

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Selexipag STADA 200 mikrogram filmdragerade tabletter
Selexipag STADA 400 mikrogram filmdragerade tabletter
Selexipag STADA 600 mikrogram filmdragerade tabletter
Selexipag STADA 800 mikrogram filmdragerade tabletter
Selexipag STADA 1 000 mikrogram filmdragerade tabletter
Selexipag STADA 1 200 mikrogram filmdragerade tabletter
Selexipag STADA 1 400 mikrogram filmdragerade tabletter
Selexipag STADA 1 600 mikrogram filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Selexipag Stada 200 mikrogram filmdragerade tabletter
Varje filmdragerad tablett innehåller 200 mikrogram selexipag.

Selexipag Stada 400 mikrogram filmdragerade tabletter
Varje filmdragerad tablett innehåller 400 mikrogram selexipag.

Selexipag Stada 600 mikrogram filmdragerade tabletter
Varje filmdragerad tablett innehåller 600 mikrogram selexipag.

Selexipag Stada 800 mikrogram filmdragerade tabletter
Varje filmdragerad tablett innehåller 800 mikrogram selexipag.

Selexipag Stada 1 000 mikrogram filmdragerade tabletter
Varje filmdragerad tablett innehåller 1 000 mikrogram selexipag.

Selexipag Stada 1 200 mikrogram filmdragerade tabletter
Varje filmdragerad tablett innehåller 1 200 mikrogram selexipag.

Selexipag Stada 1 400 mikrogram filmdragerade tabletter
Varje filmdragerad tablett innehåller 1 400 mikrogram selexipag.

Selexipag Stada 1 600 mikrogram filmdragerade tabletter
Varje filmdragerad tablett innehåller 1 600 mikrogram selexipag.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett (tablett).

Selexipag Stada 200 mikrogram filmdragerade tabletter
Runda, ljusgula, filmdragerade tabletter präglade med "A2" på ena sidan och släta på den andra sidan.
Tabletterna är cirka 7 mm i diameter.

Selexipag Stada 400 mikrogram filmdragerade tabletter
Runda, lila, filmdragerade tabletter präglade med "A4" på ena sidan och släta på den andra sidan.
Tabletterna är cirka 7 mm i diameter.

Selexipag Stada 600 mikrogram filmdragerade tabletter

Runda, röda, filmdragerade tabletter präglade med "A6" på ena sidan och släta på den andra sidan. Tabletterna är cirka 7 mm i diameter.

Selexipag Stada 800 mikrogram filmdragerade tabletter

Runda, bruna, filmdragerade tabletter präglade med "A8" på ena sidan och släta på den andra sidan. Tabletterna är cirka 5,5 mm i diameter.

Selexipag Stada 1 000 mikrogram filmdragerade tabletter

Runda, röda, filmdragerade tabletter präglade med "A10" på ena sidan och släta på den andra sidan. Tabletterna är cirka 5,6 mm i diameter.

Selexipag Stada 1 200 mikrogram filmdragerade tabletter

Runda, lila, filmdragerade tabletter präglade med "A12" på ena sidan och släta på den andra sidan. Tabletterna är cirka 6,5 mm i diameter.

Selexipag Stada 1 400 mikrogram filmdragerade tabletter

Runda, ljusgula, filmdragerade tabletter präglade med "A14" på ena sidan och släta på den andra sidan. Tabletterna är cirka 6,6 mm i diameter.

Selexipag Stada 1 600 mikrogram filmdragerade tabletter

Runda, bruna, filmdragerade tabletter präglade med "A16" på ena sidan och släta på den andra sidan. Tabletterna är cirka 7 mm i diameter.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Selexipag är avsett för långtidsbehandling av pulmonell arteriell hypertension (PAH) hos vuxna patienter med WHO-funktionsklass II–III, antingen som kombinationsbehandling till patienter med otillräcklig sjukdomskontroll trots behandling med endotelinreceptorantagonist (ERA) och/eller fosfodiesteras 5-hämmare (PDE 5-hämmare), eller som monoterapi till patienter för vilka dessa behandlingar inte är lämpliga.

Effekt har påvisats i en PAH-population som omfattade idiopatisk och hereditär PAH, PAH associerad med bindvävssjukdomar samt PAH associerad med korrigerade enkla kongenitala hjärtfel (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling ska endast inledas och övervakas av läkare med erfarenhet av att behandla PAH.

Dosering

Individuell dositering

Dosen ska upptitreras för varje patient till högsta individuellt tolererade underhållsdos. Denna kan variera från 200 mikrogram två gånger dagligen till maximalt 1 600 mikrogram två gånger dagligen.

Rekommenderad startdos är 200 mikrogram två gånger dagligen med cirka 12 timmars intervall. Dosökning sker i steg om 200 mikrogram två gånger dagligen, vanligen en gång i veckan. Behandling samt varje dosökning bör inledas på kvällen. Under dositeringen kan vissa biverkningar, relaterade till selexipags verkningsmekanism uppkomma (t.ex. huvudvärk, diarré, illamående och kräkningar, käksmärta, myalgi, värk i armar och ben, artralgi och ansiktsrodnad). Dessa är oftast övergående eller kan hanteras med symtomatisk behandling (se avsnitt 4.8). Om en dosökning inte kan tolereras, ska dosen sänkas till föregående dosnivå.

Om upptitreringen begränsas av andra skäl än biverkningar relaterade till verkningsmekanismen för selexipag, kan ett nytt dosökningsförsök övervägas för att nå högsta individuellt tolererade dos (högst 1 600 mikrogram två gånger dagligen).

Individuell underhållsdos

Högsta tolererade dos som uppnått under titreringen ska bibehållas. Om behandling med en given dos över tid inte tolereras ska symtomatisk behandling och/eller dosminskning till föregående lägre nivå övervägas.

Behandlingsavbrott och utsättning

En utebliven dos ska tas så snart som möjligt efter att detta upptäckts, dock inte om det är mindre än 6 timmar till nästa planerade dos.

Vid behandlingsavbrott längre än 3 dagar ska behandlingen återupptas med en lägre dos och sedan upptitreras.

Erfarenheterna av abrupt utsättning av selexipag hos patienter med PAH är begränsade. Man har inte funnit några belägg för en akut rebound-effekt.

Utsättningen av Selexipag Stada ska ske gradvis, samtidigt som en alternativ behandling sätts in.

Dosjustering med samtidig administrering av måttliga CYP2C8-hämmare

Vid samtidig administrering av måttliga CYP2C8-hämmare (t.ex. klopido-rel, deferasi-rox och teriflunomid) ska den totala dagliga dosen av Selexipag Stada sänkas till hälften genom att varje dos halveras och ges två gånger dagligen. Alternativt, för att uppnå hälften av den dagliga dosen, kan en doseringsfrekvens med Selexipag Stada en gång dagligen fortsättas hos patienter som redan kontrolleras väl med en doseringsregim en gång dagligen, eller hos patienter där lämplig(a) dosstyrka(or) för dosering två gånger dagligen med halva dosen inte finns tillgängligt. Om behandlingen inte tolereras vid en given dos ska symtomatisk behandling och/eller en dosreduktion till nästa lägre dos övervägas. När den samtidiga administreringen av måttliga CYP2C8-hämmare upphör ska den totala dagliga dosen av Selexipag Stada ökas efter behov. Maxdosen på 1 600 mikrogram två gånger dagligen får inte överskridas (se avsnitt 4.5).

Särskilda populationer

Äldre (≥65 år)

Ingen dosjustering krävs för äldre personer (se avsnitt 5.2). Den kliniska erfarenheten av behandling av patienter över 75 år är begränsad. Selexipag Stada ska därför användas med försiktighet i denna population (se avsnitt 4.4).

