAVI, se debe controlar el crecimiento.

UPTRAVI para inyección

Se han notificado reacciones en el punto de infusión (eritema/enrojecimiento, dolor e hinchazón en el punto de infusión) con UPTRAVI inyectable en pacientes adultos.

Anomalías en los análisis de laboratorio

Hemoglobina

En un estudio de fase 3 controlado con placebo en pacientes adultos 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 UPTRAVI 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 UPTRAVI 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 adultos con HAP, se observó una reducción (hasta -0.3 MU/l desde una mediana al inicio del estudio 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 UPTRAVI. 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 postcomercialización

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.

Trastornos vasculares: 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 comprimidos 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)*]. Reduzca la dosis de UPTRAVI a una vez al día en pacientes adultos y pediátricos que toman un inhibidor moderado de CYP2C8 [consulte *Posología y forma de administración (2.7)*].

7.2 Inductores de CYP2C8

La administración concomitante con un inductor de las enzimas CYP2C8 y UGT1A3 y 2B7 (rifampin) redujo a la mitad la exposición al metabolito activo. Aumente la dosis hasta el doble de UPTRAVI cuando se administra conjuntamente con rifampin. Reduzca la dosis de UPTRAVI cuando se interrumpa la administración de rifampin [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 embrionaria. 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 al metabolito activo 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 al metabolito activo de hasta 50 veces la exposición humana a la dosis máxima recomendada para ellos.

Se desconoce el riesgo de base estimado de defectos significativos de nacimiento y aborto espontáneo para la población indicada. En la población general de los EE. UU., el riesgo de base estimado de defectos significativos de nacimiento y aborto espontáneo en embarazos identificados clínicamente es de 2 % a 4 % y de 15 % a 20 %, respectivamente.

Consideraciones clínicas

Riesgo materno/embrionario asociado con enfermedades

En pacientes con hipertensión arterial pulmonar, el embarazo se asocia con una mayor tasa de morbilidad y mortalidad materna y fetal, que incluye insuficiencia cardíaca, accidente cerebrovascular, aborto espontáneo, restricción del crecimiento intrauterino, trabajo de parto prematuro y nacimiento prematuro.

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 al metabolito activo a la dosis oral máxima recomendada para humanos de 1,600 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 oral máxima recomendada para humanos de 1,600 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.

En un estudio de desarrollo pre y posnatal, se trataron ratas preñadas con selexipag desde el día 7 de gestación hasta el día 20 de lactancia en dosis orales de 2, 6 y 20 mg/kg/día (hasta 35 veces la exposición al metabolito activo a la dosis humana máxima recomendada de 1,600 mcg dos veces al día según el AUC). El tratamiento con selexipag no causó efectos adversos en el desarrollo en este estudio con ninguna dosis.

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

Se estableció la seguridad y efectividad de UPTRAVI para el tratamiento de HAP en pacientes pediátricos de 2 años de edad y mayores. El uso de UPTRAVI para esta indicación está respaldado por datos de un estudio adecuado y bien controlado en adultos con datos adicionales de farmacocinética, farmacodinámica y seguridad en pacientes pediátricos de 2 años de edad y mayores (N=132) [consulte Reacciones adversas (6.1), Farmacología clínica (12.3) y Estudios clínicos (14.2)].

El perfil de seguridad observado en los pacientes pediátricos fue coherente con el de los adultos. Se observó una mayor frecuencia de vómitos y dolor abdominal en los pacientes pediátricos tratados con UPTRAVI que en los adultos tratados con UPTRAVI. Los pacientes pediátricos tratados con UPTRAVI experimentaron un aumento medio menor del peso corporal y la altura en comparación con placebo. Cuando se trate a pacientes pediátricos con UPTRAVI, se debe controlar el crecimiento [consulte Reacciones adversas (6.1)].

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de UPTRAVI en pacientes pediátricos menores de 2 años. Debido a los estudios preclínicos que han demostrado un riesgo de invaginación en perros jóvenes y una sensibilidad conocida a la invaginación gastrointestinal en niños pequeños, no se ha estudiado el tratamiento con UPTRAVI en pacientes pediátricos menores de 2 años.

Datos de toxicidad en animales jóvenes

En perros jóvenes, se observó esporádicamente invaginación debida a efectos relacionados con la prostaciclina sobre la motilidad intestinal. Los márgenes de seguridad adaptados a la potencia del receptor de prostaciclina para el metabolito activo fueron 2 veces (según la exposición total) en relación con la exposición terapéutica humana. Este hallazgo no se produjo en los estudios de toxicidad en ratones ni ratas.

