FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Selexipag Dr. Reddys 200 microgramos comprimidos recubiertos con película EFG
Selexipag Dr. Reddys 400 microgramos comprimidos recubiertos con película EFG
Selexipag Dr. Reddys 600 microgramos comprimidos recubiertos con película EFG
Selexipag Dr. Reddys 800 microgramos comprimidos recubiertos con película EFG
Selexipag Dr. Reddys 1 000 microgramos comprimidos recubiertos con película EFG
Selexipag Dr. Reddys 1 200 microgramos comprimidos recubiertos con película EFG
Selexipag Dr. Reddys 1 400 microgramos comprimidos recubiertos con película EFG
Selexipag Dr. Reddys 1 600 microgramos comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Selexipag Dr. Reddys 200 microgramos comprimidos recubiertos con película EFG
Cada comprimido recubierto con película contiene 200 microgramos de selexipag.

Selexipag Dr. Reddys 400 microgramos comprimidos recubiertos con película EFG
Cada comprimido recubierto con película contiene 400 microgramos de selexipag.

Selexipag Dr. Reddys 600 microgramos comprimidos recubiertos con película EFG
Cada comprimido recubierto con película contiene 600 microgramos de selexipag.

Selexipag Dr. Reddys 800 microgramos comprimidos recubiertos con película EFG
Cada comprimido recubierto con película contiene 800 microgramos de selexipag.

Selexipag Dr. Reddys 1 000 microgramos comprimidos recubiertos con película EFG
Cada comprimido recubierto con película contiene 1 000 microgramos de selexipag.

Selexipag Dr. Reddys 1 200 microgramos comprimidos recubiertos con película EFG
Cada comprimido recubierto con película contiene 1 200 microgramos de selexipag.

Selexipag Dr. Reddys 1 400 microgramos comprimidos recubiertos con película EFG
Cada comprimido recubierto con película contiene 1 400 microgramos de selexipag.

Selexipag Dr. Reddys 1 600 microgramos comprimidos recubiertos con película EFG
Cada comprimido recubierto con película contiene 1 600 microgramos de selexipag.

Excipiente con efecto conocido
Selexipag Dr. Reddys 600 microgramos comprimidos recubiertos con película EFG contiene rojo allura AC (E129).
Selexipag Dr. Reddys 1 200 microgramos comprimidos recubiertos con película EFG contiene rojo allura AC (E129).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película

Selexipag Dr. Reddys 200 microgramos comprimidos recubiertos con película EFG
Comprimidos recubiertos con película redondos, de 7 mm de diámetro, color amarillo claro, con el grabado «2» en una cara.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Selexipag Dr. Reddys 400 microgramos comprimidos recubiertos con película EFG
Comprimidos recubiertos con película redondos, de 7 mm de diámetro, de color rojo, con el grabado «4» en una cara.

Selexipag Dr. Reddys 600 microgramos comprimidos recubiertos con película EFG
Comprimidos recubiertos con película redondos, de 7 mm de diámetro, de color violeta claro, con el grabado «6» en una cara.

Selexipag Dr. Reddys 800 microgramos comprimidos recubiertos con película EFG
Comprimidos recubiertos con película redondos, de 7 mm de diámetro, de color verde, con el grabado «8» en una cara.

Selexipag Dr. Reddys 1 000 microgramos comprimidos recubiertos con película EFG
Comprimidos recubiertos con película redondos, de 7 mm de diámetro, de color naranja, con el grabado «10» en una cara.

Selexipag Dr. Reddys 1 200 microgramos comprimidos recubiertos con película EFG
Comprimidos recubiertos con película redondos, de 7 mm de diámetro, de color violeta oscuro, con el grabado «12» en una cara.

Selexipag Dr. Reddys 1 400 microgramos comprimidos recubiertos con película EFG
Comprimidos recubiertos con película redondos, de 7 mm de diámetro, de color amarillo oscuro, con el grabado «14» en una cara.

Selexipag Dr. Reddys 1 600 microgramos comprimidos recubiertos con película EFG
Comprimidos recubiertos con película redondos, de 7 mm de diámetro, de color marrón, con el grabado «16» en una cara.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Selexipag está indicado para el tratamiento a largo plazo de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) en pacientes adultos en clase funcional (CF) II-III de la OMS, en terapia de combinación en pacientes controlados, de forma insuficiente, con un antagonista del receptor de la endotelina (ARE) y/o un inhibidor de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE-5), o en monoterapia en pacientes que no son candidatos a estas terapias.

Se ha demostrado su eficacia en una población de pacientes con HAP que incluye HAP idiopática y heredable, HAP asociada a trastornos del tejido conjuntivo, y HAP asociada a cardiopatía congénita corregida simple (ver sección 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado únicamente por un médico con experiencia en el tratamiento de la HAP.

Posología
Ajuste individualizado de la dosis
Se debe ajustar la dosis de cada paciente hasta alcanzar la dosis más alta tolerada de forma individual, que puede oscilar entre 200 microgramos administrados dos veces al día y 1 600 microgramos administrados dos veces al día (dosis de mantenimiento individualizada).

La dosis inicial recomendada es de 200 microgramos administrados dos veces al día, con un intervalo entre tomas de aproximadamente 12 horas. La dosis se aumenta en incrementos de 200 microgramos

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

administrados dos veces al día, generalmente con intervalos de una semana. Al inicio del tratamiento y en cada fase de aumento progresivo de la dosis, se recomienda la administración de la primera dosis por la noche. Durante el ajuste de la dosis se pueden presentar reacciones adversas que reflejan el mecanismo de acción de selexipag (como cefalea, diarrea, náuseas y vómitos, dolor mandibular, mialgia, dolor en las extremidades, artralgia y rubefacción). Estas suelen ser transitorias o controlables con un tratamiento sintomático (ver sección 4.8). Sin embargo, si un paciente alcanza una dosis que no puede tolerar, esta se debe reducir al nivel de dosis previo.

En los pacientes en que el aumento progresivo de la dosis se vea limitado por razones ajenas a las reacciones adversas que reflejan el mecanismo de acción de selexipag, se puede considerar un segundo intento para continuar con el aumento progresivo de la dosis hasta la dosis más alta tolerada de forma individual hasta una dosis máxima de 1 600 microgramos administrados dos veces al día.

Dosis de mantenimiento individualizada
Se debe mantener la dosis más alta tolerada alcanzada durante el ajuste de la dosis. Si con el tiempo el tratamiento se tolera peor a una dosis determinada, se debe considerar el tratamiento sintomático y/o la reducción de la dosis hasta el nivel inmediatamente inferior.

Interrupciones y suspensiones
En caso de olvidar tomar una dosis, esta se debe tomar lo antes posible. La dosis olvidada no se debe tomar en caso de que la siguiente dosis programada se deba tomar en las siguientes 6 horas aproximadamente.

En caso de interrumpir el tratamiento durante 3 o más días, se debe volver a tomar selexipag a una dosis inferior y a continuación, aumentar la dosis.

Se dispone de escasa experiencia sobre la suspensión brusca del tratamiento con selexipag en pacientes con HAP. No se han observado casos de rebote agudo.

Sin embargo, si se toma la decisión de retirar el tratamiento con selexipag, se debe hacer de forma gradual a la vez que se introduce un tratamiento alternativo.

