

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Selexipag Teva 200 mikrogramov
Selexipag Teva 400 mikrogramov
Selexipag Teva 600 mikrogramov
Selexipag Teva 800 mikrogramov
Selexipag Teva 1 000 mikrogramov
Selexipag Teva 1 200 mikrogramov
Selexipag Teva 1 400 mikrogramov
Selexipag Teva 1 600 mikrogramov
filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Selexipag Teva 200 mikrogramov

Každá filmom obalená tableta obsahuje 200 mikrogramov selexipagu.

Selexipag Teva 400 mikrogramov

Každá filmom obalená tableta obsahuje 400 mikrogramov selexipagu.

Selexipag Teva 600 mikrogramov

Každá filmom obalená tableta obsahuje 600 mikrogramov selexipagu.

Selexipag Teva 800 mikrogramov

Každá filmom obalená tableta obsahuje 800 mikrogramov selexipagu.

Selexipag Teva 1 000 mikrogramov

Každá filmom obalená tableta obsahuje 1 000 mikrogramov selexipagu.

Selexipag Teva 1 200 mikrogramov

Každá filmom obalená tableta obsahuje 1 200 mikrogramov selexipagu.

Selexipag Teva 1 400 mikrogramov

Každá filmom obalená tableta obsahuje 1 400 mikrogramov selexipagu.

Selexipag Teva 1 600 mikrogramov

Každá filmom obalená tableta obsahuje 1 600 mikrogramov selexipagu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta

Selexipag Teva 200 mikrogramov

Okrúhla svetložltá filmom obalená tableta s priemerom 7 mm a s označením “2” na jednej strane.

Selexipag Teva 400 mikrogramov

Okrúhla červená filmom obalená tableta s priemerom 7 mm a s označením “4” na jednej strane.

Selexipag Teva 600 mikrogramov

Okrúhla svetlofialová filmom obalená tableta s priemerom 7 mm a s označením “6” na jednej strane.

Selexipag Teva 800 mikrogramov

Okrúhla zelená filmom obalená tableta s priemerom 7 mm a s označením “8” na jednej strane.

Selexipag Teva 1 000 mikrogramov

Okrúhla oranžová filmom obalená tableta s priemerom 7 mm a s označením “10” na jednej strane.

Selexipag Teva 1 200 mikrogramov

Okrúhla tmavofialová filmom obalená tableta s priemerom 7 mm a s označením “12” na jednej strane.

Selexipag Teva 1 400 mikrogramov

Okrúhla tmavožltá filmom obalená tableta s priemerom 7 mm a s označením “14” na jednej strane.

Selexipag Teva 1 600 mikrogramov

Okrúhla hnedá filmom obalená tableta s priemerom 7 mm a s označením “16” na jednej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Selexipag Teva je indikovaný na dlhodobú liečbu pľúcnej arteriálnej hypertenzie (*pulmonary arterial hypertension*, PAH) u dospelých pacientov II. – III. triedy podľa funkčnej klasifikácie WHO ako kombinovaná terapia u pacientov nedostatočne kontrolovaných antagonistom endotelínového receptora (*endothelin receptor antagonist*, ERA) a/alebo inhibítorom fosfodiesterázy typu 5 (PDE-5) alebo ako monoterapia u pacientov, ktorí nie sú kandidátmi na tieto terapie.

Účinnosť bola preukázaná v populácii pacientov s PAH vrátane idiopatickej a hereditárnej PAH, PAH spojenej s poruchami spojivového tkaniva a PAH spojenej s korigovanou jednoduchou vrodenou srdcovou chybou (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu má začať a monitorovať iba lekár so skúsenosťami s liečbou PAH.

Dávkovanie

Individualizovaná titrácia dávky

U každého pacienta má byť dávka titrovaná po dosiahnutí najvyššej individuálne tolerovanej dávky, ktorá sa môže pohybovať od 200 mikrogramov podávaných dvakrát denne do 1 600 mikrogramov podávaných dvakrát denne (individualizovaná udržiavacia dávka).

Odporúčaná začiatková dávka je 200 mikrogramov podávaných dvakrát denne približne po 12 hodinách. Dávka sa zvyšuje po 200 mikrogramoch dvakrát denne zvyčajne v týždenných intervaloch. Na začiatku liečby a zakaždým po zvýšení dávky sa odporúča užiť prvú dávku večer. Počas titrácie dávky sa môžu vyskytnúť niektoré nežiaduce reakcie vyplývajúce z mechanizmu účinku selexipagu (napr. bolesť hlavy, hnačka, nauzea a vracanie, bolesť čeluste, myalgia, bolesť končatín, artralgia a nával tepla). Zvyčajne sú prechodné a dajú sa zvládnuť symptomatickou liečbou (pozri časť 4.8). Ak však pacient dosiahne dávku, ktorú netoleruje, dávka sa má znížiť na predchádzajúcu hodnotu.

U pacientov, u ktorých postupné zvyšovanie dávky bolo zamedzené z iného dôvodu ako pre nežiaduce reakcie vyplývajúce z mechanizmu účinku selexipagu, sa má zvážiť druhý pokus o titrovanie dávky po najvyššiu individuálne tolerovanú dávku až po maximálnu dávku 1 600 mikrogramov dvakrát denne.

Individualizovaná udržiavacia dávka

Najvyššia tolerovaná dávka dosiahnutá počas titrácie dávky sa má udržiavať. Ak je liečba s touto dávkou časom horšie tolerovaná, má sa zvážiť symptomatická liečba a/alebo zníženie dávky na najbližšiu nižšiu dávku.

Prerušenie a ukončenie

Ak sa dávka vynechá, má sa užiť čo najskôr. Vynechaná dávka sa nemá užiť, ak do nasledujúcej dávky zostáva približne 6 hodín.

Ak sa liečba vynechá na 3 a viac dní, Selexipag Teva sa má začať užívať s nižšou dávkou a potom sa má titrovať smerom nahor.

K dispozícii sú obmedzené údaje o náhlom vysadení selexipagu u pacientov s PAH. Neboli zaznamenané žiadne akútne symptómy z vysadenia liečby.

Ak sa však rozhodne o vysadení Selexipagu Teva, má sa vykonávať postupne, kým sa zavádza alternatívna liečba.

Úprava dávky pri súbežnom podávaní stredne silných inhibítorov CYP2C8

Pri súbežnom podávaní stredne silných inhibítorov CYP2C8 (napr. klopidoogrel, deferasirox a teriflunomid) sa má celková denná dávka Selexipagu Teva znížiť na polovicu podávaním polovice každej dávky dvakrát denne. Alternatívne sa môže na dosiahnutie polovice dennej dávky pokračovať s frekvenciou dávkovania Selexipagu Teva jedenkrát denne u pacientov, ktorí sú už dobre kontrolovaní na dávkovacom režime jedenkrát denne alebo sa môže použiť u pacientov, u ktorých nie je k dispozícii vhodná sila (sily) dávky podporujúca dávkovanie dvakrát denne s polovičnou dávkou. V prípade netolerovania liečby pri danej dávke je potrebné zvážiť symptomatickú liečbu a/alebo zníženie dávky na najbližšiu nižšiu dávku. Po ukončení súbežného podávania stredne silného inhibítora CYP2C8 sa má podľa potreby zvýšiť celková denná dávka Selexipagu Teva. Maximálna dávka 1 600 mikrogramov dvakrát denne sa nemá prekročiť (pozri časť 4.5).

Osobitné skupiny pacientov

Staršie osoby (≥ 65 rokov)

U starších osôb nie je potrebná úprava dávkovania (pozri časť 5.2). K dispozícii sú obmedzené klinické skúsenosti s pacientmi staršími ako 75 rokov, preto v tejto populácii sa má Selexipag Teva používať s opatrnosťou (pozri časť 4.4).

Porucha funkcie pečene

Selexipag sa nemá podávať pacientom so závažnou poruchou funkcie pečene (trieda C podľa Childa-Pugha, pozri časť 4.4). U pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (trieda B podľa Childa-Pugha) má byť začiatočná dávka liečby 100 mikrogramov dvakrát denne a má sa zvyšovať po 100 mikrogramoch dvakrát denne v týždenných intervaloch, kým sa nevyskytnú nežiaduce reakcie vyplývajúce z mechanizmu účinku selexipagu, ktoré už nie sú tolerovateľné a medicínsky zvládnuteľné. U týchto pacientov je maximálna dávka 800 mikrogramov podávaná dvakrát denne. Alternatívne sa môže na dosiahnutie polovice dennej dávky pokračovať s frekvenciou dávkovania Selexipagu Teva jedenkrát denne u pacientov, ktorí sú už dobre kontrolovaní na dávkovacom režime jedenkrát denne alebo sa môže použiť u pacientov, u ktorých nie je k dispozícii vhodná sila (sily) dávky podporujúca dávkovanie dvakrát denne s polovičnou dávkou. U pacientov s ľahkou poruchou funkcie pečene (trieda A podľa Childa-Pugha) nie je potrebná úprava dávkovania.