8.5 Uso geriátrico

De los 1,368 sujetos en los estudios clínicos de UPTRAVI comprimidos, 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 el régimen de administración en pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh).

Se recomienda la administración una vez al día en pacientes adultos y pediátricos con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh) debido al aumento de la exposición a selexipag y a 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 forma de administración (2.6) y Farmacología clínica (12.3)].

8.7 Pacientes con insuficiencia renal

No es necesario ajustar el régimen de administración en los pacientes con una filtración glomerular estimada ≥ 15 ml/min.

No hay experiencia clínica con UPTRAVI en pacientes sometidos a diálisis ni en pacientes con una filtración glomerular < 15 ml/min [consulte Farmacología clínica (12.3)].

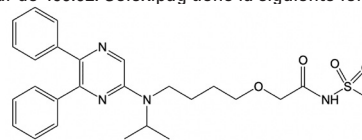
10 SOBREDOSIS

Se han notificado casos aislados de sobredosis en adultos con comprimidos de UPTRAVI de hasta 3,200 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 contiene selexipag, un agonista del receptor de la prostaciclina. El nombre químico de selexipag es 2-{4-[(5,6-diphenylpyrazin-2-yl)(isopropyl)amino]

butoxy)-N-(methylsulfonyl) acetamide. Tiene una fórmula molecular de $C_{26}H_{32}N_4O_4S$ 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.

UPTRAVI® (selexipag) comprimidos: dependiendo de la concentración de la dosis, cada comprimido redondo recubierto para administración oral contiene 100, 150, 200, 400, 600, 800, 1,000, 1,200, 1,400, o 1,600 mcg de selexipag. Los comprimidos incluyen los siguientes componentes 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. El material de recubrimiento de los comprimidos de 100 mcg y 150 mcg también contiene talco.

UPTRAVI® (selexipag) para inyección: contiene 1,800 mcg de selexipag por ampolla. UPTRAVI para inyección contiene los siguientes componentes inactivos: glicina (180 mg), ácido fosfórico (3.53 mg), polisorbato 20 (10.8 mg) e hidróxido de sodio (para ajustar el pH). UPTRAVI para inyección se suministra en ampollas de vidrio transparente de tipo I de 10 ml cerrados con un tapón y un precinto de aluminio que se desprende.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA**12.1 Mecanismo de acción**

Selexipag es un agonista del receptor de prostaciclina (receptor IP) que es estructuralmente distinto de la prostaciclina. Selexipag es hidrolizado por la carboxilesterase 1 para producir su metabolito activo, que es aproximadamente 37 veces más potente que el selexipag. 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 1,600 mcg de UPTRAVI comprimidos dos veces al día, UPTRAVI no prolonga el intervalo QT en ningún grado clínicamente relevante.

Agregación plaquetaria

Tanto selexipag como su metabolito activo provocaron una inhibición dependiente de la concentración de la agregación plaquetaria *in vitro* con una IC_{50} de 5.5 μ M y 0.21 μ M, respectivamente. Sin embargo, con 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 UPTRAVI comprimidos en sujetos sanos desde 400 mcg hasta 1,800 mcg dos veces al día.

Hemodinámica pulmonar

Un estudio clínico NS-304/-02 de fase 2 evaluó las variables hemodinámicas después de 17 semanas de tratamiento oral en pacientes adultos 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 ajustaron los comprimidos de UPTRAVI 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 el placebo (N=10).

En un estudio clínico NS304P-P2-1 de fase 2 se evaluaron variables hemodinámicas en 6 pacientes pediátricos japoneses con HAP de clase funcional II-III de la OMS. La media de edad era de 9.2 años (rango: 3-13 años). Cinco pacientes tenían HAP idiopática y 1, cardiopatía congénita postoperatoria. Tres pacientes no habían recibido tratamiento previo, mientras que 3 recibieron tratamiento combinado de base. UPTRAVI se ajustó y administró igual que en el estudio SALTO [consulte Estudios clínicos (14.2)]. Se logró una reducción media de 5.55 unidades Wood-m² (IC del 95 % -12.76, 1.67) del índice de resistencia vascular pulmonar en la semana 16.

Interacciones farmacológicas

En un estudio en sujetos adultos sanos, UPTRAVI comprimidos (400 mcg dos veces al día) no influyó en el efecto farmacodinámico de la warfarin 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 oral de dosis única y múltiple, fue proporcional a la dosis hasta una dosis única de 800 mcg y dosis múltiples de hasta 1,800 mcg dos veces al día. La farmacocinética de selexipag y del metabolito activo, después de la administración intravenosa de dosis múltiples, fue proporcional a la dosis en el intervalo de dosis estudiado de 450 a 1,800 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 después de la administración oral 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.