Ajuste de la dosis por administración conjunta de inhibidores moderados de CYP2C8
Cuando se administre de forma conjunta con inhibidores moderados de CYP2C8 (como clopidogrel, deferasirox y teriflunomida), la dosis diaria total de selexipag se debe reducir a la mitad mediante la administración de la mitad de cada dosis dos veces al día. Opcionalmente, se puede continuar con una frecuencia de administración de una vez al día para alcanzar la mitad de la dosis diaria de selexipag en pacientes que ya están bien controlados con una pauta de una dosis diaria o se puede aplicar en pacientes para los que no se disponga de la(s) concentración(es) de dosis adecuada(s) que soporte(n) una dosificación de dos veces al día con la mitad de dosis. Si el tratamiento no se tolera a una dosis determinada, se deberá considerar el tratamiento sintomático y/o una reducción de la dosis a la siguiente dosis inferior. Cuando cese la administración conjunta con un inhibidor moderado de CYP2C8, la dosis diaria total de selexipag debe aumentar según proceda. No se debe superar la dosis máxima de 1.600 microgramos dos veces al día (ver sección 4.5).

<u>Poblaciones especiales</u>
Edad avanzada (≥ 65 años)
No se requieren ajustes de la dosis en pacientes de edad avanzada (ver sección 5.2). Existe una experiencia clínica limitada en pacientes mayores de 75 años; por tanto, selexipag se debe utilizar con precaución en esta población (ver sección 4.4).

Insuficiencia hepática
No se debe administrar selexipag en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh, ver sección 4.4). En pacientes con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh), la dosis inicial del tratamiento debe ser de 100 microgramos dos veces al día y se debe aumentar con intervalos semanales mediante incrementos de 100 microgramos dos veces al día hasta que se experimenten reacciones adversas

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

que reflejen el mecanismo de acción de selexipag que no sean tolerables o no se puedan tratar médicamente. En estos pacientes, la dosis máxima es de 800 microgramos administrados dos veces al día. Opcionalmente, se puede continuar con una frecuencia de administración de una vez al día para alcanzar la mitad de la dosis diaria de selexipag en pacientes que ya están bien controlados con una pauta de una dosis diaria o se puede aplicar en pacientes para los que no se disponga de la(s) concentración(es) de dosis adecuada(s) que soporte(n) una dosificación de dos veces al día con la mitad de dosis. No se requiere un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh).

Insuficiencia renal
No se requiere un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No se requiere modificar la dosis inicial en pacientes con insuficiencia renal grave (tasa de filtración glomerular estimada [TFGe] < 30 ml/min/1,73 m^2); el ajuste de la dosis se debe realizar con precaución en estos pacientes (ver sección 4.4).

Población pediátrica
No se ha establecido todavía la seguridad y la eficacia de selexipag en niños entre 2 y 18 años. Los datos provisionales actualmente disponibles están descritos en las secciones 5.1 y 5.2, sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica. No se recomienda la administración de selexipag en la población pediátrica.

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de selexipag en niños menores de 2 años de edad, ya que los estudios realizados en animales mostraron un mayor riesgo de intususcepción. Se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos (ver sección 5.3).

Forma de administración
Vía oral.

Los comprimidos recubiertos con película se deben administrar por vía oral por la mañana y por la noche. Para mejorar la tolerabilidad se recomienda tomar selexipag junto con las comidas y, al inicio de cada fase de aumento progresivo de la dosis, tomar la primera dosis aumentada por la noche.

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

Se indicará a los pacientes con mala visión o invidentes que soliciten ayuda de otra persona para tomar Selexipag Dr. Reddys durante el periodo de ajuste de la dosis.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Cardiopatía isquémica grave o angina inestable.
- Infarto de miocardio en los 6 últimos meses.
- Insuficiencia cardíaca descompensada sin estricta supervisión médica.
- Arritmias graves.
- Acontecimientos cerebrovasculares (p. ej., accidente isquémico transitorio o accidente cerebrovascular) en los 3 últimos meses.
- Defecto valvular congénito o adquirido, con alteraciones clínicamente relevantes en la función miocárdica no relacionadas con la hipertensión pulmonar.
- Uso concomitante con inhibidores potentes de CYP2C8 (p.ej., gemfibrozilo; ver sección 4.5).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Hipotensión

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Selexipag presenta propiedades vasodilatadoras que pueden provocar una disminución de la presión arterial. Antes de prescribir selexipag, el médico debe considerar con detenimiento la posibilidad de que los pacientes con determinadas enfermedades subyacentes se pudieran ver afectados negativamente por los efectos vasodilatadores (p. ej., los pacientes en tratamiento con antihipertensivos o con hipotensión en reposo, hipovolemia, obstrucción grave del flujo de salida del ventrículo izquierdo o disfunción autonómica) (ver sección 4.8).

Hipertiroidismo
Se han observado casos de hipertiroidismo durante el tratamiento con selexipag. Se recomienda la realización de pruebas de la función tiroidea en presencia de síntomas o signos de hipertiroidismo (ver sección 4.8).

Enfermedad pulmonar venooclusiva
Se han notificado casos de edema pulmonar asociado al tratamiento con vasodilatadores (principalmente con las prostaciclinas) en pacientes con enfermedad pulmonar venooclusiva. Por consiguiente, si aparecen signos de edema pulmonar cuando se administra selexipag a pacientes con HAP, se debe valorar una posible enfermedad pulmonar venooclusiva. En caso de que se confirme, se debe suspender el tratamiento.

Edad avanzada (≥ 65 años)
Se dispone de escasa experiencia clínica sobre el tratamiento con selexipag en pacientes mayores de 75 años; por lo tanto, selexipag se debe administrar con precaución en esta población de pacientes (ver sección 4.2).

Insuficiencia hepática
No se dispone de experiencia clínica en relación al tratamiento con selexipag en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh); por tanto, no se debe administrar el tratamiento en estos pacientes. La exposición a selexipag y su metabolito activo resulta aumentada en los pacientes con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh; ver sección 5.2). En los pacientes con insuficiencia hepática moderada, se debe reducir la dosis diaria total de selexipag (ver sección 4.2).

Insuficiencia renal
En pacientes con insuficiencia renal grave (TFGe < 30 ml/min/1,73 m^2), se debe prestar especial atención durante la fase de ajuste de la dosis. No se dispone de experiencia en relación al tratamiento con selexipag en pacientes sometidos a diálisis (ver sección 5.2), por lo que no se debe administrar selexipag a estos pacientes.

Mujeres en edad fértil
Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos fiables durante el tratamiento con selexipag (ver sección 4.6).

Excipientes
Selexipag Dr. Reddys 600 y 1 200 microgramos comprimidos recubiertos con película contiene rojo allura AC (E129), que puede causar reacciones alérgicas.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efecto de otros medicamentos sobre selexipag
Selexipag se hidroliza para dar lugar a su metabolito activo mediante carboxilesterasas (ver sección 5.2).

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

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

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

Inhibidores de CYP2C8
En presencia de gemfibrozilo 600 mg, un inhibidor potente de CYP2C8, administrado dos veces al día, la exposición a selexipag aumentó 2 veces de forma aproximada, mientras que la exposición al metabolito activo, el mayor contribuyente a la eficacia, aumentó 11 veces de forma aproximada. La administración concomitante de selexipag con inhibidores potentes de CYP2C8 (p.ej., gemfibrozilo) está contraindicada (ver sección 4.3).

La administración conjunta de selexipag y clopidogrel (dosis de carga de 300 mg o dosis de mantenimiento de 75 mg una vez al día), un inhibidor moderado de CYP2C8, no produjo ningún efecto relevante sobre la exposición al selexipag pero aumentó la exposición al metabolito activo aproximadamente 2,2 y 2,7 veces después de la dosis de carga y la dosis de mantenimiento, respectivamente. La dosis diaria total de selexipag se debe reducir mediante la reducción de cada dosis a la mitad cuando se administre de modo conjunto con inhibidores moderados de CYP2C8 (como clopidogrel, deferasirox, teriflunomida). Opcionalmente, se puede continuar con una frecuencia de administración de una vez al día para alcanzar la mitad de la dosis diaria de

Selexipag en pacientes que ya están bien controlados con una pauta de una dosis diaria o se puede aplicar en pacientes para los que no se disponga de la(s) concentración(es) de dosis adecuada(s) que soporte(n) una dosificación de dos veces al día con la mitad de dosis. Cuando cese la administración conjunta con un inhibidor moderado de CYP2C8, aumente la dosis diaria total de selexipag según proceda. No se debe superar la dosis máxima de 1.600 microgramos dos veces al día (ver sección 4.2).