Selexipag Teva nie je dostupný v sile 100 mikrogramov, preto sa v prípade potreby tejto sily majú použiť iné lieky s obsahom selexipagu 100 mikrogramov dostupné na trhu.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s ľahkou alebo stredne závažnou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávkovania. U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (odhadovaná rýchlosť glomerulárnej filtrácie [eGFR] < 30 ml/min/1,73 m²) sa nevyžaduje zmena začiatkovej dávky; titrácia dávky má u týchto pacientov prebiehať s opatnosťou (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť selexipagu u detí vo veku od 2 do 18 rokov neboli doteraz stanovené. V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v častiach 5.1 a 5.2, ale neumožňujú uviesť odporúčania na dávkovanie. Podávanie selexipagu pediatrickej populácii sa neodporúča.

Bezpečnosť a účinnosť selexipagu u detí mladších ako 2 roky sa neskúmala, pretože štúdie na zvieratách naznačujú zvýšené riziko intususcepcie. Klinický význam týchto zistení nie je známy (pozri časť 5.3).

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

Filmom obalené tablety sa užívajú perorálne ráno a večer. Na zlepšenie tolerovania liečby sa odporúča užívať Selexipag Teva s jedlom a na začiatku každej titračnej fázy sa odporúča užiť zvýšenú dávku večer.

Filmom obalené tablety sa majú prehltnúť spolu s vodou. Tablety sa nemajú deliť ani drviť, pretože obal tablety chráni liečivo pred svetlom.

Pacienti so slabým zrakom alebo nevidiaci musia byť poučení o tom, že pri užívaní Selexipagu Teva počas titračného obdobia majú požiadať inú osobu o pomoc pri podaní lieku.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Závažné koronárne ochorenie srdca alebo nestabilná angina pectoris.
- Infarkt myokardu za posledných 6 mesiacov.
- Dekompenzované zlyhanie srdca, ktoré nie je pod dôsledným lekárskeym dohľadom.
- Závažné arytmie.
- Cievne mozgové príhody (napr. prechodný ischemický atak, mŕtvica) za posledné 3 mesiace.
- Vrodené alebo získané poruchy srdcových chlopní s klinicky významnými poruchami funkcie myokardu nesúvisiace s pľúcnou hypertenziou.
- Súbežné podávanie silných inhibítorov CYP2C8 (napr. gemfibrozil, pozri časť 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Hypotenzia

Selexipag má vazodilatačné vlastnosti, ktoré môžu spôsobiť zníženie krvného tlaku. Skôr, ako lekári predpíšu Selexipag Teva, majú starostlivo zvážiť, či pacienti s určitými základnými ochoreniami môžu byť vystavení nežiaducim vazodilatačným účinkom (napr. pacienti na antihypertenzívnej liečbe alebo s pokojovou hypotenziou, s hypovolémiou, s ťažkou obštrukciou výtok z ľavej komory alebo autonómnou dysfunkciou) (pozri časť 4.8).

Hypertyreoidizmus

Pri liečbe Selexipagom Teva bol pozorovaný hypertyreoidizmus. V prípade prejavov a príznakov hypertyreoidizmu sa odporúča urobiť testy funkcie štítnej žľazy podľa klinickej indikácie (pozri časť 4.8).

Pľúcne venookluzívne ochorenie

U pacientov s pľúcnym venookluzívnym ochorením boli hlásené prípady pľúcneho edému spojené s vazodilatanciami (hlavne prostacyklínmi). Preto ak sa vyskytnú prejavy pľúcneho edému u pacientov s PAH, ktorým je podávaný Selexipag Teva, má sa zvážiť možnosť pľúcneho venookluzívneho ochorenia. Ak sa diagnóza potvrdí, liečba sa má ukončiť.

Starší pacienti (≥ 65 rokov)

K dispozícii sú obmedzené klinické skúsenosti so selexipagom u pacientov starších ako 75 rokov, preto v tejto populácii sa má Selexipag Teva užívať s opatrnosťou (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie pečene

K dispozícii nie sú žiadne klinické skúsenosti so selexipagom u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (trieda C podľa Childa-Pugha), preto sa liečba nemá podávať týmto pacientom. Expozícia selexipagu a jeho aktívnemu metabolitu sa zvyšuje u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (trieda B podľa Childa-Pugha; pozri časť 5.2). U pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene sa má celková denná dávka Selexipagu Teva znížiť (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek ($\text{eGFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) sa má dávka titrovať s opatrnosťou. Nie sú žiadne skúsenosti s použitím Selexipagu Teva u dialyzovaných pacientov (pozri časť 5.2), preto sa Selexipag Teva nemá používať u týchto pacientov.

Ženy vo fertilnom veku

Ženy vo fertilnom veku majú používať účinnú antikoncepciu počas užívania selexipagu (pozri časť 4.6).

Selexipag Teva 600 mikrogramov

Pomocné látky

Selexipag Teva obsahuje farbivo allura červená AC, hliníkový lak (E 129), ktorá môže vyvolať alergické reakcie.

Selexipag Teva 1 200 mikrogramov

Pomocné látky

Selexipag Teva obsahuje farbivo allura červená AC, hliníkový lak (E 129), ktorá môže vyvolať alergické reakcie.

4.5 Liekové a iné interakcie

Účinky iných liekov na selexipag

Selexipag je hydrolyzovaný na jeho aktívny metabolit účinkom karboxylesterázy (pozri časť 5.2).

Selexipag a jeho aktívny metabolit sú oxidatívne metabolizované hlavne prostredníctvom CYP2C8 a v menšej miere CYP3A4. Glukuronidácia aktívneho metabolitu je katalyzovaná účinkom UGT1A3 a UGT2B7. Selexipag a jeho aktívny metabolit sú substrátmi OATP1B1 a OATP1B3. Selexipag je slabým substrátom P-gp efluxnej pumpy. Aktívny metabolit je slabým substrátom proteínu rezistencie rakoviny prsníka (*breast cancer resistance protein*, BCRP).

Farmakokinetika selexipagu a jeho aktívneho metabolitu nie je ovplyvnená warfarínom.

Inhibítory CYP2C8

Pri súbežnom podávaní 600 mg gemfibrozilu dvakrát denne, ktorý je silným inhibítorom CYP2C8, sa expozícia selexipagu zvýšila približne dvojnásobne, zatiaľ čo expozícia jeho aktívneho metabolitu, ktorý má hlavný podiel na účinnosti, sa zvýšila približne 11-násobne. Súbežné podávanie Selexipagu Teva so silnými inhibítormi CYP2C8 (napr. gemfibrozil) je kontraindikované (pozri časť 4.3).

Súbežné podávanie Selexipagu Teva s klopidoogrelom (úvodná dávka 300 mg alebo udržiavacia dávka 75 mg jedenkrát denne), stredne silného inhibítora CYP2C8, nemalo žiaden relevantný účinok na expozíciu selexipagu, ale zvýšilo expozíciu aktívneho metabolitu približne 2,2-násobne po úvodnej dávke a 2,7-násobne po udržiavacej dávke. Pri súbežnom podávaní stredne silných inhibítorov CYP2C8 (napr. klopidoogrel, deferasirox, teriflunomid) sa má celková denná dávka Selexipagu Teva znížiť znížením každej dávky na polovicu. Alternatívne sa na dosiahnutie polovice dennej dávky môže pokračovať s frekvenciou dávkovania Selexipagu Teva jedenkrát denne u pacientov, ktorí sú už dobre kontrolovaní na dávkovanom režime jedenkrát denne alebo sa môže použiť u pacientov, u ktorých nie je k dispozícii vhodná sila (sily) dávky podporujúca dávkovanie dvakrát denne s polovičnou dávkou. Po ukončení súbežného podávania stredne silného inhibítora CYP2C8 sa má podľa potreby zvýšiť celková denná dávka Selexipagu Teva. Maximálna dávka 1 600 mikrogramov dvakrát denne sa nemá prekročiť (pozri časť 4.2).

Induktory CYP2C8

Pri súbežnom podávaní 600 mg rifampicínu jedenkrát denne, ktorý je induktorom CYP2C8 (a UGT enzýmov), sa expozícia selexipagu nezmenila, zatiaľ čo expozícia aktívneho metabolitu sa znížila o polovicu. Pri súbežnom podávaní induktorov CYP2C8 (napr. rifampicín, karbamazepín, fenytoín) sa môže vyžadovať úprava dávky selexipagu.

Inhibítory UGT1A3 a UGT2B7

Účinok silných inhibítorov UGT1A3 a UGT2B7 (kyselina valproová, probenecid a flukonazol) na expozíciu selexipagu a jeho aktívneho metabolitu nebola skúmaná. Pri podávaní týchto liekov súbežne so Selexipagom Teva sa vyžaduje opatrnosť. Potenciálnu farmakokinetickú interakciu so silnými inhibítormi UGT1A3 a UGT2B7 nemožno vylúčiť.