Los comprimidos de UPTRAVI y las dosis inyectables de UPTRAVI correspondientes (Tabla 2) proporcionan una exposición similar al metabolito activo en pacientes con HAP en estado estacionario, mientras que la exposición a selexipag es aproximadamente dos veces mayor luego de la administración intravenosa que luego de la administración oral.

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.

Absorción

La biodisponibilidad absoluta de selexipag es de aproximadamente el 49 %. Luego de 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.

Se observaron exposiciones similares en los pacientes pediátricos del estudio después de tomar comprimidos enteros con agua, de tomarlos con alimentos blandos y de dispersarse en jugo de manzana o naranja.

Efecto de los alimentos

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

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 desquilados. UGT1A3 y UGT2B7 participan en la glucuronidación del metabolito activo. Salvo el metabolito activo, ninguno de los metabolitos circulantes en el plasma humano supera el 3 % del material total relacionado con el fármaco.

Eliminación

La eliminación de selexipag se produce predominantemente a través del metabolismo con una vida media terminal de 0.8-2.5 horas. La vida media terminal del metabolito activo es de 6.2-13.5 horas. Selexipag no se acumula luego de la administración repetida dos veces al día. Hay una acumulación mínima del metabolito activo luego de la administración repetida dos veces al día que sugiere que la vida media efectiva está en el rango de 3-4 horas. La eliminación corporal total de selexipag es de 17.9 l/hora.

Excreción

En un estudio de sujetos sanos con selexipag radiomarcado, aproximadamente el 93 % del material 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.

Pacientes pediátricos

En pacientes pediátricos de 2 a 17 años de edad con HAP, el régimen de administración aplicado ajustado en función del peso corporal en estudios clínicos dio lugar a una exposición combinada de selexipag y su metabolito activo comparable a la observada en pacientes adultos con HAP [consulte Posología y forma de administración (2.1) y Estudios clínicos (14.2)].

Pacientes geriátricos

Las variables farmacocinéticas (C_{max} y AUC) fueron similares en adultos y sujetos de edad avanzada de hasta 75 años de edad. 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 % de la exposición (concentración plasmática máxima y área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo) a selexipag y su metabolito activo en pacientes con insuficiencia renal grave (filtración glomerular estimada ≥ 15 ml/min y < 30 ml/min) [consulte *Uso en poblaciones específicas* (8.7)].

Estudios de interacción farmacológica

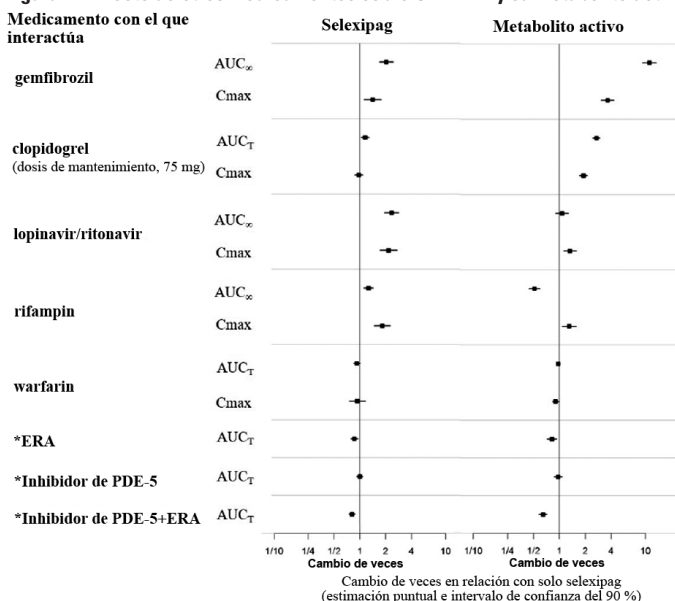
Se han realizado estudios de interacciones farmacológicas en adultos con UPTRAVI comprimidos.

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).

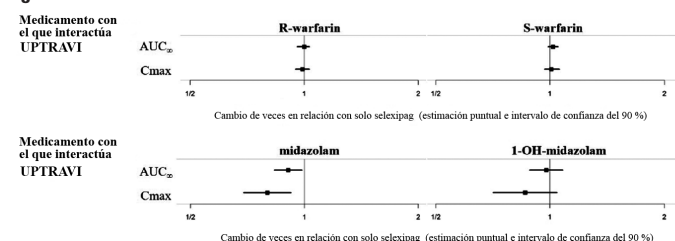
Selexipag y su metabolito activo no inhiben ni inducen las enzimas del citocromo P450 ni las proteínas transportadoras en concentraciones clínicamente relevantes. Los resultados de los estudios de interacción farmacológica *in vivo* se presentan en las Figuras 1 y 2.