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

Inhibidores de UGT1A3 y UGT2B7
No se ha estudiado el efecto de los inhibidores potentes de UGT1A3 y UGT2B7 (ácido valproico, probenecid y fluconazol) sobre la exposición a selexipag y su metabolito activo. Se requiere precaución al administrar estos medicamentos de forma concomitante con selexipag. No se puede excluir una posible interacción farmacocinética con inhibidores potentes de UGT1A3 y UGT2B7.

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

Tratamientos específicos de la HAP
En el ensayo de fase III controlado con placebo realizado en pacientes con HAP, el tratamiento con selexipag en combinación con un ARE y un inhibidor de la PDE-5 dio lugar a una disminución del 30% en la exposición al metabolito activo.

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

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

clínicamente relevante.
Efecto de selexipag sobre otros medicamentos

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

Anticoagulantes o inhibidores de la agregación plaquetaria
Selexipag es un inhibidor de la agregación plaquetaria *in vitro.* En el estudio de fase III controlado con placebo realizado en pacientes con HAP, no se detectó un aumento del riesgo de hemorragia con selexipag en comparación con el placebo, incluyendo los casos en que selexipag se administró junto con anticoagulantes (como la heparina o anticoagulantes de tipo cumarina) o inhibidores de la agregación plaquetaria. En un estudio realizado en sujetos sanos, selexipag (400 microgramos dos veces al día) no alteró la exposición a S-warfarina (sustrato de CYP2C9) o R-warfarina (sustrato de CYP3A4) tras la administración de una única dosis de 20 mg de warfarina. Selexipag no alteró el efecto farmacodinámico de la warfarina sobre el índice internacional normalizado (INR).

Midazolam
En el estado estacionario tras alcanzar la dosis máxima de 1 600 microgramos de selexipag dos veces al día, no se observaron cambios clínicamente relevantes sobre la exposición a midazolam, sustrato sensible de CYP3A4 en el intestino y el hígado, o a su metabolito, 1 hidroximidazolam. La administración concomitante de selexipag con sustratos del CYP3A4 no requiere ajuste de dosis.

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

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil
Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos fiables durante el tratamiento con selexipag (ver sección 4.4).

Embarazo
No se dispone de datos sobre el tratamiento con selexipag en mujeres embarazadas. Los estudios llevados a cabo en animales no indican ningún efecto perjudicial directo o indirecto en relación a la toxicidad para la reproducción. Selexipag y su metabolito principal presentaron una potencia *in vitro* del receptor de prostaciclina (IP) entre 20 y 80 veces inferior en especies animales en un modelo de toxicidad para la reproducción comparada con humanos. Por tanto, los márgenes de seguridad para los posibles efectos asociados al receptor IP sobre la reproducción son menores a los efectos no asociados al IP. (ver sección 5.3).

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

Lactancia
Se desconoce si selexipag o sus metabolitos se excretan en la leche materna. En ratas, selexipag o sus metabolitos se excretan en la leche (ver sección 5.3). No se puede excluir un riesgo para el lactante. Selexipag no se debe utilizar durante la lactancia.

Fertilidad
No se dispone de datos clínicos. En estudios realizados en ratas, selexipag a altas dosis provocó alteraciones transitorias en los ciclos estrales que no afectaron a la fertilidad (ver sección 5.3). Se desconoce la relevancia en humanos.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de selexipag sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Se debe tener en cuenta el estado clínico del paciente y el perfil de reacciones adversas de selexipag (como cefalea, hipotensión, ver sección 4.8) a la hora de considerar la capacidad del paciente para conducir y utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

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

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

Tabla de reacciones adversas

En la tabla siguiente se muestran las reacciones adversas asociadas a selexipag obtenidas a partir del estudio clínico pivotal GRIPHON y de la vigilancia poscomercialización. Las reacciones adversas se clasifican por frecuencia dentro de cada clase por órganos y por sistema y se presentan en orden de gravedad decreciente. Las frecuencias se definen como muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10); poco frecuentes (≥ 1/1 000 a < 1/100); raras (≥ 1/10 000 a < 1/1 000) y muy raras (< 1/10 000).

Clasificación por órganos y sistemas	**Muy frecuentes**	**Frecuentes**	**Poco frecuentes**
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Anemia* Disminución de la hemoglobina*	
Trastornos endocrinos		Hipertiroidismo* Disminución de la tirotropina	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Disminución del apetito Pérdida de peso	
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea*		
Trastornos cardíacos			Taquicardia sinusal*
Trastornos vasculares	Rubefacción*	Hipotensión*	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Nasofaringitis (de origen no infeccioso)	Congestión nasal	
Trastornos gastrointestinales	Diarrea* Vómitos* Náuseas*	Dolor abdominal Dispepsia*	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción Urticaria Eritema Angioedema†	

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor mandibular* Mialgia* Artralgia* Dolor en las extremidades*		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Dolor	

* Ver sección «Descripción de reacciones adversas seleccionadas».

† Se han notificado casos de angioedema en la experiencia poscomercialización con una latencia que puede superar los 30 días de tratamiento.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

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

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

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

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

En un estudio de fase III controlado con placebo realizado en pacientes diagnosticados recientemente de HAP, la media de los cambios absolutos en la hemoglobina en las visitas periódicas en comparación con los niveles iniciales osciló entre −1,77 y −1,26 g/dl en el grupo de tratamiento triple (selexipag, macitentán, tadalafilo) frente a entre −1,61 y −1,28 g/dl en el grupo de tratamiento doble (placebo, macitentán y tadalafilo). Se observó una disminución en la concentración de hemoglobina respecto al nivel inicial hasta niveles inferiores a 10 g/dl en el 19,0% de los pacientes del grupo de tratamiento triple y en el 14,5% del grupo de tratamiento doble. Se observó anemia con una frecuencia muy frecuente (13,4%) en el grupo de tratamiento triple en comparación con una frecuencia frecuente (8,3%) en el grupo de tratamiento doble.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Pruebas de la función tiroidea
En un estudio de fase III controlado con placebo realizado en pacientes con HAP, se observó hipertiroidismo en el 1,6% de los pacientes en el grupo de selexipag, frente a ningún caso en el grupo de placebo (ver sección 4.4). Se observó una reducción (hasta −0,3 MU/l respecto a la mediana inicial de 2,5 MU/l) en la mediana para la tirotropina (TSH) en la mayoría de las visitas realizadas en los pacientes incluidos en el grupo de selexipag. En el grupo de placebo se observó un cambio mínimo en los valores medianos. No se observaron cambios en la triyodotironina (T3) o la tiroxina (T4) en ninguno de los grupos.

Aumento de la frecuencia cardíaca
En el estudio de fase III controlado con placebo realizado en pacientes con HAP, se observó un aumento transitorio en la frecuencia cardíaca media de 3–4 lpm a las 2–4 horas tras la administración de una dosis. Las exploraciones mediante electrocardiograma realizadas mostraron taquicardia sinusal en el 11,3% de los pacientes en el grupo de selexipag frente al 8,8% en el grupo de placebo (ver sección 5.1).