Inhibítory a induktory CYP3A4

Pri súbežnom podávaní 400 mg/100 mg lopinaviru/ritonaviru dvakrát denne, ktorý je silným inhibítorom CYP3A4, sa expozícia selexipagu zvýšila približne 2-násobne, zatiaľ čo expozícia aktívneho metabolitu selexipagu sa nezmenila. Vzhľadom na 37-násobne vyššiu potenciú aktívneho metabolitu nie je tento účinok klinicky relevantný. Keďže silný inhibítor CYP3A4 neovplyvnil farmakokinetiku aktívneho metabolitu, čo naznačuje, že dráha CYP3A4 nie je dôležitá pri eliminácii aktívneho metabolitu, nepredpokladá sa ani žiadny účinok induktorov CYP3A4 na farmakokinetiku aktívneho metabolitu.

Špecifická liečba PAH

V placebom kontrolovaných klinických skúšaní fázy 3 u pacientov s PAH viedlo podanie selexipagu v kombinácii s ERA a inhibítorom PDE-5 k 30 % poklesu expozície aktívneho metabolitu.

Inhibítory transportéra (lopinavir/ritonavir)

Pri súbežnom podávaní 400 mg/100 mg lopinaviru/ritonaviru dvakrát denne, ktorý je silným OATP (OATP1B1 a OATP1B3) a P-gp inhibítorom, sa expozícia selexipagu zvýšila približne 2-násobne, kým expozícia aktívneho metabolitu selexipagu sa nezmenila. Vzhľadom na to, že farmakologický

účinnok je v prevažnej miere sprostredkovaný aktívnym metabolitom, tento účinok nie je klinicky relevantný.

Účinok selexipagu na iné lieky

Selexipag a jeho aktívny metabolit neinhibuje ani neindukuje enzýmy cytochrómu P450 a transportné proteíny pri klinicky relevantných koncentráciách.

Antikoagulanciá alebo inhibítory agregácie trombocytov

Selexipag je inhibítorom agregácie trombocytov *in vitro*. V placebom kontrolovaných klinických skúšaní fázy 3 u pacientov s PAH sa nezaznamenalo zvýšené riziko krvácania so selexipagom v porovnaní s placebom, a to ani pri podávaní selexipagu spolu s antikoagulanciami (napr. heparín, kumarínové antikoagulanciá) alebo s inhibítormi zhlukovania trombocytov. V štúdiu so zdravými účastníkmi selexipag (400 mikrogramov dvakrát denne) nezmenil expozíciu S-warfarínu (substrát CYP2C9) ani R-warfarínu (substrát CYP3A4) po jednorazovej dávke 20 mg warfarínu. Selexipag neovplyvnil farmakodynamický účinok warfarínu na medzinárodný normalizovaný pomer (*international, normalised ratio*, INR).

Midazolam

V ustálenom stave po titracii dávky na 1 600 mikrogramov selexipagu dvakrát denne, nebola pozorovaná žiadna klinicky relevantná zmena v expozícii midazolamu, citlivého substrátu CYP3A4 v čreve a v pečeni alebo jeho metabolitu 1-hydroxymidazolamu. Súbežné podávanie selexipagu so substrátmi CYP3A4 nevyžaduje úpravu dávky.

Hormonálne kontraceptíva

Špecifické štúdie liekových interakcií s hormonálnymi kontraceptívami sa neuskutočnili. Keďže selexipag nepôsobí na expozíciu substrátov CYP3A4 midazolamu a R-warfarínu ani substrátu CYP2C9 S-warfarínu, nepredpokladá sa znížená účinnosť hormonálnych kontraceptív.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas užívania selexipagu (pozri časť 4.4).

Gravidita

Nie sú k dispozícii údaje o užívaní selexipagu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame účinky z hľadiska reprodukčnej toxicity. Selexipag a jeho hlavný metabolit preukázal 20- až 80-násobne nižšiu účinnosť prostacyklínového (IP) receptora *in vitro* u zvieracích druhov použitých v testoch reprodukčnej toxicity v porovnaní so zisteniami u ľudí. Preto bezpečnostný prah pre účinky na reprodukciu sprostredkované IP receptorom je taktiež nižší ako bezpečnostný prah pre účinky nesúvisiace s IP receptorom (pozri časť 5.3).

Selexipag Teva sa neodporúča užívať počas gravidity a u žien vo fertilnom veku nepoužívajúcich antikoncepciu.

Dojčenie

Nie je známe, či sa selexipag alebo jeho metabolity vylučujú do ľudského mlieka. U potkanov sa selexipag alebo jeho metabolity vylučujú do mlieka (pozri časť 5.3). Riziko u dojčiat nemôže byť vylúčené. Selexipag Teva nemá byť užívaný počas laktácie.

Fertilita

K dispozícii nie sú žiadne klinické údaje. V štúdiách na potkanoch selexipag vo vysokých dávkach spôsoboval prechodné poruchy estrálneho cyklu, ktoré však neovplyvňovali fertilitu (pozri časť 5.3). Význam pre ľudí nie je známy.

4.7 Ovplynenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Selexipag Teva má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pri zvažovaní schopnosti pacienta viesť vozidlá a obsluhovať stroje je potrebné brať do úvahy klinický stav pacienta a bezpečnostný profil selexipagu (napr. bolesť hlavy alebo hypotenzia, pozri časť 4.8).

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie sú bolesť hlavy, hnačka, nauzea a vracanie, bolesť čeluste, myalgia, bolesť končatín, artralgia a nával tepla. Tieto reakcie sú častejšie počas titračnej fázy. Väčšina z týchto reakcií sú miernej až strednej intenzity.

Bezpečnosť selexipagu bola hodnotená v dlhodobej placebom kontrolovanej štúdii fázy 3 u 1 156 dospelých pacientov so symptomatickou PAH (štúdia GRIPHON). Priemerná dĺžka liečby bola 76,4 týždňa (medián 70,7 týždňa) v skupine pacientov užívajúcich selexipag a 71,2 týždňa (medián 63,7 týždňa) v skupine s placebom. Expozícia selexipagu bola až do 4,2 rokov.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie získané z pivotnej klinickej štúdie GRIPHON a sledovania po uvedení lieku na trh sú uvedené v tabuľke nižšie. Nežiaduce reakcie sú zoradené podľa frekvencie v rámci každej triedy orgánových systémov a sú uvedené v poradí klesajúcej závažnosti. Frekvencie výskytu sú definované nasledovne: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$) alebo veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$).

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté
Poruchy krvi a lymfatického systému		anémia* pokles hemoglobínu*	
Poruchy endokrinného systému		hypertyreoidizmus* pokles thyroidálneho stimulačného hormónu	
Poruchy metabolizmu a výživy		znížená chuť do jedla zníženie telesnej hmotnosti	
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy*		
Poruchy srdca a srdcovej činnosti			sínusová tachykardia*
Poruchy ciev	nával tepla*	hypotenzia*	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	nazofaryngitída (neinfekčného pôvodu)	kongescia nosa	
Poruchy gastrointestinálneho traktu	hnačka* vracanie* nauzea*	bolesť brucha dyspepsia*	

Poruchy kože a podkožného tkaniva		vyrážka urtikária erytém angioedém [†]	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	bolesť čeľuste* myalgia* artralgia* bolesť končatín*		
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		bolesť	

*Pozri časť Popis vybraných nežiaducich reakcií.

[†]Prípady angioedému boli hlásené po uvedení lieku na trh s latenciou, ktorá môže presiahnuť 30 dní liečby.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Farmakologické účinky spojené s titráciou dávky a udržiavacou liečbou

Nežiaduce reakcie spojené s mechanizmom účinku selexipagu boli často pozorované najmä vo fáze individualizovanej titrácie dávky a sú uvedené v nasledujúcej tabuľke:

Nežiaduce reakcie prostacyklínového typu	Titrácia		Udržiavacia liečba	
	selexipag	placebo	selexipag	placebo
Bolesť hlavy	64 %	28 %	40 %	20 %
Hnačka	36 %	12 %	30 %	13 %
Nauzea	29 %	13 %	20 %	10 %
Bolesť čeľuste	26 %	4 %	21 %	4 %
Myalgia	15 %	5 %	9 %	3 %
Bolesť končatín	14 %	5 %	13 %	6 %
Vracanie	14 %	4 %	8 %	6 %
Nával tepla	11 %	4 %	10 %	3 %
Artralgia	7 %	5 %	9 %	5 %

Tieto účinky sú zvyčajne prechodné alebo zvládnuteľné symptomatickou liečbou. Liečbu selexipagom pre tieto nežiaduce reakcie prerušilo 7,5 % pacientov. Približná miera výskytu závažných nežiaducich reakcií bola 2,3 % v skupine na selexipagu a 0,5 % v placebovej skupine. V klinickej praxi bolo pozorované, že pri gastrointestinálnych príhodách účinkovali lieky proti hnačke, antiemetiká a lieky proti nevoľnosti a/alebo lieky na liečbu porúch gastrointestinálnych funkcií. Pri udalostiach súvisiacich s bolesťou boli zväčša podávané analgetiká (napr. paracetamol).