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, la administración oral crónica de selexipag no reveló indicios de potencial carcinogénico en ratas con 100 mg/kg/día y en ratones con 500 mg/kg/día, lo que dio lugar a exposiciones al metabolito activo 25 veces superior a la exposición humana con la dosis oral máxima recomendada en humanos de 1,600 mcg dos veces al día según el AUC.

Mutagénesis: Selexipag y el metabolito activo no son genotóxicos según la evidencia general de los estudios de genotoxicidad realizados.

Fertilidad: En ratas tratadas con selexipag por vía oral, la dosis sin efecto para los efectos sobre la fertilidad fue de 60 mg/kg/día, lo que dio lugar a una exposición al metabolito activo de aproximadamente 175 veces la exposición humana a la dosis oral máxima recomendada en humanos de 1,600 mcg dos veces al día según el AUC.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 Eficacia de UPTRAVI comprimidos en pacientes adultos con hipertensión arterial pulmonar

El efecto de UPTRAVI comprimidos 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 1,156 pacientes adultos 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 aumentó en intervalos semanales en incrementos de 200 mcg dos veces al día hasta la dosis más alta tolerada de hasta 1,600 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) empeoramiento de la HAP con necesidad de trasplante de pulmón o septostomía auricular con balón, d) inicio de tratamiento parenteral con prostanoideos u oxigenoterapia crónica o e) otra progresión de la enfermedad basada en una disminución del 15 % de la distancia recorrida en 6 minutos (DC6M) con respecto al momento basal más empeoramiento de la clase funcional o necesidad de tratamiento adicional específico de la HAP.

La media de edad era 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 los valores al inicio del estudio.

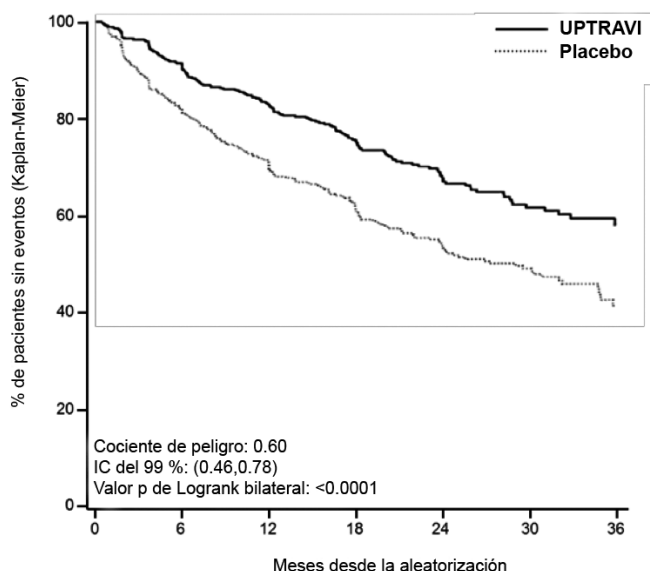
La HAP idiopática o hereditaria fue la etiología más común en la población de estudio (58 %) seguida de la HAP asociada a trastornos del tejido conectivo (29 %), la HAP asociada a cardiopatía congénita con derivaciones reparadas (10 %), medicamentos y toxinas (2 %) y VIH (1 %).

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 tratados con UPTRAVI comprimidos alcanzaron dosis dentro de los siguientes grupos: 200-400 mcg (23 %), 600-1,000 mcg (31 %) y 1,200-1,600 mcg (43 %).

El tratamiento con UPTRAVI comprimidos 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 4; 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 4). 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 forma 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 4: Criterios de valoración principales y componentes relacionados en el estudio GRIPHON

	UPTRAVI N=574		Placebo N=582		Cociente de peligro (IC del 99 %)	Valor p
	n	%	n	%		
Eventos del criterio de valoración principal hasta la finalización del tratamiento						
Eventos del criterio de valoración principal	155	27.0	242	41.6	0.60 [0.46, 0.78]	<0.0001
Como primer evento:						