Hipotensión
En el estudio de fase III controlado con placebo realizado en pacientes con HAP, se notificó hipotensión en el 5,8 % de los pacientes en el grupo de selexipag frente al 3,8 % en el grupo de placebo. La media de los cambios absolutos en la presión arterial sistólica en las visitas periódicas en comparación con los niveles iniciales osciló entre −2,0 y −1,5 mm Hg en el grupo de selexipag frente a entre −1,3 y 0,0 mm Hg en el grupo de placebo y en la presión arterial diastólica osciló entre −1,6 y
−0,1 mm Hg en el grupo de selexipag frente a entre −1,1 y 0,3 mm Hg en el grupo de placebo. Se observó una disminución de la presión arterial sistólica por debajo de 90 mm Hg en el 9,7% de los pacientes en el grupo de selexipag frente al 6,7% en el grupo de placebo.

Dispepsia
En un estudio de fase III controlado con placebo realizado en pacientes diagnosticados recientemente de HAP, se observó dispepsia con una frecuencia muy frecuente (16,8%) en los pacientes que recibieron el tratamiento triple (selexipag, macitentán, tadalafilo) en comparación con una frecuencia frecuente (8,3%) en los pacientes que recibieron el tratamiento doble (placebo, macitentán y tadalafilo).

Seguridad a largo plazo
De los 1 156 pacientes que participaron en el estudio pivotal, 709 pacientes participaron en un estudio de extensión abierta a largo plazo (330 pacientes que continuaron con selexipag del estudio GRIPHON y 379 pacientes que recibieron placebo en el GRIPHON y cambiaron a selexipag). El seguimiento a largo plazo de los pacientes tratados con selexipag durante una mediana de duración del tratamiento de 30,5 meses y durante un máximo de hasta 103 meses mostró un perfil de seguridad que era similar al observado en el estudio clínico pivotal descrito anteriormente.

Notificación de sospechas de reacciones adversas
Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: https://www.notificaRAM.es.

4.9 Sobredosis

Se han notificado casos aislados de sobredosis por encima de 3 200 microgramos en adultos. La única consecuencia notificada fue náuseas leves y transitorias. En caso de sobredosis se deben adoptar las medidas de apoyo necesarias. Es poco probable que la diálisis resulte efectiva, ya que selexipag y su metabolito activo se encuentran mayoritariamente unidos a proteínas.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

Mecanismo de acción
Selexipag es un agonista selectivo del receptor IP claramente diferenciado de la prostaciclina y sus análogos. Selexipag es hidrolizado por las carboxilesterasas para dar lugar a su metabolito activo, que es aproximadamente 37 veces más potente que selexipag. Selexipag y su metabolito activo son agonistas de alta afinidad del receptor IP con una elevada selectividad para el receptor IP frente a otros receptores prostanoides (EP_1–EP_4, DP, FP y TP). La selectividad frente a los receptores EP_1, EP_3, FP y TP es importante, ya que se trata de receptores contráctiles bien definidos en el tracto gastrointestinal y los vasos sanguíneos. La selectividad frente a los receptores EP_2, EP_4 y DP_1 es importante, ya que se trata de receptores que median los efectos depresores inmunitarios.

La estimulación del receptor IP mediada por selexipag y su metabolito activo provoca un efecto vasodilatador, así como efectos antiproliferativos y antifibróticos. Selexipag previene la remodelación cardíaca y pulmonar en un modelo murino de HAP y provoca una disminución proporcional en las presiones pulmonar y periférica, indicando que la vasodilatación periférica refleja la eficacia farmacodinámica pulmonar. Selexipag no provoca la desensibilización del receptor IP *in vitro* ni taquifilaxia en un modelo murino.

Efectos farmacodinámicos
Electrofisiología cardíaca
En un estudio en profundidad sobre los intervalos QT realizado en individuos adultos sanos, la administración de dosis repetidas de 800 y 1 600 microgramos de selexipag dos veces al día no mostró un efecto sobre la repolarización (intervalo QT_c) o la conducción (intervalos PR y QRS) cardíacas y presentó un leve efecto acelerador sobre la frecuencia cardíaca (el aumento en la frecuencia cardíaca corregido por el placebo y ajustado respecto al valor inicial alcanzó los 6–7 lpm entre las 1,5 y 3 horas tras la administración de 800 microgramos de selexipag y 9–10 lpm en los mismos puntos temporales tras la administración de 1 600 microgramos de selexipag).

Factores de la coagulación
En estudios de fase I y de fase II se observó una leve disminución en los niveles plasmáticos del factor de von Willebrand (FvW) con el tratamiento con selexipag; los valores de FvW se mantuvieron por encima del límite inferior del intervalo de normalidad.

Hemodinámica pulmonar
Un estudio clínico de fase II, doble ciego y controlado con placebo, evaluó las variables hemodinámicas tras 17 semanas de tratamiento en pacientes adultos con HAP de clase funcional II-III según la OMS en tratamiento concomitante con ARE y/o inhibidores de la PDE-5. Los pacientes que recibieron selexipag hasta la dosis tolerada individualmente (incrementos de 200 microgramos dos veces al día hasta 800 microgramos dos veces al día; N = 33) alcanzaron una reducción media en la resistencia vascular pulmonar estadísticamente significativa del 30,3% (intervalo de confianza [IC] del 95%: −44,7% - −12,2%; p = 0,0045) y un aumento en el índice cardíaco (media del efecto del tratamiento) de 0,48 l/min/m^2 (IC 95%: 0,13-0,83) en comparación con el placebo (N = 10).

Eficacia clínica y seguridad
Eficacia en pacientes adultos con HAP (GRIPHON)
El efecto de selexipag sobre la progresión de la HAP ha sido demostrado en un estudio de fase III multicéntrico, a largo plazo (duración máxima de la exposición de aproximadamente 4,2 años), doble ciego, controlado con placebo, en grupos paralelos y dirigido por eventos (GRIPHON), realizado en 1 156 pacientes con HAP sintomática (clase funcional I-IV según la OMS). Los pacientes fueron asignados

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

aleatoriamente al grupo de tratamiento con placebo (N = 582) o selexipag (N = 574) dos veces al día. Se aumentó la dosis a intervalos semanales mediante incrementos de 200 microgramos administrados dos veces al día para determinar la dosis de mantenimiento individualizada (200-1 600 microgramos dos veces al día).

La variable primaria del estudio fue el tiempo hasta la aparición del primer evento de morbilidad o mortalidad previo al final del tratamiento, definida como variable compuesta de muerte (todas las causas) u hospitalización por HAP, o progresión de la HAP que requiere un trasplante de pulmón o una septostomía auricular con balón, o inicio del tratamiento parenteral con prostanoides u oxigenoterapia crónica, u otros eventos relacionados con la progresión de la enfermedad (pacientes con clase funcional basal II o III de la OMS en situación basal) confirmados por la disminución en la distancia caminada en el test de la marcha de seis minutos (TM6M) respecto al inicio del estudio (≥ 15%) y el empeoramiento de la clase funcional de la OMS o por la disminución en el TM6M respecto al inicio (≥ 15%) y necesidad de tratamiento específico de la HAP adicional (en pacientes con clase funcional III o IV de la OMS en situación basal).
Todos los eventos fueron confirmados y adjudicados por un comité independiente ciego para el tratamiento asignado.

La edad media fue de 48,1 años (intervalo 18-80 años), con una mayoría de pacientes caucásicos (65,0%) y mujeres (79,8%). El 17,9% de los pacientes eran ≥ 65 y el 1,1% eran ≥ 75 años.
Aproximadamente el 1%, 46%, 53% y 1% de los pacientes presentaban clase funcional I, II, III y IV según la OMS, respectivamente, en situación basal.

La HAP idiopática o heredable fue la etiología más frecuente en la población del estudio (58%), seguida por la HAP debida a trastornos del tejido conectivo (29%), la HAP asociada a cardiopatía congénita corregida simple (10%) y la HAP asociada a otras etiologías (fármacos y toxinas [2%] y VIH [1%]).

Al inicio del tratamiento, la mayoría de los pacientes incluidos (80%) recibían tratamiento con una dosis estable de un medicamento específico para la HAP, ya sea un ARE (15%), un inhibidor de la PDE-5 (32%) o ambos (33%).