Pokles hemoglobínu

V placebom kontrolovanej štúdii fázy 3 u pacientov s PAH sa stredná hodnota absolútnych zmien hemoglobínu pri pravidelných návštevách v porovnaní so vstupnými hodnotami pohybovala od -0,34 do -0,02 g/dl v skupine liečenej selexipagom v porovnaní s -0,05 až 0,25 g/dl v skupine s placebom. Pokles koncentrácie hemoglobínu oproti vstupným hodnotám pod 10 g/dl bol hlásený u 8,6 % pacientov liečených selexipagom a u 5,0 % pacientov v skupine s placebom.

V placebom kontrolovanej štúdii fázy 3 u pacientov s novodiagnostikovanou PAH boli priemerné absolútne zmeny hemoglobínu pri pravidelných návštevách v porovnaní s východiskovou hodnotou v rozmedzí od -1,77 do -1,26 g/dl v skupine liečenej trojkombináciou (selexipag, macitentan, tadalafil) v porovnaní s -1,61 až -1,28 g/dl v skupine liečenej dvojkombináciou (placebo, macitentan a tadalafil). Pokles koncentrácie hemoglobínu z východiskovej hodnoty pod 10 g/dl bol zaznamenaný u 19,0 % pacientov v skupine liečenej trojkombináciou a u 14,5 % v skupine liečenej dvojkombináciou. Anémia bola hlásená s veľmi častou frekvenciou (13,4 %) v

skupine liečenej trojkombináciou v porovnaní s častou frekvenciou (8,3 %) v skupine liečenej dvojkombináciou.

Testy funkcie štítnej žľazy

V placebom kontrolovanej štúdii fázy 3 u pacientov s PAH bola u 1,6 % pacientov v skupine so selexipagom zaznamenaná hypertyreóza, pričom v skupine s placebom nebol zaznamenaný ani jeden prípad (pozri časť 4.4). Zníženie (až do -0,3 MU/l oproti mediánu na vstupe 2,5 MU/l) mediánu tyreoidálneho stimulačného hormónu bolo zaznamenané pri väčšine návštev v skupine liečenej selexipagom. V skupine s placebom bola zjavná len malá zmena mediánu. V oboch skupinách neboli zistené žiadne zmeny priemerných hodnôt trijódtyronínu alebo tyroxínu.

Zvýšenie srdcovej frekvencie

V placebom kontrolovanej štúdii fázy 3 u pacientov s PAH bolo zaznamenané prechodné zvýšenie priemernej srdcovej frekvencie o 3-4 údery/min po 2 – 4 hodinách od užitia dávky. EKG vyšetrenie ukázalo sínusovú tachykardiu u 11,3 % pacientov liečených selexipagom oproti 8,8 % pacientov v skupine s placebom (pozri časti 5.1).

Hypotenzia

V placebom kontrolovanej štúdii fázy 3 u pacientov s PAH bola v skupine so selexipagom hlásená hypotenzia u 5,8 % pacientov v porovnaní s 3,8 % v skupine s placebom. Priemerné absolútne zmeny systolického tlaku krvi pri pravidelných návštevách sa v porovnaní s východiskovou hodnotou pohybovali v rozmedzí od -2,0 do -1,5 mmHg v skupine so selexipagom v porovnaní s -1,3 až 0,0 mmHg v skupine s placebom a zmeny diastolického tlaku boli v rozmedzí od -1,6 do -0,1 mmHg v skupine so selexipagom v porovnaní s -1,1 až 0,3 mmHg v skupine s placebom. Pokles systolického krvného tlaku pod 90 mmHg bol zaznamenaný u 9,7 % pacientov v skupine so selexipagom v porovnaní so 6,7 % v skupine s placebom.

Dyspepsia

V placebom kontrolovanej štúdii fázy 3 u pacientov s novodiagnostikovanou PAH bola dyspepsia hlásená s veľmi častou frekvenciou (16,8 %) u pacientov liečených trojkombináciou (selexipag, macitentan, tadalafil) v porovnaní s častou frekvenciou (8,3 %) u pacientov liečených dvojkombináciou (placebo, macitentan a tadalafil).

Dlhodobá bezpečnosť

Z 1 156 pacientov, ktorí sa zúčastnili na pívotnej štúdii, 709 pacientov vstúpilo do dlhodobej otvorenej predĺženej štúdie (330 pacientov, ktorí pokračovali v liečbe selexipagom zo štúdie GRIPHON, a 379 pacientov, ktorí dostávali v štúdii GRIPHON placebo a prešli na selexipag). Dlhodobé sledovanie pacientov liečených selexipagom s mediánom trvania liečby 30,5 mesiaca a s maximom až 103 mesiacov preukázalo bezpečnostný profil podobný profilu pozorovanému v pívotnej klinickej štúdii opísanej vyššie.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

U dospelých boli hlásené ojedinelé prípady predávkovania až do 3 200 mikrogramov. Jediným hláseným následkom bola mierna prechodná nauzea. V prípade predávkovania musia byť podľa potreby vykonané podporné opatrenia. Pre vysoký stupeň väzbovosti selexipagu a jeho aktívneho metabolitu na bielkoviny nie je pravdepodobné, že by dialýza bola účinná.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antitrombotiká, antiagregancia trombocytov okrem heparínu, ATC kód: B01AC27

Mechanizmus účinku

Selexipag je selektívny agonista IP receptora odlišný od prostacyklínu a jeho analógov. Selexipag je hydrolyzovaný pomocou karboxylesteráz, čoho výsledkom je jeho aktívny metabolit približne s 37-násobne väčšou účinnosťou ako selexipag. Selexipag a jeho aktívny metabolit sú agonisti IP receptora s vysokou afinitou a s vysokou selektivitou voči IP receptoru v porovnaní s inými prostanoidnými receptormi (EP₁–EP₄, DP, FP a TP). Selektivita voči EP₁, EP₃, FP a TP je dôležitá, pretože ide o dobre známe kontraktilné receptory v gastrointestinálnom trakte a krvných cievach. Selektivita voči EP₂, EP₄ a DP₁ je dôležitá, pretože tieto receptory sprostredkujú imunodepresívne účinky.

Stimulácia IP receptora selexipagom a jeho aktívnym metabolitom vedie k vazodilatačným, ako aj k antiproliferatívnym a antifibrotickým účinkom. Selexipag zabraňuje remodelácii srdca a dýchacích ciest v modeli PAH u potkanov a spôsobuje proporcionálny pokles tlaku v pľúcnej cirkulácii a v periférnom cievnom systéme, čo naznačuje, že vazodilatácia v periférnych cievach je dôsledkom farmakodynamických účinkov na dýchaciu sústavu. Selexipag nespôsobuje desenzitizáciu IP receptora *in vitro* ani tachyfylixiu v modeli u potkanov.

Farmakodynamické účinky

Kardiálna elektrofyziológia

V dôkladnej štúdii QT intervalu u zdravých dospelých účastníkov opakované dávky 800 a 1 600 mikrogramov selexipagu dvakrát denne nepreukázali účinok na kardiálnu repolarizáciu (QTc interval) alebo vedenie vzruchu (intervaly PR a QRS) a mali mierny akceleračný účinok na srdcovú frekvenciu (zvýšenie srdcovej frekvencie, korigované placebom, porovnávané s východiskovými hodnotami, bolo 6 - 7 úderov/min po 1,5 až 3 h od podania dávky 800 mikrogramov selexipagu a 9 - 10 úderov/min v rovnakom časovom intervale po 1 600 mikrogramoch selexipagu).

Koagulačné faktory

V štúdiách fázy 1 a 2 bol pozorovaný malý pokles hodnôt von Willebrandovho faktora (vWF) v plazme so selexipagom; hodnoty vWF zostali nad spodnou hranicou normálu.

Pľúcna hemodynamika

V dvojito zaslepenej placebom kontrolovanej klinickej štúdii fázy 2 boli hodnotené hemodynamické premenné po 17 týždňoch liečby u dospelých pacientov s PAH II. – III. triedy podľa funkčnej klasifikácie WHO, ktorým boli súbežne podávané ERA a/alebo inhibítory PDE-5. Pacienti, ktorým bol selexipag titrovaný po individuálne tolerovanú dávku (po 200 mikrogramoch dvakrát denne až do 800 mikrogramov dvakrát denne; N = 33), dosiahli štatisticky významné priemerné zníženie pľúcnej vaskulárnej rezistencie 30,3 % (95 % interval spoľahlivosti [IS]: -44,7 %, -12,2 %; p = 0,0045) a zvýšenie kardiálneho indexu (priemerný účinok liečby) 0,48 l/min/m² (95 % IS: 0,13; 0,83) v porovnaní s placebom (N = 10).