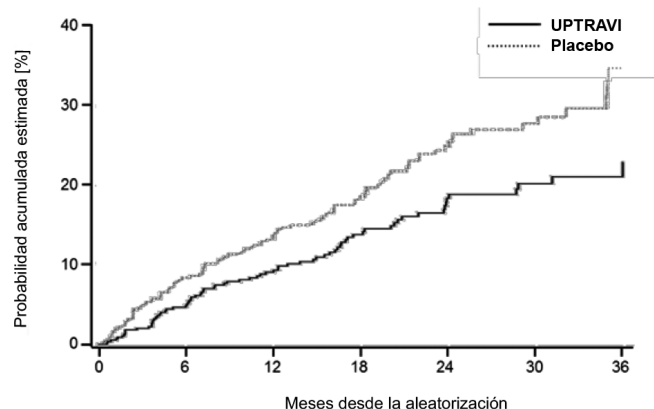
Tabla 4: Criterios de valoración principales y componentes relacionados en el estudio GRIPHON

• Hospitalización por HAP	78	13.6	109	18.7		
• Otra progresión de la enfermedad (disminución de la 6MWD más empeoramiento de la clase funcional o necesidad de otro tratamiento)	38	6.6	100	17.2		
• Fallecimiento	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 UPTRAVI 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



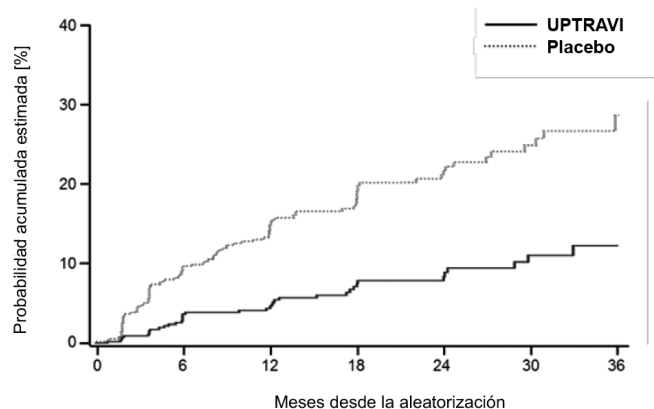
Pacientes tratados con UPTRAVI:

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

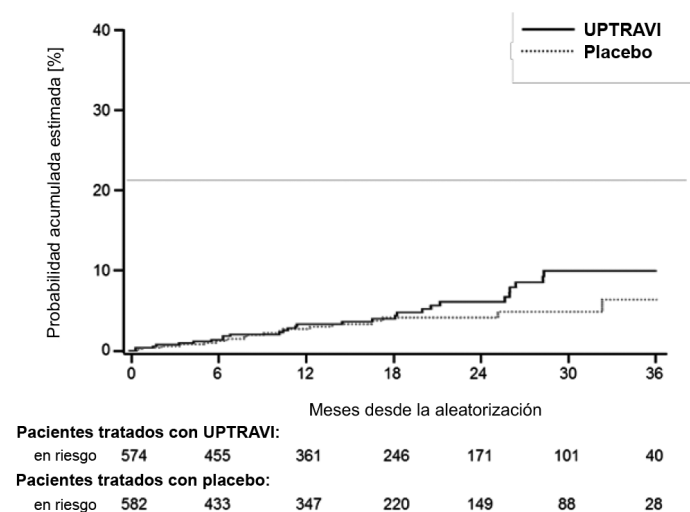


Pacientes tratados con UPTRAVI:

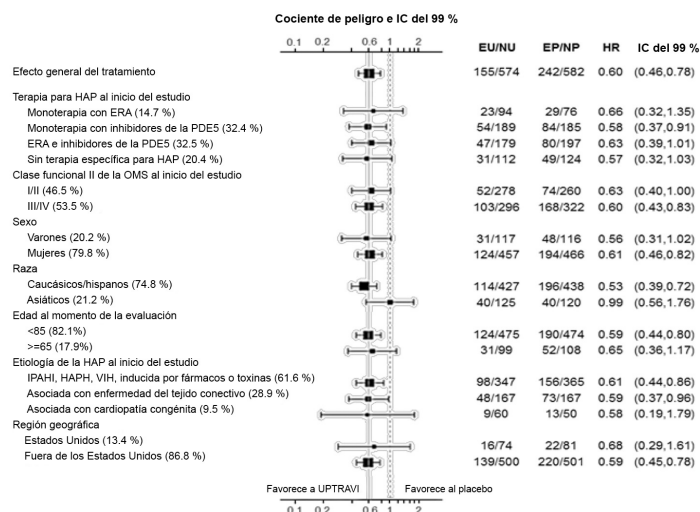
en riesgo 574 455 361 246 171 101 40

Pacientes tratados con placebo:

en riesgo 582 433 347 220 149 88 28

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

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. EU = número de pacientes tratados con UPTRAVI con episodios, NU = número de pacientes aleatorizados a UPTRAVI, EP = número de pacientes tratados con placebo con eventos, NP = número de pacientes aleatorizados a placebo, RRI = cociente de peligro, IC = intervalo de confianza; el tamaño de los cuadrados representa el número de pacientes del 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 muestran no tienen en cuenta el número de comparaciones que se realizaron ni reflejan el efecto de un factor concreto luego del ajuste respecto a todos los demás factores. La homogeneidad o heterogeneidad aparentes entre grupos no debe interpretarse más de lo necesario.