La duración mediana total del tratamiento doble ciego fue de 63,7 semanas en el grupo de placebo y de 70,7 semanas en el grupo de selexipag. El 23% de los pacientes tratados con selexipag alcanzaron la dosis de mantenimiento en el intervalo de los 200-400 microgramos, el 31% alcanzaron la dosis en el intervalo de los 600–1 000 microgramos y el 43% alcanzaron la dosis en el intervalo de los 1 200-1 600 microgramos.

El tratamiento con selexipag 200-1 600 microgramos dos veces al día dio como resultado una reducción del 40% (cociente de riesgos instantáneos [*hazard ratio*, HR] 0,60; IC 99%: 0,46-0,78; valor p de la prueba del rango logarítmico unilateral < 0,0001) en la aparición de eventos de morbilidad o mortalidad hasta 7 días tras la administración de la última dosis en comparación con el placebo (Figura 1). El efecto beneficioso de selexipag se atribuye principalmente a la reducción en la hospitalización por HAP y a la reducción en otros eventos de progresión de la enfermedad (Tabla 1).

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Figura 1 Resultados de Kaplan-Meier del primer evento de morbilidad-mortalidad

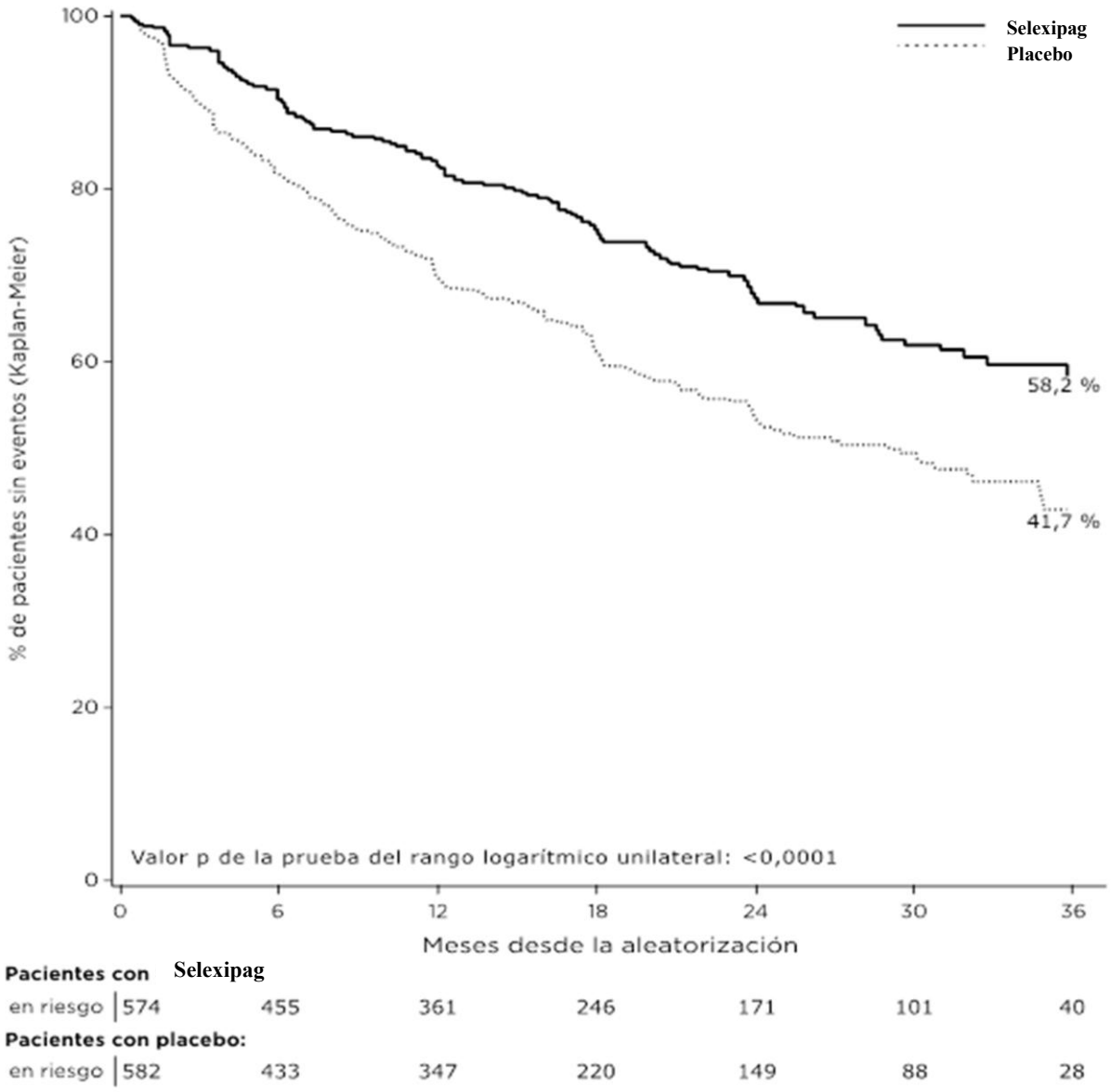


Tabla 1 Resumen de acontecimientos de morbilidad-mortalidad

Variables y estadística	Pacientes con un evento		Comparación de tratamientos: Selexipag frente a placebo			
	Placebo (n=582)	Selexipag (n=574)	Reducción del riesgo absoluto	Reducción del riesgo relativo (IC 99%)	HR (IC del 99%)	Valor p
Eventos de morbilidad-mortalidad[a]	58,3%	41,8%	16,5%	40% (22%; 54%)	0,60 (0,46; 0,78)	<0,0001
Hospitalización debida a HAP[b] n (%)	109 (18,7%)	78 (13,6%)	5,1%	33% (2%; 54%)	0,67 (0,46; 0,98)	0,04
Progresión de la enfermedad[b]	100 (17,2%)	38 (6,6%)	10,6%	64% (41%; 78%)	0,36 (0,22; 0,59)	<0,0001

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

n (%)						
Inicio de prostanoides i.v./s.c. o terapia con oxígeno[b,c] n (%)	15 (2,6%)	11 (1,9%)	0,7%	32% (–90%; 76%)	0,68 (0,24; 1,90)	0,53
Muerte previa al FT + 7 días[d] n (%)	37 (6,4%)	46 (8,0%)	–1,7%	–17% (–107%; 34%)	1,17 (0,66; 2,07)	0,77
Muerte previa al cierre del estudio[d] n (%)	105 (18,0%)	100 (17,4%)	0,6%	3% (–39%; 32%)	0,97 (0,68; 1,39)	0,42

IC = intervalo de confianza; FT = final del tratamiento; HR = cociente de riesgos instantáneos *(hazard ratio)*; i.v. = intravenoso; HAP= hipertensión arterial pulmonar; s.c. = subcutáneo.

[a] Porcentaje de pacientes con un evento a los 36 meses = 100 × (1 – estimación de Kaplan-Meier); cociente de riesgos instantáneos (*hazard ratio*, HR) estimado mediante el modelo Cox de riesgos proporcionales; valor de p de la prueba del rango logarítmico unilateral no estratificada

[b] Porcentaje de pacientes con un evento contemplado en la variable primaria previo al FT + 7 días; cociente de riesgos instantáneos (*hazard ratio*, HR) estimado mediante el método de Aalen y Johansen; valor de p bilateral obtenido mediante el método de Gray

[c] Incluye la «Necesidad de un trasplante de pulmón o una septostomía auricular» (1 paciente tratado con selexipag y 2 con placebo)

[d] Porcentaje de pacientes con un evento previo al FT + 7 días o hasta el cierre del estudio; cociente de riesgos instantáneos (*hazard ratio*, HR) estimado mediante el modelo Cox de riesgos proporcionales; valor de p de la prueba del rango logarítmico unilateral no estratificada

El aumento numérico en las muertes hasta el final del tratamiento + 7 días pero no hasta el final del estudio fue investigado adicionalmente mediante modelos matemáticos, demostrando que el desequilibrio en el número de muertes es consistente con el supuesto de un efecto neutral en la mortalidad por HAP y una reducción de los eventos no-mortales.