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť u dospelých pacientov s PAH (GRIPHON)

Účinok selexipagu na progresiu PAH bol preukázaný v multicentrickej dlhodobej (maximálne trvanie expozície približne 4,2 roky) dvojito zaslepenej placebom kontrolovanej klinickej štúdii fázy 3 (GRIPHON) s paralelnými skupinami a riadenej počtom príhod u 1 156 pacientov so symptomatickou PAH (I. – IV. triedy podľa funkčnej klasifikácie WHO). Pacienti boli randomizovaní do skupiny s

placebom (N = 582) alebo so selexipagom (N = 574) dvakrát denne. Dávka sa zvyšovala v týždenných intervaloch po 200 mikrogramoch dvakrát denne na dosiahnutie individualizovanej udržiavacej dávky (200 – 1 600 mikrogramov dvakrát denne).

Primárne cieľové ukazovatele v štúdií boli čas do prvého výskytu udalosti morbidita alebo mortality až po ukončenie liečby, definované ako kombinácia úmrtí (všetky príčiny), alebo hospitalizácia v dôsledku PAH, alebo progresia PAH s potrebou transplantácie pľúc alebo balónovej atriálnej septostómie, alebo nasadenie parenterálnej prostanoidnej liečby alebo dlhodobej oxygenoterapie, alebo progresia ochorenia pre iné príčiny (pacienti v II. alebo III. funkčnej triede podľa WHO na začiatku) potvrdená poklesom v 6-minútovom teste chôdze v porovnaní s východiskovou hodnotou (≥ 15 %) a zhoršením funkčnej triedy WHO alebo (pacienti III. a IV. funkčnej triedy podľa WHO na začiatku) potvrdená poklesom v 6-minútovom teste chôdze v porovnaní s východiskovou hodnotou (≥ 15 %) a potrebou ďalšej špecifickej liečby PAH.

Všetky udalosti boli potvrdené nezávislou hodnotiacou komisiou, pred ktorou bolo zaslepené zaradenie k liečbe.

Priemerný vek bol 48,1 rokov (v rozpätí 18 – 80 rokov), väčšina účastníkov bola kaukazskej rasy (65,0 %) a ženského pohlavia (79,8 %). 17,9 % pacientov bolo vo veku ≥ 65 rokov a 1,1 % ≥ 75 rokov. Približne 1 %, 46 %, 53 % a 1 % pacientov patrilo pri vstupe do štúdie do funkčnej triedy I, II, III a IV podľa WHO, v uvedenom poradí.

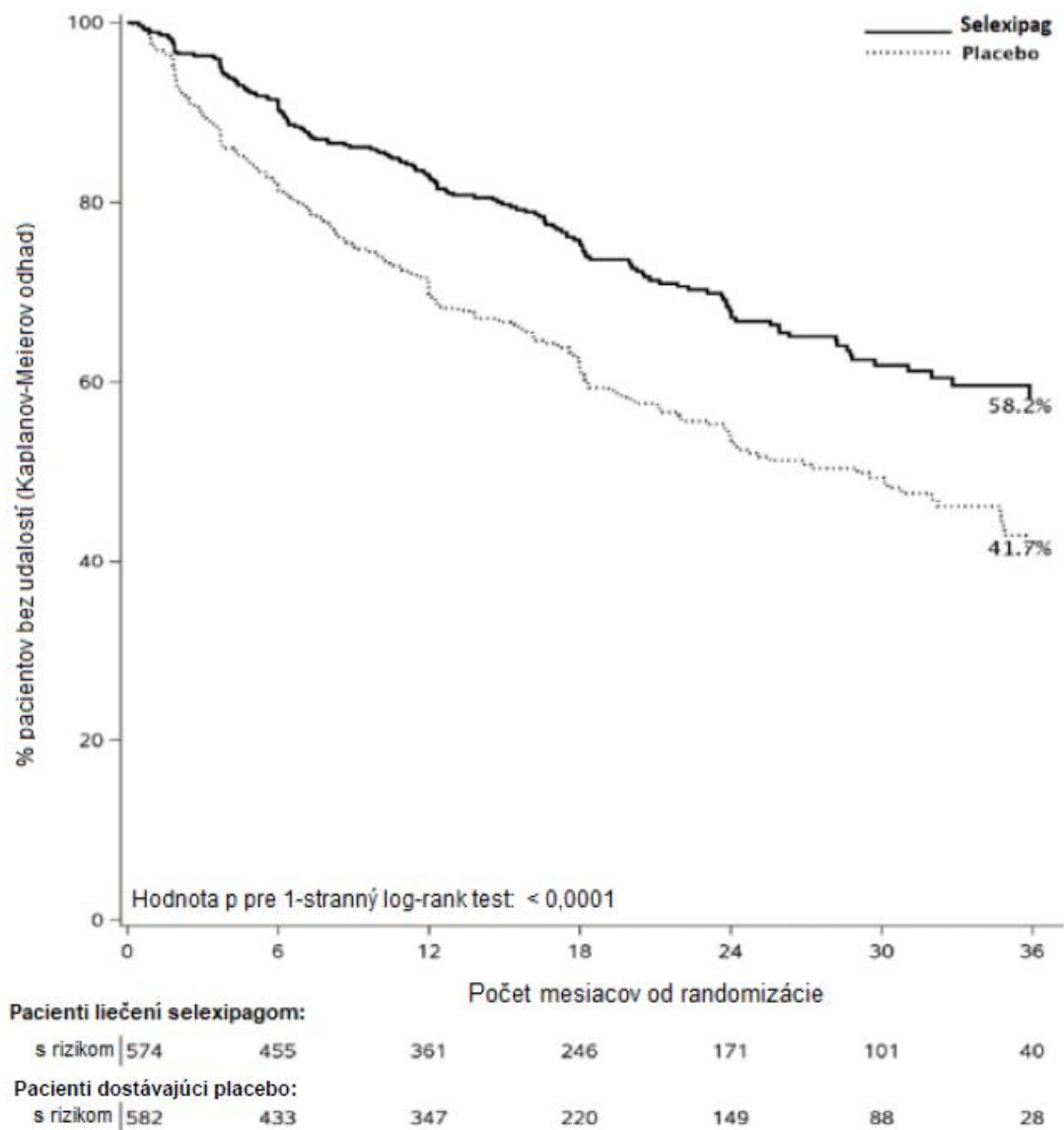
Z hľadiska etiológie bola v skúmanej populácii najčastejšia idiopatická a hereditárna PAH (58 %), ďalej PAH spojená s poruchami spojivového tkaniva (29 %), PAH spojená s korigovanou jednoduchou vrodenou srdcovou chybou (10 %) a PAH súvisiaca s inými príčinami (lieky a toxíny [2 %] a HIV [1 %]).

V čase zaradenia do štúdie bola väčšina pacientov (80 %) liečená stabilnou dávkou niektorej špecifickej liečby PAH, a to ERA (15 %) alebo inhibítorom PDE-5 (32 %), alebo oboma ERA aj inhibítorom PDE-5 (33 %).

Celkový medián trvania dvojito zaslepenej liečby bol 63,7 týždňov pre skupinu s placebom a 70,7 týždňov pre skupinu so selexipagom. 23 % pacientov so selexipagom dosiahlo udržiavacie dávky v rozsahu 200 – 400 mikrogramov, 31 % dosiahlo dávky v rozsahu 600 – 1 000 mikrogramov a 43 % dosiahlo dávky v rozsahu 1 200 – 1 600 mikrogramov.

Výsledkom liečby selexipagom 200 – 1 600 mikrogramov dvakrát denne bola 40 % redukcia (pomer rizika 0,60; 99 % IS: 0,46, 0,78; jednostranná log-rank p hodnota $< 0,0001$) výskytu udalosti morbidita alebo mortality do 7 dní po poslednej dávke v porovnaní s placebom (Obrázok 1). Prospešný účinok selexipagu spočíva primárne v redukcii hospitalizácie z dôvodu PAH a v redukcii progresie ochorenia pre iné príčiny (Tabuľka 1).

Obrázok 1 Kaplanove-Meierove odhady prvej udalosti morbidity/mortality



Tabuľka 1 Prehľad výsledných udalostí

Cieľové ukazovatele a štatistika	Pacienti s udalosťou		Porovnanie liečby: selexipag vs placebo			
	Placebo (N=582)	Selexipag (N=574)	Absolútne zníženie rizika	Relatívne zníženie rizika (99 % IS)	Pomer rizika (99 % IS)	p-hodnota
Udalosť morbidity - mortality ^a	58,3 %	41,8 %	16,5 %	40 % (22 %; 54 %)	0,60 (0,46; 0,78)	< 0,0001
Hospitalizácia v dôsledku PAH ^b n (%)	109 (18,7 %)	78 (13,6 %)	5,1 %	33 % (2 %; 54 %)	0,67 (0,46; 0,98)	0,04
Progresia ochorenia ^b n (%)	100 (17,2 %)	38 (6,6 %)	10,6 %	64 % (41 %; 78 %)	0,36 (0,22; 0,59)	< 0,0001
Nasadenie i.v./s.c. prostanooidnej liečby alebo kyslíkovej liečby ^{b,c} n (%)	15 (2,6 %)	11 (1,9 %)	0,7 %	32 % (-90 %; 76 %)	0,68 (0,24; 1,90)	0,53
Smrť do EOT + 7 dní ^d n (%)	37 (6,4 %)	46 (8,0 %)	-1,7 %	-17 % (-107 %; 34 %)	1,17 (0,66; 2,07)	0,77
Smrť do ukončenia štúdie ^d n (%)	105 (18,0 %)	100 (17,4 %)	0,6 %	3 % (-39 %; 32 %)	0,97 (0,68; 1,39)	0,42

IS = interval spoľahlivosti; EOT = ukončenie liečby; i.v. = intravenózne; PAH = pľúcna arteriálna hypertenzia; s.c. = subkutánne.

^a % pacientov s udalosťou v 36. mesiaci = $100 \times (1 - \text{Kaplanov-Meierov odhad})$; pomer rizika odhadovaný podľa Coxovho proporčného modelu rizík; nestratifikovaná jednostranná log-rank p hodnota.

^b % pacientov s udalosťou ako súčasťou primárneho cieľového ukazovateľa do EOT + 7 dní; pomer rizika odhadovaný Aalenovou Johansenovou metódou; obojstranná p hodnota s použitím Grayovho testu.

^c Zahŕňa potrebu transplantácie pľúc alebo atriálnej septostómie (1 pacient na selexipagu a 2 na placebe).

^d % pacientov s udalosťou do EOT + 7 dní alebo do ukončenia štúdie; pomer rizika odhadovaný podľa Coxovho proporčného modelu rizík; nestratifikovaná jednostranná log-rank p hodnota.

Numerický nárast počtu úmrtí do ukončenia liečby + 7 dní, ale nie do ukončenia štúdie bol ďalej analyzovaný matematickým modelovaním, čo ukázalo, že nerovnováha v počte úmrtí je konzistentná s predpokladaným neutrálnym účinkom na mortalitu v dôsledku PAH a na zníženie počtu nefatálnych udalostí.

Pozorovaný účinok selexipagu v porovnaní s placebom na primárny cieľový ukazovateľ bol konzistentný pre všetky individualizované udržiavacie dávky, ako ukazuje pomer rizika v troch preddefinovaných kategóriách (0,60 s dávkou 200 – 400 mikrogramov dvakrát denne, 0,53 s dávkou 600 – 1 000 mikrogramov dvakrát denne a 0,64 s dávkou 1 200 – 1 600 mikrogramov dvakrát denne), čo bolo konzistentné s celkovou účinnosťou liečby (0,60).

Účinok selexipagu na primárny cieľový ukazovateľ bol konzistentný v podskupinách podľa veku, pohlavia, rasy, etiológie, geografického regiónu, funkčnej klasifikácie podľa WHO a ako monoterapia alebo v kombinácii s ERA alebo s inhibítorom PDE-5, alebo v trojkombinácii s ERA aj s inhibítorom PDE-5.

Čas do úmrtia v dôsledku PAH alebo do hospitalizácie v dôsledku PAH bol hodnotený ako sekundárny cieľový ukazovateľ. Riziko udalosti v tomto cieľovom ukazovateli bolo nižšie o 30 % u pacientov užívajúcich selexipag v porovnaní s placebom (pomer rizika 0,70, 99 % IS: 0,50, 0,98; jednostranná log-rank $p = 0,0031$). Percento pacientov s udalosťou v 36. mesiaci bolo 28,9 % pri selexipagu a 41,3 % v placebo skupine s absolútnym znížením rizika 12,4 %.

Počet pacientov, u ktorých bolo prvou udalosťou úmrtie v dôsledku PAH alebo hospitalizácia v dôsledku PAH do ukončenia liečby, bol 102 (17,8 %) v skupine liečenej selexipagom a 137 (23,5 %) v skupine liečenej placebom. Úmrtie v dôsledku PAH ako súčasť cieľového ukazovateľa bolo pozorované u 16 (2,8 %) pacientov liečených selexipagom a u 14 (2,4 %) s placebom. Hospitalizácia v dôsledku PAH bola pozorovaná u 86 (15,0 %) pacientov liečených selexipagom a u 123 (21,1 %) pacientov s placebom. Selexipag znížil riziko hospitalizácie v dôsledku PAH ako prvej výslednej udalosti v porovnaní s placebom (pomer rizika 0,67, 99 % IS: 0,46, 0,98; jednostranná log-rank $p = 0,04$).

Celkový počet úmrtí z akejkoľvek príčiny do konca štúdie bol 100 (17,4 %) v skupine liečenej selexipagom a 105 (18,0 %) v skupine s placebom (HR 0,97, 99 % IS: 0,68, 1, 39). Počet úmrtí v dôsledku PAH do konca štúdie bol 70 (12,2 %) v skupine liečenej selexipagom a 83 (14,3 %) v skupine s placebom.

Symptomatické cieľové ukazovatele

Záťažová kapacita bola hodnotená ako sekundárny cieľový ukazovateľ. Medián 6-minútového testu chôdze na začiatku štúdie bol 376 m (rozpätie: 90 – 482 m) u pacientov liečených selexipagom a 369 m (rozpätie: 50 – 515 m) u pacientov s placebom. Výsledkom liečby selexipagom bol placebom korigovaný medián účinku na 6-minútový test chôdze meraný v najnižšom bode (t. j. približne 12 h po podaní dávky) 12 m v 26. týždni (99 % IS: 1, 24 m; jednostranná p hodnota = 0,0027). U pacientov bez súbežnej špecifickej liečby PAH bol placebom korigovaný účinok liečby meraný v najnižšom bode 34 m (99 % IS: 10, 63 m).

Kvalita života bola hodnotená v podskupine pacientov v štúdiu GRIPHON s použitím dotazníka Cambridgeský prieskum výsledku pľúcnej hypertenzie. Nezaznamenal sa žiadny významný účinok liečby od začiatku štúdie po 26. týždeň.

Dlhodobé údaje týkajúce sa PAH

Pacienti zaradení do pívotnej štúdie (GRIPHON) boli spôsobilí na zaradenie do dlhodobej otvorenej predĺženej štúdie. V štúdiu GRIPHON bolo celkovo 574 pacientov liečených selexipagom; z toho 330 pacientov pokračovalo v liečbe selexipagom v otvorenej predĺženej štúdiu. Medián času sledovania bol 4,5 roka a medián expozície selexipagu bol 3 roky. Počas sledovania sa k selexipagu pridal aspoň jeden ďalší liek na PAH u 28,4 % pacientov. U všetkých 574 pacientov sa však väčšina expozície liečby (86,3 %) akumulovala bez pridania akéhokoľvek nového lieku na PAH. Kaplanove-Meierove odhady prežívania týchto 574 pacientov v rámci štúdie GRIPHON a dlhodobej predĺženej štúdie po 1, 2, 5 a 7 rokoch boli 92 %, 85 %, 71 % a 63 % v uvedenom poradí. Prežívanie po 1, 2, 5 a 7 rokoch u 273 pacientov s FC II podľa WHO na začiatku pívotnej štúdie bolo 97 %, 91 %, 80 % a 70 % v uvedenom poradí a u 294 pacientov s FC III podľa WHO na začiatku štúdie bolo 88 %, 80 %, 62 % a 56 % v uvedenom poradí. Vzhľadom na to, že ďalšia liečba PAH sa začala u malého podielu pacientov, a že v predĺženej štúdiu nebola žiadna kontrolná skupina, prínos selexipagu pre prežívanie nemožno z týchto údajov potvrdiť.

Počiatočná liečba trojkombináciou so selexipagom, macitentanom a tadalafilom u novodiagnostikovaných pacientov s PAH

V dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdiu bolo randomizovaných celkovo 247 novodiagnostikovaných pacientov s PAH s cieľom vyhodnotiť účinok úvodnej liečby trojkombináciou (selexipag, macitentan a tadalafil) ($N = 123$) v porovnaní s úvodnou liečbou dvojkombináciou (placebo, macitentan a tadalafil) ($N = 124$).

Primárny cieľový ukazovateľ, zmena pľúcnej vaskulárnej rezistencie (PVR) oproti východiskovej hodnote v 26. týždni, nepreukázal štatisticky významný rozdiel medzi skupinami, pričom v oboch

liečebných skupinách došlo k zlepšeniu oproti východiskovej hodnote (relatívne zníženie o 54 % v skupine s úvodnou liečbou trojkombináciou oproti 52 % v skupine s úvodnou liečbou dvojkombináciou).

Počas mediánu sledovania 2 roky zomreli 4 (3,4 %) pacienti v skupine s liečbou trojkombináciou a 12 (9,4 %) pacientov v skupine s liečbou dvojkombináciou.

Pediatrická populácia

Predbežná účinnosť a bezpečnosť u pediatrických pacientov s PAH (SALTO)

Účinnosť a bezpečnosť u pediatrických pacientov vo veku ≥ 2 až < 18 rokov s PAH bola hodnotená deskriptívnym spôsobom v multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdií fázy 3 s paralelnou skupinou (SALTO). Celkovo bolo randomizovaných 138 pacientov v pomere 1:1 na liečbu selexipagom (N = 69) alebo placebom (N = 69) dvakrát denne.

Dávky selexipagu 100, 150 alebo 200 mikrogramov boli titrované na 800, 1 200 alebo 1 600 mikrogramov dvakrát denne na základe hmotnostnej kategórie a znášanlivosti (pozri časť 5.2).

Predbežná analýza sa vykonala, keď 92 pacientov dosiahlo 24 týždňov liečby.

Primárnym cieľovým ukazovateľom štúdie bol čas do prvej progresie ochorenia potvrdený výborom pre klinické udalosti (*Clinical Events Committee*, CEC) do 7 dní po poslednej dávke skúmanej liečby. K sekundárnym a prieskumným cieľovým ukazovateľom patrili bezpečnosť a znášanlivosť, zmena v 6MWD, WHO FC a v údajoch o N-terminálnom prohormóne mozgového natriuretického peptidu (NT-proBNP), výsledkoch echokardiografie, fyzickej aktivite a v meraniach kvality života.

Celkovo bol medián trvania liečby 50 týždňov a približne 50 % pacientov dosiahlo trvanie liečby 12 mesiacov. Väčšina pacientov mala idiopatickú PAH (55,8 %), bola na základnej kombinovanej liečbe (74,6 %) a patrila do kategórie WHO FC II (76,8 %). Priemerný vek pacientov bol 11,8 roka (rozpätie: 3 až 18 rokov).

Prípady progresie ochorenia potvrdené CEC boli hlásené u 16 (23,2 %) pacientov v skupine so selexipagom a u 11 (15,9 %) pacientov v skupine s placebom.

Charakter hlásených nežiaducich udalostí bol v súlade so známym bezpečnostným profilom selexipagu (charakterizovaným prevažne nežiaducimi reakciami podobnými reakciám spojenými s prostacyklínom; pozri časť 4.8) a s očakávanými udalosťami v populácii pacientov s PAH vrátane nežiaducich udalostí spojených s progresiou ochorenia PAH. Počas obdobia titrácie bola nežiaduca reakcia vracanie hlásená s vyššou frekvenciou (19 [27,5 %] v skupine so selexipagom a 5 [7,2 %] v skupine s placebom) v porovnaní s dospelými (pozri časť 4.8). Progresia ochorenia PAH bola najčastejšie hlásenou závažnou nežiaducou udalosťou u 8 (11,6 %) pacientov v skupine so selexipagom v porovnaní so 4 (5,8 %) v skupine s placebom. Celkový počet úmrtí zo všetkých príčin bol 7 (10,1 %) v skupine so selexipagom a 5 (7,2 %) v skupine s placebom, z toho 5 (7,2 %) sa vyskytlo počas liečby selexipagom a 3 (4,3 %) sa vyskytli počas podávania placeba. Všetky úmrtia okrem jedného súviseli s PAH.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika selexipagu a jeho aktívneho metabolitu bola skúmaná primárne u zdravých osôb. Farmakokinetika selexipagu a jeho aktívneho metabolitu po podaní jednorazovej dávky aj po viacerých dávkach bola úmerná dávke až do jednorazovej dávky 800 mikrogramov a pri viacnásobných dávkach až do 1 800 mikrogramov dvakrát denne. Po podaní viacerých dávok sa rovnovážny stav selexipagu a jeho aktívneho metabolitu dosiahol do troch dní. Po podaní viacerých dávok nedošlo k akumulácii materskej zlúčeniny ani jej aktívneho metabolitu v plazme.

U zdravých osôb bola variabilita medzi osobami v expozícii (plocha pod krivkou nad dávkovacím intervalom) v rovnovážnom stave 43 % pri selexipagu a 39 % pri jeho aktívnom metabolite. Variabilita v expozícii u jednej osoby bola 24 % pri selexipagu a 19 % pri jeho aktívnom metabolite.

Expozícia selexipagu a jeho aktívneho metabolitu v rovnovážnom stave bola u pacientov s PAH a u

zdravých osobách podobná. Farmakokinetika selexipagu a jeho aktívneho metabolitu nebola u pacientov s PAH ovplyvnená závažnosťou ochorenia a nemenila sa v čase.

Absorpcia

Selexipag sa rýchlo absorbuje a je hydrolyzovaný pomocou karboxylesteráz na jeho aktívny metabolit.

Maximálne pozorované koncentrácie selexipagu a jeho aktívneho metabolitu v plazme po perorálnom podaní sa dosahujú v priebehu 1 – 3 h a 3 – 4 h, v uvedenom poradí.

Absolútna biologická dostupnosť selexipagu u ľudí je približne 49 %. S najväčšou pravdepodobnosťou sa na tom podieľa presystémový metabolizmus selexipagu, keďže plazmatické koncentrácie aktívneho metabolitu sú podobné po rovnakej perorálnej aj intravenózne podanej dávke.

Za prítomnosti jedla sa expozícia selexipagu po jednorazovej dávke 400 mikrogramov zvýšila o 10 % u osôb kaukazskej rasy a klesla o 15 % u japonských osôb, zatiaľ čo expozícia jeho aktívnemu metabolitu klesla o 27 % (osoby kaukazskej rasy) a o 12 % (japonské osoby). Viac osôb hlásilo nežiaduce udalosti po podaní nalačno ako po jedle.

Distribúcia

Selexipag a jeho aktívny metabolit sa vyznačujú vysokou väzbovosťou na plazmatické bielkoviny (celkovo približne 99 % a v rovnakej miere na albumín a alfa1-kyslý glykoproteín). Distribučný objem selexipagu v rovnovážnom stave je 11,7 l.

Biotransformácia

Selexipag sa hydrolyzuje na jeho aktívny metabolit v pečeni a v čreve pomocou karboxylesteráz. Oxidatívny metabolizmus katalyzovaný hlavne prostredníctvom CYP2C8 a v menšej miere prostredníctvom CYP3A4 vedie k tvorbe hydroxylovaných a dealkylovaných produktov. Na glukuronidácii aktívneho metabolitu sa podieľajú UGT1A3 a UGT2B7. Okrem aktívneho metabolitu žiaden z cirkulujúcich metabolitov v plazme u ľudí nepresahuje 3 % celkového objemu s liekom súvisiaceho materiálu. U zdravých osôb aj u pacientov s PAH expozícia aktívneho metabolitu v rovnovážnom stave po perorálnom podaní je približne 3- až 4-násobne vyššia ako expozícia materskej zloženy.

Eliminácia

Eliminácia selexipagu je sprostredkovaná najmä metabolizmom s priemerným terminálnym eliminačným polčasom 0,8 – 2,5 h. Aktívny metabolit má eliminačný polčas 6,2 – 13,5 h. Celkový klírens selexipagu je 17,9 l/h. Vylučovanie u zdravých osôb bolo ukončené po 5 dňoch od podania a prebiehalo hlavne prostredníctvom stolice (93 % podanej dávky) v porovnaní s 12 % vylúčenými močom.

Osobitné populácie

U zdravých osôb ani u pacientov s PAH nebol pozorovaný žiadny relevantný vplyv pohlavia, rasy, veku alebo telesnej hmotnosti na farmakokinetiku selexipagu a jeho aktívneho metabolitu.

Pediatrická populácia

Farmakokinetika selexipagu u pediatrických pacientov vo veku ≥ 2 až < 18 rokov s PAH sa skúmala v otvorenej jednoramennej štúdií fázy 2 (AC-065A203 [N = 62]) a v štúdií SALTO [N = 36] [pozri časť 5.1]).

Pediatrickí pacienti dostávali selexipag v počiatočnej dávke 100 mikrogramov dvakrát denne (telesná hmotnosť ≥ 9 kg a < 25 kg), 150 mikrogramov dvakrát denne (telesná hmotnosť ≥ 25 kg a < 50 kg) a 200 mikrogramov dvakrát denne (telesná hmotnosť ≥ 50 kg). Dávka bola titrovaná na najvyššiu individuálne tolerovanú dávku až do maximálnej dávky 800 mikrogramov dvakrát denne (telesná hmotnosť ≥ 9 kg a < 25 kg), 1 200 mikrogramov dvakrát denne (telesná hmotnosť ≥ 25 kg a < 50 kg) a 1 600 mikrogramov dvakrát denne (telesná hmotnosť ≥ 50 kg). Použitý dávkovací režim upravený podľa telesnej hmotnosti viedol ku kombinovanej expozícii selexipagu a jeho aktívneho metabolitu porovnateľnej s expozíciou pozorovanou u dospelých pacientov.

Porucha funkcie obličiek

U osôb so závažnou poruchou funkcie obličiek ($\text{eGFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) bol pozorovaný 1,4- až 1,7-násobný nárast expozície (maximálna koncentrácia v plazme a plocha pod časovou krivkou koncentrácie) selexipagu a jeho aktívneho metabolitu.

Porucha funkcie pečene

U osôb s miernou (trieda A podľa Childa-Pugha) a stredne závažnou (trieda B podľa Childa-Pugha) poruchou funkcie pečene bola expozícia selexipagu 2- a 4-násobne vyššia v porovnaní so zdravými osobami, v uvedenom poradí. Expozícia aktívneho metabolitu zostala takmer nezmenená u osôb s miernou poruchou funkcie pečene a zdvojnásobila sa u osôb so stredne závažnou poruchou funkcie pečene. Selexipag bol podávaný len dvom osobám so závažnou poruchou funkcie pečene (trieda C podľa Childa-Pugha). Expozícia selexipagu a jeho aktívneho metabolitu u týchto dvoch osôb bola podobná ako u osôb so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (trieda B podľa Childa-Pugha).

Na základe modelovaných a simulovaných údajov zo štúdie u osôb s poruchou funkcie pečene sa predpokladá, že expozícia selexipagu v rovnovážnom stave u osôb so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (trieda B podľa Childa-Pugha) po dávkovacom režime jedenkrát denne je približne 2-násobne vyššia ako u zdravých osôb pri dávkovaní dvakrát denne. Predpokladá sa, že expozícia aktívneho metabolitu v rovnovážnom stave u týchto pacientov pri podávaní jedenkrát denne je podobná ako u zdravých osôb s dávkovacím režimom dvakrát denne. U osôb so závažnou poruchou funkcie pečene (trieda C podľa Childa-Pugha) sa ukázala podobná predpokladaná expozícia v rovnovážnom stave ako u osôb so stredne závažnou poruchou funkcie pečene v dávkovacom režime jedenkrát denne.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V štúdiách toxicity po opakovanom podávaní u hlodavcov výrazný pokles krvného tlaku ako dôsledok neprimeranej farmakológie viedol k vzniku prechodných klinických prejavov a znížil príjem potravy a prírastok telesnej hmotnosti. U dospelých a mladých psov sa zistilo, že liečba selexipagom pôsobila najmä na črevá a kosti/kostnú dreň. U mladých psov bolo pozorované oneskorené uzatváranie epifyzeálnej rastovej platničky stehennej a/alebo holennej kosti. Nebola stanovená hladina bez pozorovaných nežiaducich účinkov. U mladých psov bola sporadicky pozorovaná intususcepcia účinkom prostacyklínu na motilitu čriev. Bezpečnostný prah aktívneho metabolitu vzhľadom na účinnosť IP receptora bol dvojnásobkom (na základe celkovej expozície) terapeutickú expozíciu u ľudí. Tieto zistenia neboli potvrdené v štúdiách toxicity u myší a potkanov. Vzhľadom na to, že senzitivita k vyvinutiu intususcepce je druhovo špecifická pre psov, nepovažuje sa toto zistenie za relevantné pre ľudí v dospelom veku.

Zvýšená osifikácia kostí a súvisiace zmeny v kostnej dreni v štúdiách so psami sú považované za dôsledok aktivácie EP₄ receptorov u psov. Keďže EP₄ receptory nie sú u ľudí aktivované selexipagom ani jeho aktívnym metabolitom, je tento účinok druhovo špecifický, a preto sa nepovažuje za relevantný pre ľudí.

Z celkových výsledkov uskutočnených štúdií genotoxicity vyplýva, že selexipag a jeho aktívny metabolit nie sú genotoxické.

V dvojročných štúdiách karcinogenity mal selexipag za následok zvýšený výskyt adenómov

štítnej žľazy u myši a adenómov Leydigových buniek u potkanov. Mechanizmy sú špecifické pre hlodavce. Kľukatenie retinálnych arteriál bolo pozorované po dvoch rokoch liečby iba u potkanov. Z hľadiska mechanizmu účinku sa usudzuje, že tento účinok je navodený celoživotnou vazodilatáciou a následnými zmenami v hemodynamike oka. Ďalšie histopatologické zistenia boli pozorované iba pri expozíciách selexipagu dostatočne prekračujúcich maximálnu expozíciu u ľudí, čo naznačuje ich malý význam pre ľudí.

V štúdiách fertility na potkanoch bolo pozorované predĺženie estrálneho cyklu so zvýšením počtu dní do kopulácie pri expozíciách 173-násobne vyšších, ako sú terapeutické expozície (na základe celkových expozícií), hladina bez pozorovaných nežiaducich účinkov bola pri 30-násobku terapeutických expozícií. Inak ukazovatele fertility neboli ovplyvnené.

Selexipag nebol teratogénny u potkanov ani králikov (prah expozície nad terapeutickú expozíciu bol 13-násobný pri selexipagu a 43-násobný pri aktívnom metabolite, na základe celkovej expozície). Bezpečnostný prah pre potenciálne IP receptorom sprostredkované účinky na reprodukciu bol 20 pre fertilitu a 5 a 1 (na základe voľnej expozície) pre embryofetálny vývin u potkanov a králikov, v uvedenom poradí, po úprave vzhľadom na rozdiely v účinku receptora. V štúdiách prenatálneho a postnatálneho vývinu u potkanov nemal selexipag žiadny účinok na reprodukčné funkcie matiek ani mláďat.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

manitol
kukuričný škrob
hydroxypropylcelulóza, čiastočne substituovaná
hydroxypropylcelulóza
stearát horečnatý

Filmový obal tablety

Selexipag Teva 200 mikrogramov filmom obalené tablety
hypromelóza
hydroxypropylcelulóza
mastenec
uhličitan vápenatý
žltý oxid železitý (E 172)

Selexipag Teva 400 mikrogramov filmom obalené tablety
hypromelóza
hydroxypropylcelulóza
mastenec
uhličitan vápenatý
červený oxid železitý (E 172)

Selexipag Teva 600 mikrogramov filmom obalené tablety
hypromelóza
hydroxypropylcelulóza
mastenec
uhličitan vápenatý
čierny oxid železitý (E 172)
allura červená AC, hliníkový lak (E 129)
indigokarmín, hliníkový lak (E 132)

Selexipag Teva 800 mikrogramov filmom obalené tablety

hypromelóza
hydroxypropylcelulóza
mastenec
žltý oxid železitý (E 172)
čierny oxid železitý (E 172)
indigokarmín, hliníkový lak (E 132)

Selexipag Teva 1 000 mikrogramov filmom obalené tablety

hypromelóza
hydroxypropylcelulóza
mastenec
uhličitan vápenatý
červený oxid železitý (E 172)
žltý oxid železitý (E 172)
čierny oxid železitý (E 172)

Selexipag Teva 1 200 mikrogramov filmom obalené tablety

hypromelóza
hydroxypropylcelulóza
mastenec
uhličitan vápenatý
čierny oxid železitý (E 172)
allura červená AC, hliníkový lak (E 129)
indigokarmín hliníkový lak (E 132)

Selexipag Teva 1 400 mikrogramov filmom obalené tablety

hypromelóza
hydroxypropylcelulóza
mastenec
uhličitan vápenatý
žltý oxid železitý (E 172)

Selexipag Teva 1 600 mikrogramov filmom obalené tablety

hypromelóza
hydroxypropylcelulóza
mastenec
červený oxid železitý (E 172)
žltý oxid železitý (E 172)
uhličitan vápenatý
čierny oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Selexipag Teva 200, 600, 1000, 1200 mikrogramov filmom obalené tablety

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.
Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Selexipag Teva 400, 800, 1400, 1600 mikrogramov filmom obalené tablety
Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

OPA/Al/PE s vysúšadlom – hliníkové blistre a perforované blistre s jednotlivými dávkami balené v škatuliach.

Selexipag Teva 200 mikrogramov filmom obalené tablety
Škatule po 60, 140, 60x1, 140x1 filmom obalených tabliet.
Škatule po 60 alebo 140 filmom obalených tabliet (titračné balenie).

Selexipag Teva 400 mikrogramov, 600 mikrogramov, 800 mikrogramov, 1 000 mikrogramov,
1 200 mikrogramov, 1 400 mikrogramov, 1 600 mikrogramov filmom obalené tablety
Škatule po 60, 60x1 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Teslova 26
821 02 Bratislava
Slovenská republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

Selexipag Teva 200 mikrogramov: 16/0310/26-S
Selexipag Teva 400 mikrogramov: 16/0311/26-S
Selexipag Teva 600 mikrogramov: 16/0312/26-S
Selexipag Teva 800 mikrogramov: 16/0313/26-S
Selexipag Teva 1 000 mikrogramov: 16/0314/26-S
Selexipag Teva 1 200 mikrogramov: 16/0315/26-S
Selexipag Teva 1 400 mikrogramov: 16/0316/26-S
Selexipag Teva 1 600 mikrogramov: 16/0317/26-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

08/2026

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv (www.sukl.sk).