Nedsatt leverfunktion

Selexipag ska inte ges till patienter med allvarligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C, se avsnitt 4.4). Till patienter med måttlig leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh klass B) ska behandling inledas med 100 mikrogram två gånger dagligen. Dosen ökas en gång i veckan med 100 mikrogram två gånger dagligen tills biverkningar relaterade till selexipags verkningsmekanism, och som inte kan tolereras eller behandlas medicinskt, uppkommer. För dessa patienter är den maximala dosen 800 mikrogram två gånger dagligen. Alternativt, för att uppnå hälften av den dagliga dosen, kan en doseringsfrekvens med Selexipag Stada en gång dagligen fortsättas hos patienter som redan kontrolleras väl med en doseringsregim en gång dagligen, eller hos patienter där lämplig(a) dosstyrka(or) för dosering två gånger dagligen med halva dosen inte finns tillgängligt. Ingen dosjustering krävs för patienter med lätt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass A). Selexipag Stada finns inte tillgängligt i 100 mikrogram, därför ska selexipag 100 mikrogram filmdragerade tabletter under andra varumärken som finns på marknaden användas om denna styrka behövs.

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med lätt eller måttligt nedsatt njurfunktion. Ingen justering av startdosen behöver göras för patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion (estimerad glomerulär

filtreringshastighet [eGFR] <30 ml/min/1,73 m²), men dositering ska göras med försiktighet hos dessa patienter (se avsnitt 4.4).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för selexipag för barn i åldern 2 till 18 år har ännu inte fastställts. För närvarande tillgängliga interimdata finns beskrivna i avsnitt 5.1 och 5.2 men ingen doseringsrekommendation kan fastställas. Administrering av selexipag rekommenderas inte till barn.

Säkerhet och effekt för selexipag för barn i åldern under 2 år har inte studerats eftersom djurstudier har visat på en ökad risk för intussusception (tarminvagination). Den kliniska betydelsen av dessa fynd är okänd (se avsnitt 5.3).

Administreringssätt

Oral användning.

De filmdragerade tabletterna ska tas peroralt morgon och kväll. För att minska risken för biverkningar rekommenderas att Selexipag Stada tas tillsammans med mat. Varje dosökning ska inledas på kvällen.

De filmdragerade tabletterna ska sväljas tillsammans med vatten. Tabletterna ska inte delas eller krossas eftersom drageringen skyddar det aktiva ämnet från ljus.

Patienter som har nedsatt syn måste särskilt instrueras att se till att få hjälp med titreringsperioden.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Svår hjärtsjukdom eller instabil angina.
- Hjärtinfarkt under de senaste 6 månaderna.
- Dekompenserad hjärtsvikt om patienten inte står under noggrann medicinsk övervakning.
- Allvarliga arytmier.
- Cerebrovaskulära händelser (t.ex. transitorisk ischemisk attack, stroke) under de senaste 3 månaderna.
- Medfödda eller förvärvade klaffel med kliniskt relevant hjärtdysfunktion som inte har samband med pulmonell hypertension.
- Samtidig användning av starka hämmare av CYP2C8 (t.ex. gemfibrozil, se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Hypotoni

Selexipag har vasodilaterande egenskaper som kan leda till blodtryckssänkning. Innan Selexipag Stada förskrivs ska det noga övervägas om patienter med vissa underliggande tillstånd kan påverkas negativt av den vasodilaterande effekten (t.ex. patienter som behandlas med blodtryckssänkande medel eller som har vilohypotoni, hypovolemi, svårt utflödeshinder i vänsterkammaren eller autonom dysfunktion) (se avsnitt 4.8).

Hypertyreos

Hypertyreos har observerats vid behandling med Selexipag Stada. Test av sköldkörtelfunktionen rekommenderas på kliniska indikationer om patienten visar tecken eller symtom på hypertyreos (se avsnitt 4.8).

Pulmonell venoocklusiv sjukdom

Fall av lungödem har rapporterats då patienter med pulmonell venoocklusiv sjukdom behandlats med vasodilatorer (främst prostacyklin). Om patienter med PAH visar tecken på lungödem när de

behandlas med Selexipag Stada ska därför möjligheten av pulmonell venookklusiv sjukdom beaktas. Om detta bekräftas ska behandlingen sättas ut.

Äldre (≥65 år)

Kliniska erfarenheter av att behandla patienter över 75 år med selexipag är begränsade. Selexipag Stada ska därför användas med försiktighet i denna patientgrupp (se avsnitt 4.2).

Nedsatt leverfunktion

Den finns ingen klinisk erfarenhet av att behandla patienter med allvarligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C) med selexipag. Behandlingen ska därför inte ges till dessa patienter. Exponeringen för selexipag och dess aktiva metabolit är förhöjd hos personer med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass B; se avsnitt 5.2). Till patienter med måttligt nedsatt leverfunktion ska den totala dagliga dosen av Selexipag Stada sänkas (se avsnitt 4.2).

Nedsatt njurfunktion

Försiktighet ska iakttas under dositering för patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion (eGFR <30 ml/min/1,73 m²). Det finns ingen erfarenhet av användning av Selexipag Stada till patienter som genomgår dialys (se avsnitt 5.2). Selexipag Stada ska därför inte användas till dessa patienter.

Fertila kvinnor

Fertila kvinnor ska använda effektiva preventivmedel under behandling med selexipag (se avsnitt 4.6).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Effekter av andra läkemedel på selexipag

Selexipag hydrolyseras till sin aktiva metabolit av karboxylesteraser (se avsnitt 5.2). Både selexipag och den aktiva metaboliten bryts ner genom oxidering, främst av CYP2C8 och i mindre utsträckning av CYP3A4. Glukuronidering av den aktiva metaboliten katalyseras av UGT1A3 och UGT2B7. Selexipag och dess aktiva metabolit är substrat för OATP1B1 och OATP1B3. Selexipag är ett svagt substrat för effluxpumpen P-glykoprotein (P-gp). Den aktiva metaboliten är ett svagt substrat för bröstcancerresistensprotein (BCRP).

Farmakokinetiken för selexipag och dess aktiva metabolit påverkas inte av warfarin.

Hämmare av CYP2C8

Vid användning av gemfibrozil, en stark CYP2C8-hämmare, i dosen 600 mg två gånger dagligen, ökade exponeringen för selexipag med ungefär en fördubbling. Exponeringen för selexipags aktiva metabolit, som står för den största delen av effekten, ökade ungefär 11 gånger. Samtidig administrering av Selexipag Stada och starka hämmare av CYP2C8 (t.ex. gemfibrozil) är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

Samtidig administrering av Selexipag Stada med klopido­grel (laddningsdos på 300 mg eller underhållsdos på 75 mg en gång dagligen), en måttlig CYP2C8-hämmare, hade ingen relevant effekt på exponeringen för selexipag men ökade exponeringen för den aktiva metaboliten ca 2,2 och 2,7 gånger efter laddnings- respektive underhållsdosen. Den totala dagliga dosen av Selexipag Stada ska sänkas genom att varje dos halveras vid samtidig administrering med måttliga CYP2C8-hämmare (t.ex. klopido­grel, deferasirox, teriflunomid). Alternativt, för att uppnå hälften av den dagliga dosen, kan en doseringsfrekvens med Selexipag Stada en gång dagligen fortsättas hos patienter som redan kontrolleras väl med en doseringsregim en gång dagligen, eller hos patienter där lämplig(a) dosstyrka(or) för dosering två gånger dagligen med halva dosen inte finns tillgängligt. När samtidig administrering av måttliga CYP2C8-hämmare upphör ska den totala dagliga dosen av Selexipag Stada

ökas efter behov. Maxdosen på 1 600 mikrogram två gånger dagligen får inte överskridas (se avsnitt 4.2).

Inducerare av CYP2C8

Vid användning av rifampicin, en inducerare av CYP2C8 (och UGT-enzymen), i dosen 600 mg en gång dagligen, förändrades inte exponeringen för selexipag. Exponeringen för selexipags aktiva metabolit minskade till hälften. Selexipagdosen kan behöva justeras vid samtidig administrering av inducerare av CYP2C8 (t.ex. rifampicin, karbamazepin och fenytoin).

Hämmare av UGT1A3 och UGT2B7

Effekten av starka hämmare av UGT1A3 och UGT2B7 (valproinsyra, probenecid och flukonazol) på exponeringen för selexipag och dess aktiva metabolit har inte studerats. Försiktighet krävs när dessa läkemedel administreras samtidigt med Selexipag Stada. En potentiell farmakokinetisk interaktion med starka hämmare av UGT1A3 och UGT2B7 kan inte uteslutas.