El efecto observado de selexipag frente a placebo sobre la variable primaria fue consistente con la dosis de mantenimiento individualizada alcanzada, tal y como muestra el cociente de riesgos instantáneos [hazard ratio, HR] para tres categorías predefinidas (0,60 para 200–400 microgramos dos veces al día, 0,53 para 600–1 000 microgramos dos veces al día y 0,64 para 1 200–1 600 microgramos dos veces al día), lo que fue consistente con el efecto global del tratamiento (0,60).
La eficacia de selexipag sobre la variable primaria fue constante en todos los subgrupos de edad, sexo, raza, etiología, zona geográfica y clase funcional según la OMS, así como en monoterapia, en combinación con un ARE o un inhibidor de la PDE-5 o en triple combinación con un ARE y un inhibidor de la PDE-5.

El tiempo trascurrido hasta la muerte asociada a HAP o la hospitalización por HAP fue evaluado como variable secundaria. El riesgo de presentar un evento de esta variable se redujo en un 30% en los pacientes tratados con selexipag en comparación con los tratados con placebo (HR 0,70, IC 99%: 0,50; 0,98; valor de p de la prueba del rango logarítmico unilateral = 0,0031). El porcentaje de pacientes que presentaron un evento en el mes 36 fue del 28,9% y 41,3% en los grupos de selexipag y placebo, respectivamente, con una reducción del riesgo absoluto del 12,4%.

El número de pacientes que experimentaron, como primer evento, fallecimiento debido a la HAP u hospitalización por HAP previo al final del tratamiento fue de 102 (17,8%) en el grupo de selexipag y de 137 (23,5%) en el grupo de placebo. El fallecimiento debido a la HAP como componente de la variable se observó en 16 (2,8%) pacientes tratados con selexipag y 14 (2,4%) tratados con placebo. La hospitalización por HAP se observó en 86 (15,0%) pacientes tratados con selexipag y en 123 (21,1%) pacientes tratados con placebo. Selexipag redujo el riesgo de hospitalización por HAP como primer evento relacionado con la variable en comparación con el placebo (HR 0,67, IC 99%: 0,46; 0,98; valor de p de prueba del rango logarítmico unilateral = 0,04).

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

El número total de fallecimientos por todas las causas previos al cierre del estudio fue de 100 (17,4%) en el grupo de selexipag y de 105 (18,0%) en el grupo de placebo (HR 0,97, IC 99%: 0,68; 1,39). El número total de fallecimientos debidos a la HAP previos al cierre del estudio fue de 70 (12,2%) en el grupo de selexipag y de 83 (14,3%) en el grupo de placebo.

Variables sintomáticas
La capacidad de ejercicio se evaluó como variable secundaria. La mediana del TM6M al inicio del estudio fue de 376 m (intervalo: 90–482 m) y de 369 m (intervalo: 50–515 m) en los pacientes tratados con selexipag y placebo, respectivamente. El tratamiento con selexipag dio como resultado un efecto valle (es decir, aproximadamente 12 horas tras la administración de la dosis) sobre la mediana del TM6M, corregido por el placebo, de 12 m en la semana 26 (IC 99%: 1; 24 m; valor p unilateral = 0,0027). En pacientes sin tratamiento concomitante con medicamentos específicos para la HAP, el efecto valle del tratamiento, corregido por el placebo, fue de 34 m (IC 99%: 10; 63 m).

La calidad de vida fue evaluada en un subgrupo de pacientes incluidos en el estudio GRIPHON utilizando el cuestionario Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review (CAMPHOR). No se observó ningún efecto significativo del tratamiento desde el inicio hasta la semana 26.

Datos a largo plazo en la HAP
Los pacientes incluidos en el estudio pivotal (GRIPHON) eran candidatos para incorporarse a un estudio de extensión abierta a largo plazo. Un total de 574 pacientes fueron tratados con selexipag en el estudio GRIPHON; de ellos, 330 pacientes continuaron con el tratamiento de selexipag en el estudio de extensión abierta. La mediana de la duración del seguimiento fue de 4,5 años y la mediana de la exposición a selexipag fue de 3 años. Durante el seguimiento, en el 28,4% de los pacientes se añadió como mínimo otro medicamento para la HAP a selexipag. No obstante, la mayor parte de la exposición al tratamiento (86,3%) en el total de los 574 pacientes se acumuló sin añadir ningún nuevo medicamento para la HAP. Las estimaciones de Kaplan-Meier de la supervivencia de estos 574 pacientes entre el estudio GRIPHON y el estudio de extensión a largo plazo al cabo de 1, 2, 5 y 7 años fueron del 92%, 85%, 71% y 63%, respectivamente. La supervivencia al cabo de 1, 2, 5 y 7 años para los 273 pacientes con clase funcional II según la OMS en el momento inicial del estudio pivotal fue del 97%, 91%, 80% y 70%, respectivamente, y para los 294 pacientes con clase funcional III según la OMS en el momento inicial fue del 88%, 80%, 62% y 56%, respectivamente.

Dado que se inició un tratamiento adicional para la HAP en un pequeño porcentaje de pacientes y que no se incluyó un grupo de control en el estudio de extensión, no se puede confirmar el beneficio de selexipag para la supervivencia a partir de estos datos.

Tratamiento inicial de triple combinación con selexipag, macitentán y tadalafilo en pacientes diagnosticados recientemente de HAP
En un estudio doble ciego y controlado con placebo, se aleatorizó un total de 247 pacientes diagnosticados recientemente de HAP para evaluar el efecto del tratamiento triple inicial (selexipag, macitentán y tadalafilo) (N = 123) frente al tratamiento doble inicial (placebo, macitentán y tadalafilo) (N = 124).

La variable primaria, el cambio en la resistencia vascular pulmonar (RVP) con respecto al valor inicial en la semana 26, no mostró una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos, aunque sí una mejora con respecto al valor inicial en ambos grupos de tratamiento (reducción relativa del 54% en el grupo de tratamiento triple inicial frente al 52% en el grupo de tratamiento doble inicial).

Durante una mediana de seguimiento de 2 años, fallecieron 4 (3,4%) pacientes en el grupo de tratamiento triple y 12 (9,4%) pacientes en el grupo de tratamiento doble.

Población pediátrica
Eficacia y seguridad provisionales en pacientes pediátricos con HAP (SALTO)
La eficacia y seguridad en pacientes pediátricos de edades comprendidas entre ≥ 2 y < 18 años con HAP se evaluó de forma descriptiva en un estudio de fase III multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

con placebo, de grupos paralelos (SALTO). En total, 138 pacientes fueron aleatorizados en proporción 1:1 para recibir selexipag (N = 69) o placebo (N = 69) dos veces al día. Las dosis de selexipag de 100, 150 o 200 microgramos se aumentaron progresivamente hasta 800, 1 200 o 1 600 microgramos. dos veces al día según la categoría de peso y la tolerabilidad (ver sección 5.2). El análisis provisional se realizó cuando 92 pacientes alcanzaron las 24 semanas de tratamiento.

Lal variable primaria del estudio fue el tiempo transcurrido hasta la primera progresión de la enfermedad confirmada por el Comité de Acontecimientos Clínicos (CAC) hasta 7 días después de la última dosis del tratamiento del estudio. Las variables secundarias y exploratorias incluyeron la seguridad y la tolerabilidad, el cambio en la DR6M, la clase funcional según la OMS y datos de la prohormona N-terminal del péptido natriurético cerebral (NT-proBNP), ecocardiografía, actividad física y mediciones de la calidad de vida.