Distancia recorrida en 6 minutos (6MWD)

La capacidad de ejercicio se evaluó como criterio de valoración secundario. La mediana de la variación absoluta de la 6MWD medida en el momento de concentración mínima (es decir, aproximadamente 12 horas después de la administración) entre el inicio del estudio y la semana 26 fue de +4 metros con UPTRAVI y -9 metros en el grupo de placebo. Esto resultó en una mediana del efecto del tratamiento corregido con placebo de 12 metros (IC del 99 %: 1, 24 metros; p bilateral=0.005).

Tratamiento 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 fue 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.

14.2 Eficacia de UPTRAVI comprimidos en pacientes pediátricos con hipertensión arterial pulmonar

La eficacia de UPTRAVI comprimidos en pacientes pediátricos de ≥2 a <18 años con HAP se evaluó en un estudio de fase 3 multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (SALTO). Se aleatorizó a un total de 138 pacientes en una proporción 1:1 para recibir UPTRAVI (N=69) o placebo (N=69) dos veces al día. Se aumentó la dosis de UPTRAVI de 100, 150 o 200 mcg hasta 800; 1,200 o 1,600 mcg dos veces al día en función de la categoría de peso y la tolerabilidad.

La media de edad de los pacientes de este estudio era de 11.9 años (rango: 3.2-17.8 años). La mayoría de los pacientes presentaba HAP idiopática (55 %), recibía tratamiento combinado de base (75 %) y presentaba una CF II de la OMS (77 %).

El criterio de valoración principal del estudio, el tiempo transcurrido hasta el primer evento de progresión de la enfermedad confirmado por el comité de eventos clínicos (CEC) hasta 7 días después de la última dosis del tratamiento doble ciego del estudio, se analizó solo de forma descriptiva debido al limitado número de eventos y al tamaño de la muestra, lo que impidió una evaluación sólida de este criterio de valoración. Tras una mediana de observación de 16 y 20 meses, se notificaron eventos de progresión de la enfermedad confirmados por el CAC en 22 (32 %) pacientes del grupo de UPTRAVI y en 25 (36 %) del grupo placebo. Las estimaciones de Kaplan-Meier para los pacientes sin progresión de la enfermedad a los 2 y 3 años fueron del 64 % y 55 % en el grupo de UPTRAVI y del 69 % y 45 % en el grupo placebo, respectivamente. La HR estimada fue de 1.08 (IC del 95 %: 0.61, 1.93). En total, se notificaron 44 eventos acumulados de progresión recurrente de la enfermedad hasta 7 días después de la última dosis del tratamiento del estudio en el grupo de UPTRAVI y 64 en el grupo de placebo. La tasa anualizada media de eventos fue de 0.37 y 0.48 en los grupos de UPTRAVI y placebo, respectivamente.

NT-proBNP

UPTRAVI mejoró los resultados y redujo el NT-proBNP en adultos del estudio GRIPHON. Por consiguiente, se utilizó el efecto sobre el NT-proBNP para inferir un retraso de la progresión de la HAP y reducir el riesgo de hospitalizaciones en pacientes pediátricos de 2 o más años de edad.

En pacientes pediátricos de ≥2 a <18 años (SALTO), se evaluó la variación de NT-proBNP entre el inicio del estudio y la semana 24. La mediana de la concentración basal de NT-proBNP era de 231 ng/l en el grupo de UPTRAVI y de 168 ng/l en el grupo de placebo. La reducción ajustada por placebo del NT-proBNP en la población del estudio fue del 7 % (relación media geométrica de 0.93 [IC del 95 %: 0.71, 1.21]). En los pacientes con valores iniciales ≥300 ng/l (n=51), el tratamiento con UPTRAVI produjo una reducción ajustada por placebo del NT-proBNP del 26 % (relación media geométrica de 0.74 [IC del 95 %: 0.46, 1.21]). En los pacientes con valores iniciales <300 ng/l (n=86), el tratamiento con UPTRAVI produjo un aumento de NT-proBNP del 5 % ajustado por placebo (relación media geométrica de 1.05 [IC del 95 %: 0.80, 1.37]).

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

UPTRAVI® (selexipag) comprimidos recubiertos, redondos, se suministra en las siguientes presentaciones:

Concentración (mcg)	Color	Grabado	NDC-XXX Envase de 60	NDC-XXX Envase de 140
100	Amarillo claro	1	No disponible	66215-910-14
150	Rojo	**	No disponible	66215-915-14
200	Amarillo claro	2	66215-602-06	66215-602-14
400	Rojo	4	66215-604-06	No disponible
600	Violeta claro	6	66215-606-06	No disponible
800	Verde	8	66215-608-06	No disponible
1,000	Naranja	10	66215-610-06	No disponible
1,200	Violeta oscuro	12	66215-612-06	No disponible
1,400	Amarillo oscuro	14	66215-614-06	No disponible
1,600	Marrón	16	66215-616-06	No disponible

** Los comprimidos de 150 mcg no llevan grabado.

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

Conservar entre 20 °C y 25 °C (entre 68 °F y 77 °F). Variaciones permitidas entre 15 °C y 30 °C (59 °F y 86 °F) [consulte Temperatura ambiente controlada USP].

Conservación recomendada de UPTRAVI 100 mcg y 150 mcg comprimidos: Conserve y dispense en el envase original para protegerlo de la humedad.

Mantenga fuera del alcance de los niños.

UPTRAVI® (selexipag) inyectable, para uso intravenoso, se suministra en una ampolla de vidrio de tipo I de 10 ml cerrada con un tapón y sellado con un botón de fácil apertura que contiene 1,800 mcg de selexipag [NDC 66215-718-01].

UPTRAVI® (selexipag) inyectable está disponible en cajas que contienen 1 ampolla de dosis única.

Condiciones de conservación de UPTRAVI inyectable: Guarde la caja original que contiene la ampolla de vidrio en un refrigerador entre 2 °C y 8 °C (36 °F a 46 °F) para protegerlo de la luz.

17 INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE

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

Informe a los pacientes

- Tomar una dosis omitida lo antes posible, a menos que la siguiente dosis se administre en las 6 horas siguientes.
- No divida ni triture los comprimidos.
- Siga las instrucciones para métodos alternativos de administración para paciente que no pueden tragar comprimidos enteros [*consulte Posología y forma de administración (2.1)*].

Fabricado para:

Actelion Pharmaceuticals US, Inc.

Titusville, NJ 08560, EE. UU.

Para información de patentes: www.janssenpatents.com

© Johnson & Johnson and its affiliates, 2015–2021, 2026.

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE UPTRAVI® (up-TRA-vee) (selexipag) comprimidos		UPTRAVI® (up-TRA-vee) (selexipag) para inyección
¿Qué es UPTRAVI? - UPTRAVI es un medicamento recetado para pacientes adultos y pediátricos de 2 años o más 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 desacelerar el avance de la enfermedad y reducir el riesgo de hospitalización por HAP. Se desconoce si UPTRAVI es seguro y efectivo en niños menores de 2 años de edad.		
No tome UPTRAVI si usted o su hijo: - Es alérgico a selexipag o a cualquiera de los demás componentes de UPTRAVI (consulte al final del folleto Información para el paciente para acceder a una lista completa de los componentes). - Toma gemfibrozil porque este medicamento puede afectar el funcionamiento de UPTRAVI y causar efectos secundarios.		
Antes de tomar UPTRAVI (usted o su hijo), informe al proveedor de atención médica sobre todas las demás enfermedades que padezca, incluso: - Tiene problemas hepáticos. - Tiene 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 tiene previsto hacerlo. Se desconoce si UPTRAVI pasa a la leche materna. Usted y su proveedor de atención médica deben decidir si va a tomar UPTRAVI o si va a amamantar. No debe hacer ambas cosas. Informe al proveedor de atención médica sobre todos los medicamentos que toma usted o su hijo, 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 debe usted o su hijo tomar UPTRAVI? UPTRAVI comprimidos - Tome o administre UPTRAVI exactamente como se lo indica su proveedor de atención médica. No deje de tomar UPTRAVI salvo que su proveedor de atención médica se lo indique. - El proveedor de atención médica de su hijo le recetará una dosis inicial de UPTRAVI en función del peso corporal de su hijo. - Su médico proveedor de atención médica aumentará lentamente su dosis o la de su hijo para determinar la dosis correcta de UPTRAVI. - Si usted o su hijo presentan efectos secundarios, es posible que el proveedor de atención médica le indique que cambie la dosis de UPTRAVI. - UPTRAVI se puede tomar con o sin alimentos. Tomar UPTRAVI con alimentos puede ayudar a que usted o su hijo toleren mejor el medicamento. - UPTRAVI suele tomarse 2 veces al día. - Trague los comprimidos de UPTRAVI enteros. No divida ni triture los comprimidos de UPTRAVI. - Si usted o su hijo no pueden tragar los comprimidos: - Disuelva (disperse) los comprimidos de 100 mcg o 150 mcg en jugo de manzana o naranja. No disperse los comprimidos en agua o leche. - Coloque el número necesario de comprimidos para la dosis recetada en un vaso. No triture ni divida los comprimidos. - Añada 1 o 2 cucharaditas de jugo de manzana o naranja al número recetado de comprimidos. - Espere 5 minutos, después agite el jugo y los comprimidos hasta que se dispersen. - Tome o administre la mezcla inmediatamente. Los comprimidos de UPTRAVI también pueden administrarse con alimentos blandos de la siguiente manera: - Cubra la cantidad recetada de comprimidos de 100 mcg o 150 mcg con una pequeña cantidad de alimentos blandos, como yogur, puré de manzana o de banana. - Tome o administre la mezcla inmediatamente. Asegúrese de que no quede ningún medicamento restante en el recipiente, agregue más alimentos blandos y tome o administre la mezcla inmediatamente. No conserve los comprimidos de UPTRAVI que ya estén mezclados con jugo o alimentos blandos para usarlos más adelante. - Si usted o su hijo olvidan tomar una dosis de UPTRAVI, hágalo en cuanto se acuerde. Si la siguiente dosis programada debe administrarse dentro de las 6 horas siguientes, omita la dosis que olvidó. Tome la siguiente dosis en el horario habitual. - Si usted o su hijo se saltan la dosis de UPTRAVI durante 3 días o más, llame a su proveedor de atención médica para ver si es necesario cambiar la dosis. - Si usted o su hijo toman demasiado UPTRAVI, llame a su proveedor de atención médica o acuda inmediatamente a la sala de emergencias del hospital más cercano. UPTRAVI administrado por inyección intravenosa (IV) - El proveedor de atención médica le administrará UPTRAVI en la vena a través de una vía intravenosa. - El proveedor de atención médica decidirá la cantidad de UPTRAVI inyectable que recibirá cada día en función de su dosis actual de UPTRAVI en comprimidos.		

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de UPTRAVI?

Los efectos secundarios más comunes de UPTRAVI en adultos y niños incluyen los siguientes:

- dolor de cabeza
- dolor mandibular
- dolor muscular
- dolor en brazos o piernas
- diarrea
- náuseas
- vómitos
- rubefacción

Otros efectos secundarios frecuentes de UPTRAVI en adultos son:

- dolor en las articulaciones
- recuento bajo de glóbulos rojos
- enrojecimiento, dolor o hinchazón alrededor del lugar de la inyección
- sarpullido
- falta de apetito

Otros efectos secundarios frecuentes en los niños son dolor de estómago (abdominal).

Estos no son todos los posibles efectos secundarios de UPTRAVI.

Llame al médico para pedir asesoría médica sobre los efectos secundarios. Puede informar los efectos secundarios llamando a la FDA al 1-800-FDA-1088.

¿Cómo debo conservar los comprimidos de UPTRAVI?

- Almacene los comprimidos de UPTRAVI a temperatura ambiente entre 20 °C y 25 °C (68 °F y 77 °F).
- Conserve los comprimidos de UPTRAVI de 100 mcg o 150 mcg en el envase original para protegerlo de la humedad.

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 o su hijo. 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?

UPTRAVI comprimidos

Componente activo: selexipag

Componentes 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. El material de recubrimiento de los comprimidos de 100 mcg y 150 mcg también contiene talco.

UPTRAVI para inyección

Componente activo: selexipag

Componentes inactivos: glicina, ácido fosfórico, polisorbato 20 e hidróxido de sodio.

Fabricado para:

Actelion Pharmaceuticals US, Inc.

Titusville, NJ 08560, EE. UU.

Para información de patentes: www.janssenpatents.com

© Johnson & Johnson and its affiliates, 2015–2021, 2026.

Para obtener más información, comuníquese con Actelion al 1-800-526-7736 o visite www.UPTRAVI.com.

La Información para el paciente fue aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos (Food and Drug Administration, FDA) de los Estados Unidos.

Revisado: 5/2026

cp-222608v6