

Baden, juillet 2017

INFORMATION IMPORTANTE CONCERNANT LA SÉCURITÉ

Uptravi® (sélexipag), comprimés pelliculés
Nouvelle contre-indication: l'administration concomitante de sélexipag et d'inhibiteurs puissants du CYP2C8 est contre-indiquée.

Madame, Monsieur,

En accord avec Swissmedic, Actelion souhaite vous communiquer de nouvelles informations importantes concernant la sécurité d'Uptravi® (sélexipag).

Résumé

- **L'administration concomitante d'Uptravi® (sélexipag) et d'inhibiteurs puissants du CYP2C8 (p. ex. gemfibrozil) est une nouvelle contre-indication qui sera mentionnée dans l'information sur le médicament.**
- **L'administration concomitante de sélexipag et de gemfibrozil a provoqué une augmentation d'un facteur 11 de l'exposition au métabolite actif du sélexipag et un risque accru d'effets indésirables.**
- **Un ajustement de la dose du sélexipag doit être envisagé en cas d'administration concomitante d'inhibiteurs modérés du CYP2C8 (p. ex. clopidogrel, déférasirox, tériflunomide).**

Informations contextuelles

Uptravi®, qui contient la substance active sélexipag, est indiqué dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) chez les patients atteints d'une limitation fonctionnelle avancée (classe fonctionnelle III/IV de la NYHA) pour retarder la progression de la maladie.

Le sélexipag et son métabolite actif ACT-333679 sont des agonistes du récepteur de la prostacycline (IP). L'effet est essentiellement assuré par le métabolite actif.

La stimulation du récepteur IP par le sélexipag et son métabolite actif induit aussi bien une réponse vasodilatatrice que des effets antiprolifératifs et antifibrosiques.

La pharmacocinétique du sélexipag et de son métabolite actif a été évaluée chez des volontaires sains lors de l'administration concomitante de gemfibrozil, un inhibiteur puissant du CYP2C8. L'exposition au sélexipag a approximativement doublé sous gemfibrozil, tandis que l'exposition au métabolite actif a augmenté d'un facteur 11.

Le nombre et l'intensité des effets indésirables liés à la prostacycline ont été plus élevés lors de l'administration concomitante de sélexipag et de gemfibrozil [20/20 (100%) des volontaires] que lors de l'administration du sélexipag seul [15/20 (75%) des volontaires]. Cela

concorde avec l'augmentation d'un facteur 11 de l'exposition au métabolite actif, lequel est essentiellement responsable de l'effet pharmacodynamique du sélexipag.

L'exposition au métabolite actif étant 11 fois plus élevée lors de l'administration concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP2C8, des symptômes et effets indésirables significatifs sont probables chez les patients. Les effets indésirables auxquels il faut le plus fréquemment s'attendre sont les suivants: céphalées, nausées, vomissements. Ceux-ci peuvent nécessiter l'arrêt du traitement. C'est pourquoi l'administration concomitante de sélexipag et d'inhibiteurs puissants du CYP2C8 (p. ex. gemfibrozil) est désormais contre-indiquée.

L'effet d'inhibiteurs modérés du CYP2C8 (p. ex. clopidogrel, déférasirox, tériflunomide) sur l'exposition au sélexipag et à son métabolite actif n'a pas été évalué. Un ajustement de la dose du sélexipag doit être envisagé en cas d'administration concomitante d'un inhibiteur modéré du CYP2C8. Il faut être attentif aux symptômes de surdosage mentionnés.

Mesures

L'information professionnelle et l'information destinée aux patients seront adaptées en conséquence.

L'information sur le médicament actuelle sera disponible sur le site web de Swissmedic à l'adresse www.swissmedicinfo.ch.

Annonce d'effets indésirables

Pour annoncer des effets indésirables liés aux médicaments (EI), Swissmedic recommande d'utiliser le portail d'annonce développé à cet effet. Les EI peuvent être directement annoncés via le portail de vigilance et d'annonce électronique (*Electronic Vigilance System - EIViS*). Toutes les informations nécessaires figurent sur le site www.swissmedic.ch > Surveillance du marché > Pharmacovigilance.

Centre d'informations

Pour toute question ou information complémentaire, veuillez nous contacter par téléphone au 056 200 29 53 ou par e-mail à l'adresse drugsafety_baden@actelion.com.

Avec nos meilleures salutations,

Actelion Pharma Schweiz AG

Dr. Etienne Bucher
General Manager

Dr. Jörg Beron
Medical Manager