En general, la mediana de duración del tratamiento fue de 50 semanas y aproximadamente el 50% de los pacientes alcanzaron los 12 meses de tratamiento. La mayoría de los pacientes tenían HAP idiopática (55,8%), recibían terapia combinada de base (74,6%) y eran de clase funcional II según la OMS (76,8%). La media de edad era de 11,8 años (intervalo 3–18 años).
Se notificaron acontecimientos de progresión de la enfermedad confirmados por el CAC en 16 (23,2%) pacientes del grupo de selexipag y 11 (15,9%) del grupo placebo.
La naturaleza de los acontecimientos adversos notificados fue coherente con el perfil de seguridad conocido de selexipag (caracterizado predominantemente por reacciones adversas asociadas similares a las de la prostaciclina; ver sección 4.8) y con los acontecimientos esperados en una población de pacientes con HAP, incluidos los acontecimientos adversos asociados a la progresión de la HAP. Durante el periodo de ajuste de la dosis, la reacción adversa «vómitos» se notificó con mayor frecuencia (19 [27,5%] en el grupo de selexipag y 5 [7,2%] en el grupo placebo) en comparación con los adultos (ver sección 4.8). La progresión de la HAP fue el acontecimiento adverso grave notificado con más frecuencia en 8 (11,6%) pacientes del grupo de selexipag en comparación con 4 (5,8%) en el grupo placebo. El número total de muertes por todas las causas fue de 7 (10,1%) en el grupo de selexipag y 5 (7,2%) en el grupo placebo, de las cuales 5 (7,2%) y 3 (4,3%) ocurrieron durante el tratamiento con selexipag y placebo, respectivamente. Todas las muertes, excepto una, se asociaron a HAP.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética de selexipag y su metabolito activo se ha estudiado principalmente en individuos sanos. La farmacocinética de selexipag y su metabolito activo, tras la administración de ya sea una única o múltiples dosis, fue proporcional a la dosis hasta alcanzar una dosis única de 800 microgramos y múltiples dosis de hasta 1 800 microgramos dos veces al día. Tras la administración de múltiples dosis, se alcanzaron las condiciones de estado estacionario para selexipag y su metabolito activo en un plazo de 3 días. No se observó una acumulación plasmática, ya sea del compuesto original o su metabolito activo, tras la administración de múltiples dosis.
En individuos sanos, la variabilidad interindividual en la exposición (área bajo la curva durante un intervalo entre dosis) en estado estacionario fue del 43% y del 39% para selexipag y su metabolito activo, respectivamente. La variabilidad intraindividual en la exposición fue del 24% y del 19% para selexipag y su metabolito activo, respectivamente.
La exposición a selexipag y su metabolito activo en el estado estacionario resultó similar en pacientes con HAP e individuos sanos. La farmacocinética de selexipag y su metabolito activo en pacientes con HAP no se vio influenciada por la gravedad de la enfermedad y no cambió con el tiempo.

<u>Absorción</u>
Selexipag se absorbe rápidamente y es hidrolizado por las carboxilesterasas para dar lugar a su metabolito activo.

Las concentraciones plasmáticas máximas observadas de selexipag y su metabolito activo tras la administración oral se alcanzan en un plazo de 1–3 horas y 3–4 horas, respectivamente.
La biodisponibilidad absoluta de selexipag en humanos es aproximadamente del 49%. Esto puede ser debido al efecto de primer paso ya que las concentraciones en plasma del metabolito activo son similares

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

después de la misma administración de la dosis por vía oral e intravenosa.

En presencia de alimentos, la exposición a selexipag tras la administración de una dosis única de 400 microgramos aumentó en un 10% en individuos caucásicos y disminuyó en un 15% en individuos japoneses, mientras que la exposición al metabolito activo disminuyó en un 27% (caucásicos) y en un 12% (japoneses). Se notificaron efectos adversos tras la administración en más individuos en ayunas que con alimentos.

Distribución
Selexipag y su metabolito activo se encuentran mayoritariamente unidos a proteínas (alrededor del 99% en total, y se unen en proporciones similares a la albúmina y a la alfa-1-glicoproteína ácida). El volumen de distribución de selexipag en estado estacionario es de 11,7 l.

Biotransformación
Selexipag es hidrolizado a su metabolito activo en el hígado y el intestino por las carboxilesterasas. El metabolismo oxidativo catalizado principalmente por CYP2C8 y en menor medida por CYP3A4 da lugar a la formación de productos hidroxilados y desalquilados. UGT1A3 y UGT2B7 están involucradas en la glucuronidación del metabolito activo. A excepción del metabolito activo, ninguno de los metabolitos circulantes en el plasma excedió el 3% del total de producto asociado al fármaco. Tanto en los individuos sanos como en los pacientes con HAP, tras la administración oral, la exposición al metabolito activo en el estado estacionario es aproximadamente el triple o cuádruple que la del compuesto original.

Eliminación
La eliminación de selexipag se realiza predominantemente a través del metabolismo, con una semivida terminal media de 0,8–2,5 horas. La semivida del metabolito activo es de 6,2–13,5 horas. El aclaramiento corporal total de selexipag es de 17,9 l/hora. La excreción en individuos sanos se completó en 5 días tras la administración y tuvo lugar principalmente a través de las heces (contabilizando un 93% de la dosis administrada), frente al 12% por vía urinaria.

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

Población pediátrica
La farmacocinética del selexipag en pacientes pediátricos de ≥ 2 y < 18 años de edad con HAP se estudió en el estudio de fase II, abierto, de un solo grupo (AC-065A203 [N = 62]) y en SALTO [N = 36] [ver sección 5.1]).

A los pacientes pediátricos se les administró selexipag a una dosis inicial de 100 microgramos dos veces al día (peso corporal ≥ 9 kg y < 25 kg), 150 microgramos dos veces al día (peso corporal ≥ 25 kg y < 50 kg) y 200 microgramos dos veces al día (peso corporal ≥ 50 kg). La dosis se aumentó progresivamente hasta la dosis más alta tolerada individualmente hasta un máximo de 800 microgramos dos veces al día (peso corporal ≥ 9 kg y < 25 kg), 1 200 microgramos dos veces al día (peso corporal ≥ 25 kg y < 50 kg), y 1 600 microgramos dos veces al día (peso corporal ≥ 50 kg). La pauta posológica aplicada ajustada al peso corporal dio lugar a una exposición combinada de selexipag y su metabolito activo comparable a la observada en pacientes adultos.

Insuficiencia renal
Se ha observado un aumento de 1,4 a 1,7 veces en la exposición (concentración plasmática máxima y área bajo la curva de la concentración plasmática respecto al tiempo) a selexipag y su metabolito activo en pacientes con insuficiencia renal grave (TFGe < 30 ml/min/1,73 m^2).

Insuficiencia hepática
En pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh) o moderada (clase B de Child-Pugh), la exposición a selexipag fue del doble y el cuádruple, respectivamente, en comparación con los individuos sanos. La exposición al metabolito activo permaneció prácticamente inalterada en individuos con

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

insuficiencia hepática leve y se dobló en los pacientes con insuficiencia hepática moderada. Únicamente dos individuos con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh) recibieron selexipag. La exposición a selexipag y su metabolito activo en estos dos individuos fue similar a la de los individuos con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh).