Hämmare och inducerare av CYP3A4

Vid användning av lopinavir/ritonavir, en stark CYP3A4-hämmare, i dosen 400 mg/100 mg två gånger dagligen, ökade exponeringen för selexipag med ungefär en fördubbling. Exponeringen för selexipags aktiva metabolit förändrades inte. Med tanke på den aktiva metabolitens 37-faldigt högre potens är denna effekt inte kliniskt relevant. Eftersom en stark CYP3A4-hämmare inte påverkade den aktiva metabolitens farmakokinetik, vilket indikerar att CYP3A4-vägen inte är viktig för eliminering av den aktiva metaboliten, förväntas inga effekter av inducerare av CYP3A4 på den aktiva metabolitens farmakokinetik.

PAH-specifika behandlingar

I den placebokontrollerade fas 3-prövningen på patienter med PAH resulterade användning av selexipag i kombination med både en ERA och en PDE-5-hämmare i 30 % lägre exponering för den aktiva metaboliten.

Transportproteinhämmare (lopinavir/ritonavir)

Vid användning av lopinavir/ritonavir, en stark hämmare av OATP (OATP1B1 och OATP1B3) och P-gp, i dosen 400 mg/100 mg två gånger dagligen, ökade exponeringen för selexipag med ungefär en fördubbling. Exponeringen för selexipags aktiva metabolit förändrades inte. Med tanke på att den aktiva metaboliten står för den största delen av den farmakologiska effekten saknar detta klinisk relevans.

Effekter av selexipag på andra läkemedel

Selexipag och dess aktiva metabolit varken hämmar eller inducerar cytokrom P450-enzymen och transportproteiner vid kliniskt relevanta koncentrationer.

Antikoagulantia eller trombocytaggregationshämmare

Selexipag hämmar trombocyttaggregation *in vitro*. I den placebokontrollerade fas 3-prövningen på patienter med PAH sågs ingen ökad blödningsrisk vid användning av selexipag jämfört med placebo, inte heller när selexipag gavs tillsammans med antikoagulantia (t.ex. heparin eller antikoagulantia av kumarintyp) eller trombocyttaggregationshämmare. I en studie på friska studiedeltagare förändrade inte selexipag (400 mikrogram två gånger dagligen) exponeringen för S-warfarin (CYP2C9-substrat) eller R-warfarin (CYP3A4-substrat) efter en engångsdos om 20 mg warfarin. Selexipag påverkade inte warfarins farmakodynamiska effekt på INR (International Normalised Ratio).

Midazolam

Efter upptitrering till 1 600 mikrogram selexipag två gånger dagligen sågs vid steady state ingen kliniskt relevant ändring av exponeringen av midazolam, ett känsligt intestinallyt och hepatiskt CYP3A4-substrat, eller dess metabolit 1-hydroximidazolam. Samtidig administrering av selexipag med CYP3A4-substrat kräver ingen dosjustering.

Hormonella preventivmedel

Inga specifika studier av läkemedelsinteraktioner med hormonella preventivmedel har utförts. Eftersom selexipag inte påverkade exponeringen för CYP3A4-substraten midazolam och R-warfarin eller CYP2C9-substratet S-warfarin förväntas ingen minskad effekt av hormonella preventivmedel.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor

Fertila kvinnor ska använda effektiva preventivmedel under behandling med selexipag (se avsnitt 4.4).

Graviditet

Det finns inga data från användning av selexipag hos gravida kvinnor. Djurstudier visar inga direkta eller indirekta skadliga reproduktionstoxikologiska effekter. Selexipag och dess huvudmetabolit uppvisade 20 till 80 gånger lägre potens för prostacyclinreceptorn (IP) *in vitro*, för de djurarter som användes i reproduktionstoxikologiska tester och jämfördes med människa. Säkerhetsmarginalerna för potentiella IP-receptormedierade effekter på reproduktionen är därför mindre än för icke-IP-relaterade effekter (se avsnitt 5.3).

Selexipag Stada rekommenderas inte under graviditet eller till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel.

Amning

Det är okänt om selexipag eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjölken. Hos råttor utsöndras selexipag och dess metaboliter i mjölken (se avsnitt 5.3). En risk för det ammade barnet kan inte uteslutas. Selexipag Stada ska inte användas under amning.

Fertilitet

Inga kliniska data finns tillgängliga. I studier på råttor orsakade selexipag i höga doser övergående störningar i östruscykeln, som dock inte påverkade fertiliteten (se avsnitt 5.3). Relevansen för människa är okänd.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Selexipag Stada har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patientens kliniska status och biverkningsprofilen för selexipag (t.ex. huvudvärk och hypotoni, se avsnitt 4.8) ska beaktas vid bedömning av patientens förmåga att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligast rapporterade biverkningarna är huvudvärk, diarré, illamående och kräkningar, käksmärtor, myalgi, värk i armar och ben, artralgi och ansiktsrodnad. Dessa reaktioner är vanligare under upptitreringsfasen. Majoriteten av dessa reaktioner är av lindrig till måttlig intensitet.

Säkerheten för selexipag har undersökts i en placebokontrollerad långtidsstudie i fas 3, som omfattade 1 156 vuxna patienter med symptomatisk PAH (GRIPHON-studie). Behandlingen pågick i genomsnitt 76,4 veckor (median 70,7 veckor) för patienterna som fick selexipag och i 71,2 veckor (median 63,7 veckor) för patienterna som fick placebo. Exponeringen för selexipag pågick i upp till 4,2 år.

Tabell över biverkningar

Biverkningar från den pivotala kliniska GRIPHON-studien och övervakning efter godkännande för försäljning redovisas i tabellen nedan. Biverkningarna rangordnas efter frekvens inom respektive organsystem och presenteras i fallande ordning efter svårighetsgrad. Frekvenserna definieras som mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$).

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga
Blodet och lymfsystemet		Anemi* Sänkt hemoglobinvärde*	
Endokrina systemet		Hypertyreos* Sänkt nivå av tyreoidastimulerande hormon	
Metabolism och nutrition		Minskad aptit Viktnedgång	
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk*		
Hjärtat			Sinustakykardi*
Blodkärll	Ansiktsrodnad*	Hypotoni*	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Nasofaryngit (icke infektiös)	Nästäppa	
Magtarmkanalen	Diarré* Kräkningar* Illamående*	Buksmäta Dyspepsi*	
Hud och subkutan vävnad		Utslag Urtikaria Erytem Angioödem [†]	
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Käksmäta* Myalgi* Artralgi* Värk i armar och ben*		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Smärta	

* Se avsnittet Beskrivning av ett urval biverkningar.

[†] Fall av angioödem har rapporterats efter godkännande för försäljning med en latens som kan överstiga 30 dagars behandling.

Beskrivning av ett urval biverkningar

Farmakologiska effekter i samband med titrering respektive underhållsbehandling

Biverkningar som har samband med selexipags verkningsmekanism har observerats frekvent, särskilt under den individuella upptitreringsfasen. Dessa redovisas nedan:

Biverkningar liknande de associerade med prostacyclin	Titrering		Underhåll	
	Selexipag	Placebo	Selexipag	Placebo
Huvudvärk	64%	28%	40%	20%
Diarré	36%	12%	30%	13%
Illamående	29%	13%	20%	10%
Käksmäta	26%	4%	21%	4%

Myalgi	15%	5%	9%	3%
Värk i armar och ben	14%	5%	13%	6%
Kräkningar	14%	4%	8%	6%
Ansiktsrodnad	11%	4%	10%	3%
Artralgi	7%	5%	9%	5%

Effekterna är vanligen övergående eller kan hanteras med symtomatisk behandling. 7,5 % av patienterna som fick selexipag avbröt behandlingen på grund av dessa biverkningar. Ungefärlig frekvens av allvarliga biverkningar var 2,3 % i selexipaggruppen och 0,5 % i placebogruppen. I klinisk praxis har biverkningar i magtarmkanalen svarat på behandling med läkemedel mot diarré, kräkning respektive illamående, och/eller läkemedel mot funktionella rubbningar i magtarmkanalen. Biverkningar som involverar smärta har ofta behandlats med analgetika (t.ex. paracetamol).

Sänkt hemoglobinvärde

I en placebokontrollerad fas 3-studie på patienter med PAH varierade genomsnittlig absolut förändring av hemoglobinvärdet vid regelbundna besök jämfört med vid baslinjen från -0,34 till -0,02 g/dl i selexipaggruppen, jämfört med från -0,05 till 0,25 g/dl i placebogruppen. Minskad hemoglobinkoncentration från baslinjen till under 10 g/dl rapporterades hos 8,6 % av patienterna som fick selexipag och hos 5,0 % av placebopatienterna.

I en placebokontrollerad fas 3-studie på patienter nyligen diagnostiserade med PAH varierade genomsnittlig absolut förändring av hemoglobinvärdet vid regelbundna besök jämfört med baslinjen från -1,77 till -1,26 g/dl i trippelbehandlingsgruppen (selexipag, macitentan, tadalafil) jämfört med från -1,61 till -1,28 g/dl i dubbelbehandlingsgruppen (placebo, macitentan och tadalafil). Minskad hemoglobinkoncentration från baslinjen till under 10 g/dl rapporterades hos 19,0 % av patienterna i trippelbehandlingsgruppen och hos 14,5 % i dubbelbehandlingsgruppen. Anemi rapporterades med frekvensen mycket vanlig (13,4 %) i trippelbehandlingsgruppen jämfört med frekvensen vanlig (8,3 %) i dubbelbehandlingsgruppen.

Test av sköldkörtelfunktionen

I en placebokontrollerad fas 3-studie på patienter med PAH rapporterades hypertyreos hos 1,6 % av patienterna i selexipaggruppen, medan det inte fanns något fall i placebogruppen (se avsnitt 4.4). En minskning (upp till -0,3 mU/l från ett medianvärde vid baslinjen på 2,5 mU/l) för tyreostimulerande hormon sågs vid de flesta besöken i selexipaggruppen. I placebogruppen observerades obetydliga förändringar av medianvärdena. Ingen förändring av medelvärdet för trijodtyronin eller tyroxin sågs i någon av grupperna.

Ökad hjärtfrekvens

I den placebokontrollerade fas 3-studien på patienter med PAH sågs en övergående ökning av genomsnittlig hjärtfrekvens med 3–4 slag per minut 2–4 timmar efter dosering. EKG-undersökning visade sinustakykardi hos 11,3 % av patienterna i selexipaggruppen jämfört med hos 8,8 % av patienterna i placebogruppen (se avsnitt 5.1).

Hypotoni

I den placebokontrollerade fas 3-studien på patienter med PAH rapporterades hypotoni hos 5,8 % av patienterna i selexipaggruppen jämfört med 3,8 % i placebogruppen. Absoluta förändringar av medelvärdet för systoliskt blodtryck vid regelbundna besök jämfört med baslinjen varierade från -2,0 till -1,5 mmHg i selexipaggruppen jämfört med -1,3 till 0,0 mmHg i placebogruppen, och för diastoliskt blodtryck varierade förändringarna från -1,6 till -0,1 mmHg i selexipaggruppen jämfört med -1,1 till 0,3 mmHg i placebogruppen. Sänkning av systoliskt blodtryck under 90 mmHg registrerades för 9,7 % av patienterna i selexipaggruppen jämfört med 6,7 % i placebogruppen.

Dyspepsi

I en placebokontrollerad fas 3-studie på patienter nyligen diagnostiserade med PAH rapporterades dyspepsi med frekvensen mycket vanlig (16,8 %) hos patienter som fick trippelbehandling (selexipag,

macitentan, tadalafil) jämfört med frekvensen vanlig (8,3 %) hos patienter som fick dubbelbehandling (placebo, macitentan och tadalafil).

Långtidssäkerhet

Av de 1 156 patienter som deltog i den pivotala studien fortsatte 709 patienter in i en öppen långtidsförlängningsstudie (330 patienter fortsatte med selexipag från GRIPHON-studien och 379 patienter fick placebo i GRIPHON-studien och gick över till selexipag). Långtidsuppföljning av patienter som behandlats med selexipag under en mediantid av 30,5 månader och upp till maximalt 103 månader visade en liknande säkerhetsprofil som i den pivotala kliniska studien som beskrivs ovan.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Enstaka fall av överdosering upp till 3 200 mikrogram har rapporterats hos vuxna. Den enda följdverkan som rapporterades var ett lätt och övergående illamående. Vid en överdosering måste understödjande åtgärder sättas in efter behov. Dialys har sannolikt ingen effekt eftersom selexipag och dess aktiva metabolit är starkt proteinbundna.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antikoagulantia, trombocytageragationshämmande medel, exkl heparin, ATC-kod: B01AC27

Verkningsmekanism

Selexipag är en selektiv IP-receptoragonist som skiljer sig från prostacyklin och dess analoger. Selexipag hydrolyseras av karboxylesteraser till sin aktiva metabolit, som är omkring 37 gånger mer potent än selexipag. Selexipag och den aktiva metaboliten är IP-receptoragonister med hög affinitet och hög selektivitet till IP-receptorn, jämfört med andra prostanoideceptorer (EP₁–EP₄, DP, FP och TP). Låg selektivitet för EP₁, EP₃, FP och TP är viktigt eftersom dessa är väl beskrivna kontraktila receptorer i magtarmkanalen och blodkärlen. Låg selektivitet för EP₂, EP₄ och DP₁ är viktigt eftersom dessa receptorer förmedlar immunosuppressiva effekter.

Selexipags och den aktiva metabolitens stimulering av IP-receptorn leder till kärldilaterande och även antiproliferativa och antifibrotiska effekter. Selexipag förhindrade kardiell och pulmonell remodellering i en PAH-modell på råttor och ledde till proportionella minskningar av pulmonellt och perifert tryck. Detta tyder på att perifer vasodilatation återspeglar den farmakodynamiska effekten i lungorna. Selexipag ledde inte till desensitisering av IP-receptorn *in vitro* eller till takyfyxi i en råttmodell.

Farmakodynamisk effekt

Kardiell elektrofysiologi

I en grundlig QT-studie på friska vuxna studiedeltagare gav upprepade doser selexipag 800 och 1 600 mikrogram två gånger dagligen inte några effekter på hjärtats repolarisering (QTc-intervallet) eller

retledning (PR- och QRS-intervall) och hade en lätt accelererande effekt på hjärtfrekvensen (den placebokorrigerade och baslinjen-justerade ökningen av hjärtfrekvensen uppgick till 6–7 slag per minut 1,5 till 3 timmar efter dosering av 800 mikrogram selexipag och 9–10 slag per minut vid samma tidpunkt efter dosering av 1 600 mikrogram selexipag).

Koagulationsfaktorer

I fas 1- och fas 2-studier sågs en lätt minskning av plasmanivåerna av von Willebrands faktor (vWF) vid användning av selexipag. Värdena låg fortfarande över den nedre gränsen för normalintervallet.

Pulmonell hemodynamik

I en dubbelblind, placebokontrollerad klinisk fas 2-studie bedömdes hemodynamiska variabler efter 17 veckors behandling hos vuxna patienter med PAH med WHO-funktionsklass II–III som samtidigt fick ERA och/eller PDE-5-hämmare. Patienter vars selexipagbehandling upptitrerades till individuellt tolererade doser (i steg om 200 mikrogram två gånger dagligen upp till 800 mikrogram två gånger dagligen, n=33) fick en statistiskt signifikant genomsnittlig minskning av pulmonellt kärlmotstånd (PVR) med 30,3 % (95 % konfidensintervall [CI]: -44,7 %, -12,2 %; p = 0,0045) och ökat hjärtindex (CI) (medelvärde för behandlingseffekt) på 0,48 l/min/m² (95 % KI: 0,13; 0,83) jämfört med placebo (n=10).

Klinisk effekt och säkerhet

Effekt hos vuxna patienter med PAH (GRIPHON)

Effekten av selexipag på progression av PAH har visats i en långtids-, multicenterstudie (längsta exponeringstid cirka 4,2 år). Studien var en dubbelblind, placebokontrollerad, event-driven fas 3-studie (GRIPHON) med parallella grupper som omfattande 1 156 patienter med symtomatisk PAH (WHO-funktionsklass I–IV). Patienterna randomiserades till antingen placebo (n = 582) eller selexipag (n = 574) två gånger dagligen. Dosen ökades varje vecka i steg om 200 mikrogram två gånger dagligen för att bestämma individuell underhållsdos (200–1 600 mikrogram två gånger dagligen).

Primärt effektmått var tid till första morbiditets- eller mortalitetshändelse, fram till behandlingsavslut, definierat som ett sammansatt mått på alla dödsfall (oavsett orsak); eller sjukhusinläggning för PAH; eller progression av PAH som ledde till behov av lungtransplantation eller förmaksseptostomi med ballong; eller initiering av parenteral prostanoidbehandling eller kronisk syrgasbehandling; eller andra händelser som innebar sjukdomsprogression (patienter med WHO-funktionsklass II eller III vid baslinjen), bekräftat av försämring vid 6-minuters gångtest (6MWD) och försämrad WHO-funktionsklass eller (patienter med WHO-funktionsklass III eller IV vid baslinjen) bekräftat av kortare 6MWD från baslinjen (≥ 15 %) och behov av ytterligare PAH-behandling.

Samtliga händelser bekräftades av en oberoende granskningskommitté, blindad för behandlingstilldelning.

Medelåldern var 48,1 år (intervall 18–80 år), majoriteten av studiedeltagarna var kaukasier (65,0 %) och kvinnor (79,8 %). 17,9 % av patienterna var ≥ 65 år och 1,1 % var ≥ 75 år. Cirka 1 %, 46 %, 53 % respektive 1 % av patienterna hade WHO-funktionsklass I, II, III respektive IV vid baslinjen.

Idiopatisk eller hereditär PAH var den vanligaste etiologin i studiepopulationen (58 %) följt av PAH associerad med bindvävssjukdomar (29 %), PAH associerad med korrigerade enkla kongenitala hjärtfel (10 %) och PAH med annan etiologi (läkemedel och toxiner [2 %] och HIV [1 %]).

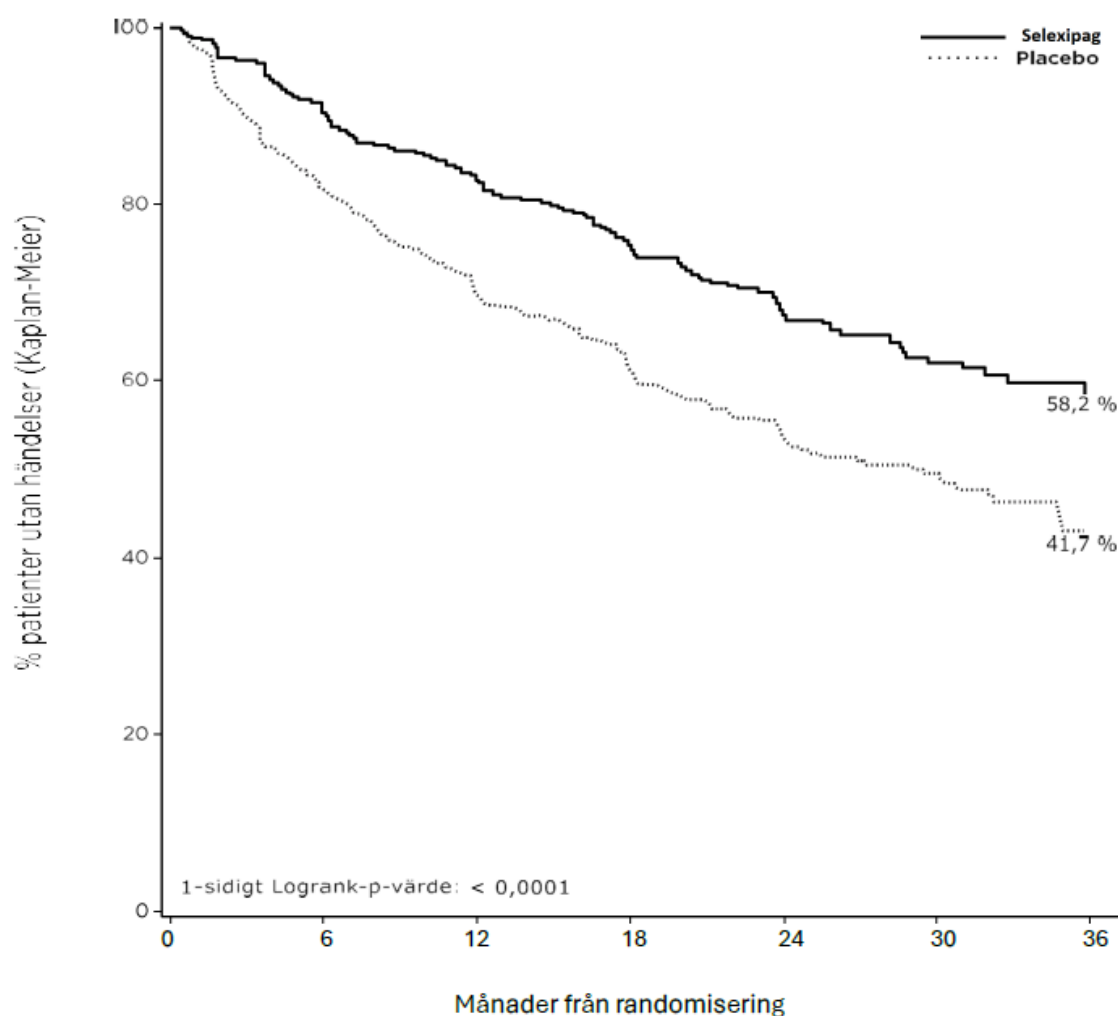
Vid baslinjen behandlades majoriteten av patienterna (80 %) med en stabil dos läkemedel specifik för PAH, antingen en ERA (15 %) eller en PDE-5-hämmare (32 %) eller både en ERA och en PDE-5-hämmare (33 %).

Total mediantid för den dubbelblinda behandlingen var 63,7 veckor för placebogruppen och 70,7 veckor för selexipaggruppen. 23 % av patienterna som fick selexipag nådde sin underhållsdos i

intervallet 200–400 mikrogram, 31 % i intervallet 600–1 000 mikrogram och 43 % i intervallet 1 200–1 600 mikrogram.

Behandling med selexipag 200–1 600 mikrogram två gånger dagligen ledde till en 40-procentig minskning (riskkvot [HR] 0,60; 99 % CI: 0,46; 0,78; p-värde för ensidigt log-rank <0,0001) av morbiditets- och mortalitetshändelser i upp till 7 dagar efter den senaste dosen jämfört med placebo (figur 1). Den gynnsamma effekten av selexipag kunde främst tillskrivas färre sjukhusinläggningar på grund av PAH och färre andra händelser orsakade av sjukdomsprogression (tabell 1).

Figur 1 Kaplan-Meier-skattning av första morbiditets-/mortalitetshändelsen



Selexipag patienter:

Utsatta för risk	574	455	361	246	171	101	40
------------------	-----	-----	-----	-----	-----	-----	----

Placebo-patienter:

Utsatta för risk	582	433	347	220	149	88	28
------------------	-----	-----	-----	-----	-----	----	----

Tabell 1 Sammanfattning av utfallshändelser

Effektmått & statistik	Patienter med en händelse		Behandlingsjämförelse: selexipag jämfört med placebo			
	Placebo (n=582)	Selexipag (n=574)	Absolut risk-reduktion	Relativ risk-reduktion (99 % CI)	HR (99 % CI)	p-värde
Morbiditets-/mortalitets-händelse^a	58,3 %	41,8 %	16,5 %	40 % (22 %; 54 %)	0,60 (0,46; 0,78)	<0,0001
Sjukhusinläggning p.g.a. PAH^b n (%)	109 (18,7 %)	78 (13,6 %)	5,1 %	33 % (2 %; 54 %)	0,67 (0,46; 0,98)	0,04
Sjukdoms-progression^b n (%)	100 (17,2 %)	38 (6,6 %)	10,6 %	64 % (41 %; 78 %)	0,36 (0,22; 0,59)	<0,0001
Initiering av prostanoid i.v./s.c. eller syrgas-behandling^{b,c} n (%)	15 (2,6 %)	11 (1,9 %)	0,7 %	32 % (-90 %; 76 %)	0,68 (0,24; 1,90)	0,53
Dödsfall fram till EOT + 7 dagar^d n (%)	37 (6,4 %)	46 (8,0 %)	-1,7 %	-17 % (-107 %; 34 %)	1,17 (0,66; 2,07)	0,77
Dödsfall fram till studiens slut^d n (%)	105 (18,0 %)	100 (17,4 %)	0,6 %	3 % (-39 %; 32 %)	0,97 (0,68; 1,39)	0,42

CI = konfidensintervall; EOT = end of treatment (behandlingsavslut); HR =hazard ratio (riskkvot); i.v. = intravenöst; PAH = pulmonell arteriell hypertension; s.c. = subkutant.

^a % av patienterna med en händelse månad 36 = $100 \times (1 - \text{Kaplan-Meier-estimat})$; riskkvot beräknad med Cox modell för proportionell risk; p-värde för ostratifierat ensidigt log rank-test

^b % av patienterna med en händelse som ingår i det primära effektmåttet fram till EOT + 7 dagar; riskkvot beräknad med Aalen Johansens metod; tväsidigt p-värde med Grays test

^c Innefattar "Behov av lungtransplantation eller förmaksseptostomi" (en patient på selexipag och två patienter på placebo)

^d % av patienterna med en händelse fram till EOT + 7 dagar eller fram till studiens avslut; riskkvot estimerad med Cox metod för proportionell risk; p-värde för ostratifierat ensidigt log rank-test

Den numerära ökningen av antalet dödsfall fram till behandlingens slut +7 dagar, men inte fram till studiens slut, undersöktes ytterligare i en matematisk modell. Resultatet visade att obalansen i antalet dödsfall är förenlig med ett antagande om en neutral effekt på mortaliteten i PAH och minskning av icke-fatala händelser.

Selexipags effekt jämfört med placebo på det primära effektmåttet var densamma för de olika individuella underhållsdoser som uppnåddes, vilket visas av riskkvoten för de tre fördefinierade kategorierna (0,60 för 200–400 mikrogram två gånger dagligen, 0,53 för 600–1 000 mikrogram två gånger dagligen och 0,64 för 1 200–1 600 mikrogram två gånger dagligen), som överensstämde med den totala behandlingseffekten (0,60).

Selexipags effekt på det primära effektmåttet var konsekvent i alla subgrupper för ålder, kön, etnicitet, etiologi, geografisk region och WHO-funktionsklass, samt som monoterapi eller i kombination med en ERA eller en PDE-5-hämmare eller i trippelkombination med både en ERA och en PDE-5-hämmare.

Sekundärt effektmått var tid till PAH-relaterat dödsfall eller sjukhusinläggning p.g.a. PAH. Risken för en händelse för detta effektmått minskade med 30 % hos patienterna som fick selexipag jämfört med placebo (HR=0,70, 99 % CI: 0,50; 0,98; p-värde för ensidigt log rank = 0,0031). Andelen patienter

som haft en händelse månad 36 var 28,9 % i selexipaggruppen och 41,3 % i placebogruppen, med en absolut riskreduktion på 12,4 %.

Antalet patienter som, som första händelse, avled på grund av PAH eller lades in på sjukhus på grund av PAH fram till behandlingsslut var 102 (17,8 %) i selexipaggruppen och 137 (23,5 %) i placebogruppen. Dödsfall på grund av PAH, som del av det primära effektmåttet, inträffade hos 16 (2,8 %) av patienterna som fick selexipag och 14 (2,4 %) av patienterna som fick placebo. 86 patienter (15,0 %) i selexipaggruppen lades in på sjukhus på grund av PAH jämfört med 123 patienter (21,1 %) i placebogruppen. Selexipag minskade risken för sjukhusinläggning på grund av PAH som första händelse jämfört med placebo (HR 0,67; 99 % CI: 0,46; 0,98; p-värde för ensidigt log rank = 0,04).

Totalt antal dödsfall, oavsett orsaker, fram till studiens slut var 100 (17,4 %) i selexipaggruppen och 105 (18,0 %) i placebogruppen (HR 0,97; 99 % CI: 0,68; 1,39). Antalet dödsfall på grund av PAH fram till studiens slut var 70 (12,2 %) i selexipaggruppen och 83 (14,3 %) i placebogruppen.

Symtomatiska effektmått

Arbetskapacitet utvärderades som ett sekundärt effektmått. Median för 6MWD vid baslinjen var 376 m (intervall: 90–482 m) i selexipaggruppen och 369 m (intervall 50–515 m) i placebogruppen. Behandling med selexipag resulterade i en placebokorrigerad medianeffekt på 6MWD, uppmätt vid lägsta värdet (dvs. Ungefär 12 timmar efter dosering), på 12 m vecka 26 (99 % CI: 1, 24 m; ensidigt p-värde = 0,0027). Hos patienter utan samtidig PAH-specifik behandling var den placebokorrigerade behandlingseffekten uppmätt vid lägsta värdet 34 m (99 % CI: 10, 63 m).

Livskvaliteten utvärderades i en subgrupp av patienter i GRIPHON-studien med hjälp av frågeformuläret Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review (CAMPHOR). Man såg ingen signifikant behandlingseffekt från baslinjen till vecka 26.

Långtidsdata för PAH

Patienter som deltagit i den pivotala studien (GRIPHON) uppfyllde kraven för att ingå i en öppen långtidsförlängningsstudie. Totalt 574 patienter behandlades med selexipag i GRIPHON-studien; av dessa fortsatte 330 patienter behandling med selexipag i den öppna förlängningsstudien. Median uppföljningstid var 4,5 år och mediantiden för selexipag-exponering var 3 år. Under uppföljningen lades minst ett annat läkemedel mot PAH till selexipag hos 28,4 % av patienterna. Den största delen av behandlingsexponeringen (86,3 %) hos alla de 574 patienterna skedde dock utan tillägg av något nytt läkemedel mot PAH. Kaplan-Meier-beräkningar för överlevnad hos dessa 574 patienter i GRIPHON- och långtids-förlängningsstudien vid 1, 2, 5 och 7 år var 92 %, 85 %, 71 % respektive 63 %.

Överlevnad vid 1, 2, 5 och 7 år för 273 patienter med WHO-funktionsklass II vid baslinjen i den pivotala studien var 97 %, 91 %, 80 % respektive 70 %, och för 294 patienter med WHO-funktionsklass III vid baslinjen var överlevnaden 88 %, 80 %, 62 % respektive 56 %. Eftersom ytterligare behandling mot PAH hade påbörjats hos en liten andel av patienterna och det inte fanns någon kontrollgrupp i förlängningsstudien, så kan fördelarna för överlevnad med selexipag inte bekräftas med dessa data.

Inledande trippelkombinationsbehandling med selexipag, macitentan och tadalafil hos patienter nyligen diagnostiserade med PAH

I en dubbelblind, placebokontrollerad studie randomiserades totalt 247 patienter med nyligen diagnostiserad PAH för att utvärdera behandlingseffekten av inledande trippelbehandling (selexipag, macitentan och tadalafil) (N = 123) jämfört med inledande dubbelbehandling (placebo, macitentan och tadalafil) (N = 124).

Primärt effektmått, skillnad från baslinjen i pulmonell vaskulär resistens (PVR) vid vecka 26, visade ingen statistisk signifikant skillnad mellan grupperna, samtidigt som den visade en förbättring från baslinjen i båda behandlingsgrupperna (relativ minskning med 54 % i den inledande trippelbehandlingsgruppen och 52 % i den inledande dubbelbehandlingsgruppen).

Under en median uppföljningstid på 2 år dog 4 (3,4 %) av patienterna i trippelbehandlingsgruppen och 12 (9,4 %) av patienterna i dubbelbehandlingsgruppen.

Pediatrisk population

Interimseffekt och säkerhet för pediatriska patienter med PAH (SALTO)

Effekt och säkerhet för pediatriska patienter i åldern ≥ 2 till <18 år med PAH utvärderades på ett deskriptivt sätt i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad fas 3-multicenterstudie med parallella grupper (SALTO). Sammanlagt 138 patienter randomiserades 1:1 till att få antingen selexipag (N = 69) eller placebo (N = 69) två gånger dagligen. Selexipagdoser på 100, 150 eller 200 mikrogram upptitrerades till 800, 1 200 eller 1 600 mikrogram två gånger dagligen baserat på viktkategori och tolerabilitet (se avsnitt 5.2). Interimsanalysen utfördes när 92 patienter hade uppnått 24 veckors behandling.

Det primära effektmåttet för studien var tiden till den första av Clinical Events Committee (CEC) bekräftade sjukdomsprogressionen upp till 7 dagar efter den sista dosen av studiebehandlingen. Sekundära och explorativa effektmått inkluderade säkerhet och tolerabilitet, förändring av data för 6MWD, WHO FC och N-terminalt prohormon av natriuretisk peptid i hjärnan (NT-proBNP), ekokardiografi, fysisk aktivitet och mätningar av livskvalitet.

Totalt sett var medianbehandlingstiden 50 veckor och cirka 50 % av patienterna uppnådde 12 månaders behandling. Majoriteten av patienterna hade idiopatisk PAH (55,8 %), stod på kombinationsbehandling (74,6 %) och var WHO FC II (76,8 %). Medelåldern var 11,8 år (intervall 3–18 år).

CEC-bekräftade händelser med sjukdomsprogression rapporterades hos 16 (23,2 %) patienter i selexipaggruppen och 11 (15,9 %) i placebogruppen.

De rapporterade biverkningarnas art överensstämde med den kända säkerhetsprofilen för selexipag (främst karakteriserad av prostacyklinliknande associerade biverkningar, se avsnitt 4.8) och med förväntade händelser hos en patientpopulation med PAH, inklusive biverkningar associerade med sjukdomsprogression av PAH. Under titreringsperioden rapporterades biverkningen kräkningar med en högre frekvens (19 [27,5 %] i selexipaggruppen och 5 [7,2 %] i placebogruppen) jämfört med vuxna (se avsnitt 4.8). Progression av PAH-sjukdomen var den vanligaste rapporterade allvarliga biverkningen hos 8 (11,6 %) patienter i selexipaggruppen jämfört med 4 (5,8 %) i placebogruppen. Det totala antalet dödsfall av alla orsaker var 7 (10,1 %) i selexipaggruppen och 5 (7,2 %) i placebogruppen, varav 5 (7,2 %) och 3 (4,3 %) inträffade under behandling med selexipag respektive placebo. Alla dödsfall, utom ett, var förknippade med PAH.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

De farmakokinetiska egenskaperna för selexipag och dess aktiva metabolit har främst studerats hos friska studiedeltagare. Farmakokinetiken för selexipag och dess aktiva metabolit, både efter singeldoser och flera doser, var dosproportionell upp till en singeldos på 800 mikrogram och flera doser på upp till 1 800 mikrogram två gånger dagligen. Efter administrering av flera doser uppnåddes steady-state för selexipag och den aktiva metaboliten inom 3 dygn. Varken modersubstansen eller den aktiva metaboliten ackumulerades i plasma efter administrering av flera doser.

Hos friska studiedeltagare var den interindividuella variabiliteten avseende exponering (area under kurvan under ett doseringsintervall) vid steady-state 43 % för selexipag och 39 % för den aktiva metaboliten. Den intraindividuella variabiliteten avseende exponering var 24 % för selexipag och 19 % för den aktiva metaboliten.

Exponeringen för selexipag och den aktiva metaboliten vid steady-state hos PAH-patienter och friska studiedeltagare var jämförbar. Farmakokinetiken för selexipag och den aktiva metaboliten hos PAH-patienter påverkades inte av sjukdomens allvarlighetsgrad och förändrades inte över tid.

Absorption

Selexipag absorberas snabbt och hydrolyseras av karboxylesteraser till sin aktiva metabolit.

Högsta observerade plasmakoncentration efter peroral administrering uppnås inom 1–3 timmar för selexipag och inom 3–4 timmar för den aktiva metaboliten.

Absolut biotillgänglighet för selexipag är hos människa cirka 49 %. Detta beror sannolikt på en förstapassage-effekt för selexipag eftersom plasmakoncentrationerna av den aktiva metaboliten är desamma efter administrering av samma perorala och intravenösa dos.

I närvaro av föda ökade exponeringen för selexipag efter en singeldos om 400 mikrogram med 10 % hos kaukasiska och minskade med 15 % hos japanska studiedeltagare, medan exponeringen för den aktiva metaboliten minskade med 27 % hos kaukasiska och med 12 % hos japanska studiedeltagare. Fler studiedeltagare rapporterade biverkningar efter administrering i fastande tillstånd än tillsammans med föda.

Distribution

Selexipag och dess aktiva metabolit binds i hög grad till plasmaproteiner (omkring 99 % totalt och i samma utsträckning till albumin och surt alfa-1-glykoprotein. Distributionsvolymen för selexipag vid steady-state är 11,7 l.

Metabolism

Selexipag hydrolyseras till sin aktiva metabolit av karboxylesteraser i levern och tarmarna. Oxidation katalyseras främst av CYP2C8 och i mindre utsträckning av CYP3A4 och leder till bildandet av hydroxylerade och dealkylerade produkter. UGT1A3 och UGT2B7 medverkar i glukuronidering av den aktiva metaboliten. Förutom den aktiva metaboliten överstiger ingen av de cirkulerande metaboliterna i human plasma 3 % av det totala läkemedelsrelaterade materialet. Såväl hos friska studiedeltagare som hos PAH-patienter är exponeringen för den aktiva metaboliten vid steady-state ungefär 3 till 4 gånger högre än för modersubstansen efter peroral administrering.

Eliminering

Elimineringen av selexipag sker främst via metabolism med en genomsnittlig terminal halveringstid på 0,8–2,5 timmar. Den aktiva metaboliten har en halveringstid på 6,2–13,5 timmar. Total clearance av selexipag är 17,9 l/h. Fullständig utsöndring hade hos friska studiedeltagare skett 5 dagar efter administreringen, företrädesvis via feces (93 % av den administrerade dosen), medan 12 % utsöndrats via urinen.

Särskilda populationer

Inga kliniskt relevanta effekter av kön, etnicitet, ålder eller kroppsvikt på farmakokinetiken för selexipag och dess aktiva metabolit har observerats hos friska studiedeltagare eller hos PAH-patienter.

Pediatrisk population

Farmakokinetiken för selexipag hos pediatrika patienter i åldern ≥ 2 till < 18 år med PAH studerades i den öppna, enarmade fas 2-studien (AC-065A203 [N = 62]) och i SALTO [N = 36] (se avsnitt 5.1).

Pediatrika patienter administrerades selexipag med en startdos på 100 mikrogram två gånger dagligen (kroppsvikt ≥ 9 kg och < 25 kg), 150 mikrogram två gånger dagligen (kroppsvikt ≥ 25 kg och < 50 kg) och 200 mikrogram två gånger dagligen (kroppsvikt ≥ 50 kg). Dosen upptitrerades till den högsta individuellt tolererade dosen upp till maximalt 800 mikrogram två gånger dagligen (kroppsvikt ≥ 9 kg och < 25 kg), 1 200 mikrogram två gånger dagligen (kroppsvikt ≥ 25 kg och < 50 kg) och 1 600 mikrogram två gånger dagligen (kroppsvikt ≥ 50 kg). Den tillämpade kroppsviktsjusterade doseringsregimen resulterade i en kombinerad exponering av selexipag och dess aktiva metabolit jämförbar med den som observerats hos vuxna patienter.

Nedsatt njurfunktion

En 1,4–1,7-faldig ökning av exponeringen (maximal plasmakoncentration och area under kurvan för plasmakoncentration-tid) för selexipag och dess aktiva metabolit observerades hos studiedeltagare med allvarligt nedsatt njurfunktion (eGFR <30 ml/min/1,73 m²).

Nedsatt leverfunktion

Hos personer med lindrig (Child-Pugh klass A) eller måttlig (Child-Pugh klass B) leverfunktionsnedsättning var exponeringen för selexipag 2 respektive 4 gånger högre än hos friska personer. Exponeringen för den aktiva metaboliten förblev så gott som oförändrad hos studiedeltagare med lätt leverfunktionsnedsättning och fördubblades hos deltagare med måttlig nedsättning. Endast två studiedeltagare med allvarlig (Child-Pugh klass C) leverfunktionsnedsättning fick selexipag. Exponeringen för selexipag och dess aktiva metabolit hos dessa två personer var jämförbar med exponeringen hos personer med måttlig (Child-Pugh klass B) leverfunktionsnedsättning.

Baserat på modell- och simuleringsdata från en studie av personer med nedsatt leverfunktion, förväntas exponeringen för selexipag vid steady-state hos personer med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass B) efter behandling en gång dagligen vara ungefär dubbelt så hög som hos friska personer som tar läkemedlet två gånger dagligen. Exponeringen för den aktiva metaboliten vid steady-state hos dessa patienter, vid dosering en gång dagligen, förväntas vara jämförbar med den hos friska personer som tar läkemedlet två gånger dagligen. Studiedeltagare med allvarlig leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh klass C) uppvisade samma förväntade exponering vid steady-state som personer med måttlig leverfunktionsnedsättning vid dosering en gång dagligen.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I toxicitetsstudier med upprepad dosering till råttor orsakade kraftig blodtryckssänkning till följd av förstärkt farmakologisk verkan övergående kliniska tecken, samt minskade födointaget och viktökningen. Hos vuxna och unga hundar konstaterades tarmar och skelett/benmärg vara de huvudsakliga målorganen efter behandling med selexipag. Fördröjd slutning av tillväxtzonerna i femur och/eller tibia observerades hos unga hundar. Ingen NOAEL-nivå (No-Observed-Adverse-Effect Level) fastställdes. Hos unga hundar observerades sporadiska fall av intussusception (tarminvagination) orsakad av prostacyclinrelaterade effekter på tarmmotiliteten. Säkerhetsmarginalerna, anpassade efter IP-receptorpotens för den aktiva metaboliten, var dubblade (baserat på total exponering) jämfört med den terapeutiska exponeringen hos människa. Detta resultat sågs inte i toxicitetsstudier på mus eller råttor. På grund av den artspecifika känsligheten för tarminvagination hos hundar anses detta fynd inte vara relevant för vuxna människor.

Ökad benbildning och relaterade förändringar i benmärgen observerade vid studier på hund anses bero på aktivering av EP₄-receptorer hos hundar. Eftersom EP₄-receptorerna hos människa inte aktiveras av selexipag eller dess aktiva metabolit är denna effekt artspecifik och därmed inte relevant för människa.

Selexipag och den aktiva metaboliten är inte gentoxiska baserat på den totala evidensen i utförda gentoxicitetsstudier.

I karcinogenicitetsstudier som pågick i 2 år orsakade selexipag en högre incidens sköldkörteladenom hos mus och Leydig cell-adenom hos råttor. Mekanismerna är specifika för gnagare. Efter 2 års behandling sågs slingriga arterioler i retina enbart hos råttor. Mekaniskt anses denna effekt bero på livslång kärlvidgning och efterföljande förändringar i ögats hemodynamik. Ytterligare histopatologiska förändringar orsakade av selexipag sågs endast vid exponeringar som låg väl över den maximala humana exponeringen, vilket indikerar liten relevans för människa.

I en fertilitetsstudie på råttor observerades förlängda östruscykler som ledde till fler dagar fram till parning vid exponeringar som låg 173 gånger över den terapeutiska exponeringen (baserat på total exponering). NOEL-nivån (No-Observed-Effect level) låg 30 gånger över den terapeutiska exponeringen. I övrigt var fertilitetsparametrar opåverkade.

Selexipag var inte teratogent hos råtta och kanin (exponeringsmarginalerna låg 13 gånger över den terapeutiska exponeringen för selexipag och 43 gånger över för den aktiva metaboliten, baserat på total exponering). Säkerhetsmarginalerna för potentiella IP-receptorrelaterade effekter på reproduktionen var 20 avseende fertilitet och 5 respektive 1 (baserat på fri exponering) för embryofetal utveckling hos råtta och kanin, efter justering för skillnader i receptorpotens. I den pre-/postnatala utvecklingsstudien på råtta orsakade selexipag inte några effekter på moderdjurets eller avkommans reproduktionsförmåga.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Mannitol

Majsstärkelse

Hydroxipropylcellulosa

Metakrylsyra – metylmetakrylsampolymer (1:1)

Magnesiumstearat

Filmdragering

Selexipag Stada 200 mikrogram filmdragerad tablett

Hypromellos

Titandioxid (E171)

Propylenglykol (E1520)

Karnaubavax

Gul järnoxid (E172)

Selexipag Stada 400 mikrogram filmdragerad tablett

Hypromellos

Titandioxid (E171)

Propylenglykol (E1520)

Karnaubavax

Svart järnoxid (E172)

Röd järnoxid (E172)

Selexipag Stada 600 mikrogram filmdragerad tablett

Hypromellos

Titandioxid (E171)

Propylenglykol (E1520)

Karnaubavax

Röd järnoxid (E172)

Selexipag Stada 800 mikrogram filmdragerad tablett

Hypromellos

Titandioxid (E171)

Propylenglykol (E1520)

Karnaubavax

Svart järnoxid (E172)

Röd järnoxid (E172)

Gul järnoxid (E172)

Selexipag Stada 1 000 mikrogram filmdragerad tablett

Hypromellos

Titandioxid (E171)

Propylenglykol (E1520)

Karnaubavax

Röd järnoxid (E172)

Selexipag Stada 1 200 mikrogram filmdragerad tablett

Hypromellos

Titandioxid (E171)

Propylenglykol (E1520)

Karnaubavax

Svart järnoxid (E172)

Röd järnoxid (E172)

Selexipag Stada 1 400 mikrogram filmdragerad tablett

Hypromellos

Titandioxid (E171)

Propylenglykol (E1520)

Karnaubavax

Gul järnoxid (E172)

Selexipag Stada 1 600 mikrogram filmdragerad tablett

Hypromellos

Titandioxid (E171)

Propylenglykol (E1520)

Karnaubavax

Svart järnoxid (E172)

Röd järnoxid (E172)

Gul järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Selexipag Stada 200 mikrogram och 400 mikrogram filmdragerade tabletter

Förvaras vid högst 30 °C.

Selexipag Stada 600 mikrogram, 800 mikrogram, 1 000 mikrogram, 1 200 mikrogram, 1 400 mikrogram och 1 600 mikrogram filmdragerade tabletter

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

oPA/Alu/PE-blisterförpackningar med integrerat torkmedel, förseglade med en aluminiumfolie.

Selexipag Stada 200 mikrogram filmdragerade tabletter

Kartonger med blister innehållande 10 eller 60 filmdragerade tabletter.

Kartonger med blister innehållande 60 eller 140 filmdragerade tabletter (titreringsförpackningar).

Kartonger med endosblister innehållande 10x1 eller 60x1 filmdragerade tabletter.

Kartonger med endosblister innehållande 60x1 eller 140x1 filmdragerade tabletter (titreringsförpackningar).

Selexipag Stada 400 mikrogram, 600 mikrogram, 800 mikrogram, 1 000 mikrogram, 1 200 mikrogram, 1 400 mikrogram och 1 600 mikrogram filmdragerade tabletter

Kartonger med blister innehållande 60 filmdragerade tabletter.

Kartonger med endosblister innehållande 60x1 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

200 mikrogram: 66508
400 mikrogram: 66509
600 mikrogram: 66510
800 mikrogram: 66511
1 000 mikrogram: 66512
1 200 mikrogram: 66513
1 400 mikrogram: 66514
1 600 mikrogram: 66515

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2025-09-23

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-09-23