Basándose en los datos obtenidos mediante modelos y simulaciones en un estudio realizado en individuos con insuficiencia hepática, se estima que la exposición a selexipag en el estado estacionario en individuos con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh) tras la administración de una dosis diaria es aproximadamente el doble que la observada en individuos sanos durante la administración de dos dosis diarias. Se estima que la exposición al metabolito activo en el estado estacionario en estos pacientes durante la administración de una dosis diaria es similar a la de los individuos sanos durante la administración de dos dosis diarias. Los pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh) mostraron una exposición estimada en el estado estacionario similar a la de los pacientes con insuficiencia hepática moderada durante la administración de una dosis diaria.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En estudios sobre toxicidad inducida por la administración de dosis repetidas realizados en roedores, la importante disminución de la tensión arterial como resultado de una farmacología exagerada provocó signos clínicos transitorios, una disminución en la ingesta alimentaria y una ganancia de peso. En perros adultos y jóvenes, se identificaron los intestinos y huesos / médula ósea como los principales órganos diana tras el tratamiento con selexipag. Se observó un retraso en el cierre de la placa de crecimiento epifisaria femoral o tibial en perros jóvenes. No se ha establecido un nivel en el que no se observen efectos secundarios. En perros jóvenes, se observó esporádicamente una intususcepción debida a efectos asociados a la prostaciclina en la motilidad intestinal. Los márgenes de seguridad adaptados a la potencia del receptor IP para el metabolito activo fueron el doble (basándose en la exposición total) respecto a la exposición terapéutica en humanos. Este hallazgo no se produjo en los estudios de toxicidad realizados en ratones o ratas. Debido a la tendencia específica de especie de los perros a desarrollar una intususcepción, este hallazgo no se considera relevante para los humanos adultos.

El aumento en la osificación del hueso y los cambios asociados en la médula ósea observados en los estudios realizados en perros se consideran debidos a la activación de los receptores EP_4 en perros. Dado que los receptores EP_4 humanos no son activados por selexipag o su metabolito activo, este efecto es específico de especie y, por tanto, no resulta relevante en humanos.

Selexipag y su metabolito activo no son genotóxicos considerando la totalidad de los datos obtenidos en los estudios sobre genotoxicidad realizados.

En estudios sobre carcinogenia de 2 años de duración, selexipag provocó un aumento en la incidencia de adenomas tiroideos en ratones y de adenomas de células de Leydig en ratas. Los mecanismos son específicos de los roedores. Se observó tortuosidad en las arteriolas retinianas tras 2 años de tratamiento, únicamente en ratas. A nivel de mecanismo, el efecto se considera inducido por una vasodilatación crónica y los posteriores cambios en la hemodinámica ocular. Únicamente se observaron otras alteraciones histopatológicas de selexipag con exposiciones consideradas superiores a la máxima humana, lo que indica poca relevancia para su uso en humanos.

En un estudio sobre fertilidad realizado en ratas, se observó una prolongación de los ciclos estrales que dio lugar a un aumento en los días trascurridos hasta la cópula con exposiciones de 173 veces superiores a las terapéuticas (basándose en las exposiciones totales), mientras que el nivel en que no se observaron efectos fue 30 veces superior a las exposiciones terapéuticas. Por otro lado, los parámetros de fertilidad no se vieron afectados.

Selexipag no resultó teratogénico en ratas y conejos (márgenes de exposición por encima de la exposición terapéutica 13 veces superior para selexipag y 43 veces para el metabolito activo, basándose en la exposición total). Los márgenes de seguridad para los efectos potenciales sobre la reproducción

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

relacionados con el receptor IP fueron de 20 para la fertilidad y 5 y 1 (en base a la no exposición) para el desarrollo embrio-fetal en ratas y conejos, respectivamente, cuando se adaptaron las diferencias en la potencia del receptor. En el estudio sobre desarrollo pre y posnatal realizado en ratas, selexipag no provocó ningún efecto sobre la función reproductiva materna y fetal.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo de los comprimidos
Manitol
Almidón de maíz
Hidroxipropilcelulosa de bajo grado desustitución
Hidroxipropilcelulosa
Estearato de magnesio

Cubierta pelicular
Selexipag Dr. Reddys 200 microgramos comprimidos recubiertos con película EFG
Hipromelosa
Hidroxipropilcelulosa
Talco
Carbonato de calcio
Óxido de hierro amarillo (E172)

Selexipag Dr. Reddys 400 microgramos comprimidos recubiertos con película EFG
Hipromelosa
Hidroxipropilcelulosa
Talco
Carbonato de calcio
Óxido de hierro rojo (E172)

Selexipag Dr. Reddys 600 microgramos comprimidos recubiertos con película EFG
Hipromelosa
Hidroxipropilcelulosa
Talco
Carbonato de calcio
Óxido de hierro negro (E172)
Rojo allura AC (E129)
Carmín de índigo (E132)

Selexipag Dr. Reddys 800 microgramos comprimidos recubiertos con película EFG
Hipromelosa
Hidroxipropilcelulosa
Talco
Óxido de hierro amarillo (E172)
Óxido de hierro negro (E172)
Carmín de índigo (E132)

Selexipag Dr. Reddys 1 000 microgramos comprimidos recubiertos con película EFG
Hipromelosa
Hidroxipropilcelulosa
Talco
Carbonato de calcio
Óxido de hierro rojo (E172)
Óxido de hierro amarillo (E172)

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Óxido de hierro negro (E172)

Selexipag Dr. Reddys 1 200 microgramos comprimidos recubiertos con película EFG
Hipromelosa
Hidroxipropilcelulosa
Talco
Carbonato de calcio
Óxido de hierro negro (E172)
Rojo allura AC (E129)
Carmín de índigo (E132)

Selexipag Dr. Reddys 1 400 microgramos comprimidos recubiertos con película EFG
Hipromelosa
Hidroxipropilcelulosa
Talco
Carbonato de calcio
Óxido de hierro amarillo (E172)

Selexipag Dr. Reddys 1 600 microgramos comprimidos recubiertos con película EFG
Hipromelosa
Hidroxipropilcelulosa
Talco
Óxido de hierro rojo (E172)
Óxido de hierro amarillo (E172)
Carbonato calcio
Óxido de hierro negro (E172)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Selexipag Dr. Reddys 200, 600, 1 000 y 1 200 microgramos comprimidos recubiertos con película EFG

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Selexipag Dr. Reddys 400, 800, 1 400 y 1 600 microgramos comprimidos recubiertos con película EFG

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

OPA/Al/PE con desecante - Blísteres de aluminio y blísteres precortados unidosis envasados en cajas de cartón.

Selexipag Dr. Reddys 200 microgramos comprimidos recubiertos con película EFG
Envases de 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130 y 140 comprimidos recubiertos con película.
Envases de 60 o 140 comprimidos recubiertos con película (envases para ajuste de dosis).

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Selexipag Dr. Reddys 400 microgramos, 600 microgramos, 800 microgramos, 1 000 microgramos, 1 200 microgramos, 1 400 microgramos y 1 600 microgramos comprimidos recubiertos con película EFG
Envases de 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130 y 140 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Reddy Pharma Iberia, S.A.
Avda. Josep Tarradelals nº 38
08029 Barcelona
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Selexipag Dr. Reddys 200 microgramos comprimidos recubiertos con película EFG. 91.707
Selexipag Dr. Reddys 400 microgramos comprimidos recubiertos con película EFG. 91.706
Selexipag Dr. Reddys 600 microgramos comprimidos recubiertos con película EFG. 91.705
Selexipag Dr. Reddys 800 microgramos comprimidos recubiertos con película EFG. 91.700
Selexipag Dr. Reddys 1 000 microgramos comprimidos recubiertos con película EFG. 91.701
Selexipag Dr. Reddys 1 200 microgramos comprimidos recubiertos con película EFG. 91.702
Selexipag Dr. Reddys 1 400 microgramos comprimidos recubiertos con película EFG. 91.703
Selexipag Dr. Reddys 1 600 microgramos comprimidos recubiertos con película EFG. 91.704

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Octubre 2026

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Diciembre 2025

La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) http://www.aemps.gob.es/.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS