

Sp. zn.sukls127496/2024, sukls127497/2024, sukls127498/2024, sukls127500/2024,
sukls127501/20224, sukls127502/2024, sukls127503/2024, sukls127504/2024

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Selexipag Accord 200 mikrogramů potahované tablety
Selexipag Accord 400 mikrogramů potahované tablety
Selexipag Accord 600 mikrogramů potahované tablety
Selexipag Accord 800 mikrogramů potahované tablety
Selexipag Accord 1 000 mikrogramů potahované tablety
Selexipag Accord 1 200 mikrogramů potahované tablety
Selexipag Accord 1 400 mikrogramů potahované tablety
Selexipag Accord 1 600 mikrogramů potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Selexipag Accord 200 mikrogramů potahované tablety
Jedna potahovaná tableta obsahuje 200 mikrogramů selexipagu.

Selexipag Accord 400 mikrogramů potahované tablety
Jedna potahovaná tableta obsahuje 400 mikrogramů selexipagu.

Selexipag Accord 600 mikrogramů potahované tablety
Jedna potahovaná tableta obsahuje 600 mikrogramů selexipagu.

Selexipag Accord 800 mikrogramů potahované tablety
Jedna potahovaná tableta obsahuje 800 mikrogramů selexipagu.

Selexipag Accord 1 000 mikrogramů potahované tablety
Jedna potahovaná tableta obsahuje 1 000 mikrogramů selexipagu.

Selexipag Accord 1 200 mikrogramů potahované tablety
Jedna potahovaná tableta obsahuje 1 200 mikrogramů selexipagu.

Selexipag Accord 1 400 mikrogramů potahované tablety
Jedna potahovaná tableta obsahuje 1 400 mikrogramů selexipagu.

Selexipag Accord 1 600 mikrogramů potahované tablety
Jedna potahovaná tableta obsahuje 1 600 mikrogramů selexipagu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

Selexipag Accord 200 mikrogramů potahované tablety
Kulaté, světle žluté, potahované tablety s vyraženým „A2“ na jedné straně a hladké na druhé straně.
Tablety mají průměr přibližně 7 mm.

Selexipag Accord 400 mikrogramů potahované tablety

Kulaté, fialové, potahované tablety s vyraženým „A4“ na jedné straně a hladké na druhé straně. Tablety mají průměr přibližně 7 mm.

Selexipag Accord 600 mikrogramů potahované tablety

Kulaté, červené, potahované tablety s vyraženým „A6“ na jedné straně a hladké na druhé straně. Tablety mají průměr přibližně 7 mm.

Selexipag Accord 800 mikrogramů potahované tablety

Kulaté, hnědé, potahované tablety s vyraženým „A8“ na jedné straně a hladké na druhé straně. Tablety mají průměr přibližně 5,5 mm.

Selexipag Accord 1 000 mikrogramů potahované tablety

Kulaté, červené, potahované tablety s vyraženým „A10“ na jedné straně a hladké na druhé straně. Tablety mají průměr přibližně 5,6 mm.

Selexipag Accord 1 200 mikrogramů potahované tablety

Kulaté, fialové, potahované tablety s vyraženým „A12“ na jedné straně a hladké na druhé straně. Tablety mají průměr přibližně 6,5 mm.

Selexipag Accord 1 400 mikrogramů potahované tablety

Kulaté, světle žluté, potahované tablety s vyraženým „A14“ na jedné straně a hladké na druhé straně. Tablety mají průměr přibližně 6,6 mm.

Selexipag Accord 1 600 mikrogramů potahované tablety

Kulaté, hnědé, potahované tablety s vyraženým „A16“ na jedné straně a hladké na druhé straně. Tablety mají průměr přibližně 7 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Selexipag Accord je indikován k dlouhodobé léčbě plicní arteriální hypertenze (PAH) u dospělých pacientů s funkční klasifikací II–III WHO, a to buď v kombinované terapii u pacientů, u nichž není dostatečná léčba antagonistou endothelinového receptoru (ERA) a/nebo inhibitorem fosfodiesterázy typu 5 (PDE-5), nebo v monoterapii u pacientů, kteří nejsou kandidáty pro tyto terapie.

Účinnost byla prokázána u populace s PAH, včetně idiopatické a dědičné PAH, PAH spojené s poruchami pojivové tkáně a PAH spojené s korigovanou jednoduchou vrozenou srdeční vadou (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu smí zahájit a sledovat pouze lékař se zkušenostmi s léčbou PAH.

Dávkování

Individuální titrace dávky

U každého pacienta je nutno provést vzestupnou titraci na nejvyšší individuálně tolerovanou dávku, která se může pohybovat od 200 mikrogramů podávaných dvakrát denně do 1 600 mikrogramů podávaných dvakrát denně (individualizovaná udržovací dávka).

Doporučená zahajovací dávka je 200 mikrogramů podávaných dvakrát denně s odstupem přibližně 12 hodin. Tato dávka se zvyšuje po 200 mikrogramech podávaných dvakrát denně, obvykle v týdenních intervalech. Na začátku léčby a při každém kroku vzestupné titrace se doporučuje užít první dávku večer. Během titrace dávky se mohou objevit některé nežádoucí účinky, které odrážejí mechanismus účinku selexipagu (jako je bolest hlavy, průjem, nauzea a zvracení, bolest čelisti, myalgie, bolest končetin, artralgie a zrudnutí). Jsou obvykle přechodné nebo zvládnutelné symptomatickou léčbou (viz bod 4.8). Pokud však pacient dosáhne dávky, kterou netoleruje, je nutno dávku snížit na předchozí úroveň.

U pacientů, u kterých byla vzestupná titrace omezena z jiných důvodů, než jsou nežádoucí účinky odrážející mechanismus účinku selexipagu, lze zvážit druhý pokus o pokračování ve vzestupné titraci na nejvyšší individuálně tolerovanou dávku do maximální dávky 1 600 mikrogramů dvakrát denně.

Individualizovaná udržovací dávka

Nejvyšší tolerovaná dávka dosažená během titrace se má udržovat. Pokud bude léčba časem při dané dávce hůře snášena, je nutno zvážit symptomatickou léčbu a/nebo snížení dávky na nejbližší nižší dávku.

Přerušení a ukončení léčby

Pokud se dávka vynechá, má se užít co nejdříve. Vynechaná dávka se nemá užít, pokud je další dávka plánována v průběhu přibližně 6 hodin.

Pokud se léčba vynechá na 3 nebo více dní, podávání přípravku Selexipag Accord se má znovu zahájit s nižší dávkou a tu pak vzestupně titrovat.

S náhlým ukončením podávání selexipagu u pacientů s PAH jsou omezené zkušenosti. Důkazy akutního rebound fenoménu nebyly pozorovány.

Pokud se však přijme rozhodnutí o vysazení přípravku Selexipag Accord, má se provést postupně při souběžném zavádění alternativní léčby.

Úprava dávky při souběžném podávání středně silných inhibitorů CYP2C8

Pokud se podává souběžně se středně silnými inhibitory CYP2C8 (např. klopidoogrel, deferasirox nebo teriflunomid), má se celková denní dávka přípravku Selexipag Accord snížit na polovinu podáním poloviny každé dávky dvakrát denně. Alternativně lze pokračovat ve frekvenci dávkování jednou denně k dosažení poloviny denní dávky přípravku Selexipag Accord u pacientů, kteří jsou již dostatečně kontrolováni dávkovacím režimem jednou denně, nebo lze dávkování použít u pacientů, u kterých není k dispozici vhodná síla (síly) léčivého přípravku umožňující dávkování dvakrát denně s poloviční dávkou. Pokud není léčba při dané dávce snášena, je nutno zvážit symptomatickou léčbu a/nebo snížení dávky na nejbližší nižší dávku. Pokud je podávání středně silného inhibitoru CYP2C8 ukončeno, celková denní dávka přípravku Selexipag Accord se má podle potřeby zvýšit. Nemá se překročit maximální dávka 1 600 mikrogramů dvakrát denně (viz bod 4.5).

Zvláštní populace

Starší pacienti (≥ 65 let)

U starších lidí není nutná žádná úprava dávkovacího režimu (viz bod 5.2). U pacientů starších 75 let jsou klinické zkušenosti omezené, proto se u této populace přípravek Selexipag Accord má používat opatrně (viz bod 4.4).

Porucha funkce jater

Přípravek Selexipag Accord se nemá podávat pacientům s těžkou poruchou funkce jater (třída C dle Childa a Pugh; viz bod 4.4). U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (třída B dle Childa a Pugh) má být zahajovací dávka léčby 100 mikrogramů dvakrát denně, a ta se zvyšuje v týdenních intervalech o 100 mikrogramů podávaných dvakrát denně do výskytu nežádoucích účinků odrážejících mechanismus účinku selexipagu, které pacient nemůže tolerovat nebo je nelze lékařsky zvládnout. U těchto pacientů je maximální denní dávka 800 mikrogramů podávaných dvakrát denně. Alternativně lze pokračovat ve frekvenci dávkování jednou denně k dosažení poloviny denní dávky přípravku Selexipag Accord u pacientů, kteří jsou již dostatečně kontrolováni dávkovacím režimem jednou denně, nebo lze dávkování použít u pacientů, pro které není k dispozici vhodná síla (síly) léčivého přípravku umožňující dávkování dvakrát denně s poloviční dávkou. U pacientů s lehkou poruchou funkce jater (třída A dle Childa a Pugh) není úprava dávkovacího režimu nutná. Selexipag Accord není k dispozici v síle 100 mikrogramů, proto by se v případě potřeby této síly měly použít potahované tablety selexipagu 100 mikrogramů dostupné na trhu pod jinými obchodními názvy.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou ledvin není úprava dávkovacího režimu nutná. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (odhadovaná rychlost glomerulární filtrace [eGFR] < 30 ml/min/1,73 m²) není změna zahajovací dávky nutná; titrace dávek se u těchto pacientů má provádět s opatrností (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost selexipagu u dětí ve věku od 2 do méně než 18 let nebyly dosud stanoveny. V současnosti dostupné průběžné údaje jsou uvedeny v bodech 5.1 a 5.2, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování. Podávání selexipagu u pediatrické populace se nedoporučuje. Bezpečnost a účinnost selexipagu u dětí ve věku méně než 2 roky nebyly studovány, protože studie na zvířatech ukazují na zvýšené riziko intususcepce. Klinický význam těchto zjištění není znám (viz bod 5.3).

Způsob podání

Perorální podání.

Potahované tablety se užívají perorálně ráno a večer. Ke zlepšení snášenlivosti se doporučuje užívat přípravek Selexipag Accord s jídlem a na začátku každé fáze vzestupné titrace užívat první zvýšenou dávku večer.

Potahované tablety se mají zapíjet vodou. Tablety se nesmí dělit ani drtit, protože potah tablety chrání léčivou látku před světlem.

Pacienty se slabým zrakem nebo nevidomé pacienty je nutno poučit, aby si během titračního období při užívání přípravku Selexipag Accord vyžádali pomoc další osoby.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Těžká ischemická choroba srdeční nebo nestabilní angina pectoris.
- Infarkt myokardu v posledních 6 měsících.
- Dekompenzované srdeční selhání, pokud není pod pečlivým lékařským dohledem.
- Závažné arytmie.
- Cerebrovaskulární příhody (např. tranzitorní ischemická ataka, cévní mozková příhoda) v posledních 3 měsících.

- Vrozené nebo získané vady chlopní s klinicky relevantními poruchami funkce myokardu, které nesouvisí s plicní hypertenzí.
- Souběžné užívání silných inhibitorů CYP2C8 (např. gemfibrozil; viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hypotenze

Selexipag má vasodilatační vlastnosti, které mohou vést ke snížení krevního tlaku. Předtím, než se přípravek Selexipag Accord předepíše, mají lékaři pečlivě uvážit, zda pacienti s určitými základními chorobami nemohou být vasodilatačními účinky nepříznivě postiženi (např. pacienti na antihypertenzní léčbě nebo pacienti s klidovou hypotenzí, hypovolémií, závažnou obstrukcí výtokového traktu z levé komory nebo s autonomní dysfunkcí) (viz bod 4.8).

Hypertyreóza

U přípravku Selexipag Accord byla pozorována hypertyreóza. Jsou-li přítomny známky nebo příznaky hypertyreózy, doporučují se podle klinické indikace testy funkce štítné žlázy (viz bod 4.8).

Plicní venookluzivní choroba

U vasodilatačních látek (zejména prostacyklinů) byly při použití u pacientů s plicní venookluzivní chorobou hlášeny případy plicního edému. Pokud se tedy při podávání přípravku Selexipag Accord pacientům s PAH objeví známky plicního edému, je nutno zvážit možnost plicní venookluzivní choroby. Pokud se tato domněnka potvrdí, léčbu je třeba ukončit.

Starší pacienti (≥ 65 let)

U pacientů ve věku nad 75 let jsou se selexipagem jen omezené klinické zkušenosti, proto se u této populace má přípravek Selexipag Accord používat s opatrností (viz bod 4.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s těžkou poruchou funkce jater (třída C dle Childa a Pugh) nejsou se selexipagem žádné klinické zkušenosti, proto se těmto pacientům léčba nemá podávat. U subjektů se středně těžkou poruchou funkce jater (třída B dle Childa a Pugh; viz bod 5.2) je expozice selexipagu a jeho aktivnímu metabolitu zvýšena. U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater se má celková denní dávka přípravku Selexipag Accord snížit (viz bod 4.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin ($\text{eGFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) se má při titraci dávek postupovat s opatrností. S přípravkem Selexipag Accord u pacientů na dialýze nejsou žádné zkušenosti (viz bod 5.2), proto se u nich přípravek Selexipag Accord nemá používat.

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku mají během léčby selexipagem používat účinnou antikoncepci (viz bod 4.6).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Vliv jiných léčivých přípravků na selexipag

Selexipag se hydrolyzuje na aktivní metabolit karboxylesterázami (viz bod 5.2). Selexipag a jeho aktivní metabolit podléhají oxidační metabolizaci zprostředkované zejména CYP2C8 a v menší míře CYP3A4. Glukuronidace aktivního metabolitu je katalyzována UGT1A3 a UGT2B7. Selexipag a jeho aktivní metabolit jsou substráty OATP1B1 a OATP1B3. Selexipag je slabým substrátem efluxní pumpy P-gp. Aktivní metabolit je slabým substrátem proteinu rezistence karcinomu prsu (breast cancer resistance protein - BCRP).

Farmakokinetika selexipagu a jeho aktivního metabolitu není ovlivněna warfarinem.

Inhibitory CYP2C8

Za přítomnosti 600 mg gemfibrozilu dvakrát denně, což je silný inhibitor CYP2C8, se expozice selexipagu zvýšila přibližně dvakrát, zatímco expozice aktivnímu metabolitu, který se velkou měrou podílí na účinku, se zvýšila přibližně 11krát. Souběžné podávání přípravku Selexipag Accord se silnými inhibitory CYP2C8 (např. gemfibrozil) je kontraindikováno (viz bod 4.3).

Souběžné podávání přípravku Selexipag Accord a klopidoogrelu (nasycovací dávka 300 mg nebo udržovací dávka 75 mg jednou denně), středně silného inhibitoru CYP2C8, nemělo žádný relevantní vliv na expozici přípravku selexipagu, ale expozice aktivnímu metabolitu se zvýšila po podání nasycovací dávky zhruba 2,2krát, po podání udržovací dávky zhruba 2,7krát. Celková denní dávka přípravku Selexipag Accord se má při souběžném podávání středně silných inhibitorů CYP2C8 (např. klopidoogrel, deferasirox nebo teriflunomid) snížit redukcí každé dávky na polovinu.

Alternativně lze pokračovat ve frekvenci dávkování přípravku Selexipag Accord jednou denně k dosažení poloviny denní dávky přípravku Selexipag Accord u pacientů, kteří jsou již dostatečně kontrolováni dávkovacím režimem jednou denně, nebo lze dávkování jednou denně použít u pacientů, pro které není k dispozici vhodná síla (síly) léčivého přípravku umožňující dávkování dvakrát denně s poloviční dávkou. Pokud je souběžné podávání středně silného inhibitoru CYP2C8 ukončeno, celková denní dávka přípravku Selexipag Accord se má podle potřeby zvýšit. Nemá se překročit maximální dávka 1 600 mikrogramů dvakrát denně (viz bod 4.2).

Induktory CYP2C8

Za přítomnosti 600 mg rifampicinu jednou denně, což je induktor CYP2C8 (a enzymů UGT), se expozice selexipagu nezměnila, zatímco expozice aktivnímu metabolitu se snížila na polovinu. Úprava dávky selexipagu může být nutná při souběžném podávání induktorů CYP2C8 (např. rifampicin, karbamazepin, fenytoin).

Inhibitory UGT1A3 a UGT2B7

Vliv silných inhibitorů UGT1A3 a UGT2B7 (kyselina valproová, probenecid a flukonazol) na expozici selexipagu a jeho aktivnímu metabolitu nebyl studován. Při podávání těchto léčivých přípravků souběžně s přípravkem Selexipag Accord je nutná opatrnost. Potenciální farmakokinetickou interakci se silnými inhibitory UGT1A3 a UGT2B7 nelze vyloučit.

Inhibitory a induktory CYP3A4

Za přítomnosti 400 mg/100 mg lopinaviru/ritonaviru dvakrát denně, což jsou silné inhibitory CYP3A4, se expozice selexipagu zvýšila přibližně 2krát, zatímco expozice aktivnímu metabolitu selexipagu se nezměnila. S ohledem na 37násobně vyšší potenci aktivního metabolitu není tento účinek klinicky relevantní. Jelikož silný inhibitor CYP3A4 neměl na farmakokinetiku aktivního metabolitu vliv, což naznačuje, že metabolizace prostřednictvím CYP3A4 není při eliminaci aktivního metabolitu důležitá, žádný účinek induktorů CYP3A4 na farmakokinetiku aktivního metabolitu se neočekává.

Specifické terapie PAH

V placebem kontrolované klinické studii fáze 3 u pacientů s PAH vedlo použití selexipagu v kombinaci jak s ERA, tak s inhibítozem PDE-5 k o 30 % nižší expozici aktivnímu metabolitu.

Inhibitory transportéru (lopinavir/ritonavir)

Za přítomnosti 400 mg/100 mg lopinaviru/ritonaviru dvakrát denně, což jsou silné inhibitory OATP (OATP1B1 a OATP1B3) a P-gp, se expozice selexipagu zvýšila přibližně 2krát, zatímco expozice aktivnímu metabolitu selexipagu se nezměnila. S ohledem na to, že většina farmakologického účinku je zprostředkována aktivním metabolitem, není tento účinek klinicky relevantní.

Vliv selexipagu na jiné léčivé přípravky

Selexipag a jeho aktivní metabolit v klinicky relevantních koncentracích neinhibují ani neindukují enzymy cytochromu P450 a transportní proteiny.

Antikoagulancia nebo inhibitory agregace trombocytů

Selexipag je *in vitro* inhibítozem agregace trombocytů. V placebem kontrolované studii fáze 3 u pacientů s PAH nebylo u selexipagu v porovnání s placebem zjištěno zvýšení rizika krvácení, včetně situací, kdy byl selexipag podáván s antikoagulancii (jako je heparin, antikoagulancia kumarinového typu) nebo inhibitory agregace trombocytů. Ve studii na zdravých subjektech selexipag (400 mikrogramů dvakrát denně) po jedné dávce 20 mg warfarinu nezměnil expozici S-warfarinu (substrát CYP2C9) ani R-warfarinu (substrát CYP3A4). Selexipag neovlivňoval farmakodynamické účinky warfarinu na mezinárodní normalizovaný poměr.

Midazolam

V ustáleném stavu po vzestupné titraci dávky až na 1 600 mikrogramů selexipagu dvakrát denně nebyly pozorovány žádné klinicky relevantní změny v expozici midazolamu, citlivému substrátu intestinálního a hepatálního CYP3A4, nebo jeho metabolitu 1-hydroxymidazolamu. Při souběžném podávání selexipagu a substrátů CYP3A4 se nevyžaduje úprava dávky.

Hormonální kontraceptiva

Specifické studie lékových interakcí s hormonálními kontraceptivy nebyly provedeny. Jelikož selexipag neměl vliv na expozici substrátů CYP3A4 midazolamu a R-warfarinu ani substrátu CYP2C9 S-warfarinu, snížení účinnosti hormonálních kontraceptiv se nepředpokládá.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku mají během léčby selexipagem používat účinnou antikoncepci (viz bod 4.4).

Těhotenství

Údaje o podávání selexipagu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie reprodukční toxicity na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky. U zvířecích druhů použitých ve studiích reprodukční toxicity vykazoval selexipag a jeho aktivní metabolit *in vitro* 20krát až 80krát nižší účinnost na prostacyklinový (IP) receptor ve srovnání s účinností u lidí. Proto je bezpečnostní rozpětí s ohledem na potenciální účinky na reprodukci související s IP receptorem nižší než pro potenciální účinky nesouvisející s IP receptorem (viz bod 5.3).

Podávání přípravku Selexipag Accord se v těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje.

Kojení

Není známo, zda se selexipag nebo jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. U potkanů se selexipag nebo jeho metabolity do mléka vylučují (viz bod 5.3). Riziko pro kojené děti nelze vyloučit. Přípravek Selexipag Accord se v období kojení nemá užívat.

Fertilita

K dispozici nejsou žádné klinické údaje. Ve studiích na potkanech selexipag ve vysokých dávkách vyvolával přechodné poruchy estrálního cyklu, které neměly vliv na plodnost (viz bod 5.3). Význam tohoto zjištění u lidí není znám.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Selexipag Accord má mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Při zvažování pacientovy schopnosti řídit nebo obsluhovat stroje je nutné vzít v úvahu klinický stav pacienta a profil nežádoucích účinků selexipagu (jako je bolest hlavy nebo hypotenze, viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky jsou bolest hlavy, průjem, nauzea a zvracení, bolest čelisti, myalgie, bolest končetin, artralgie a zrudnutí. Tyto účinky jsou častější během fáze vzestupné titrace dávky. Většina těchto účinků je mírné až střední intenzity.

Bezpečnost selexipagu byla hodnocena v dlouhodobé, placebem kontrolované studii fáze 3, do které bylo zařazeno 1 156 dospělých pacientů se symptomatickou PAH (studie GRIPHON). Průměrná doba trvání léčby byla 76,4 týdne (medián 70,7 týdne) u pacientů léčených selexipagem versus 71,2 týdne (medián 63,7 týdne) u pacientů léčených placebem. Expozice selexipagu trvala až 4,2 roku.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Dále jsou uvedeny nežádoucí účinky zjištěné v pivotní klinické studii GRIPHON a ze sledování po uvedení přípravku na trh. Nežádoucí účinky jsou v každé třídě orgánových systémů (SOC) seřazeny podle frekvence a jsou uvedeny podle klesající závažnosti. Frekvence jsou definovány jako velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$).

<i>Třída orgánových systémů</i>	<i>Velmi časté</i>	<i>Časté</i>	<i>Méně časté</i>
Poruchy krve a lymfatického systému		Anémie* Snížená hladina hemoglobinu*	
Endokrinní poruchy		Hypertyreóza* Snížená hladina tyreostimulačního hormonu v krvi	
Poruchy metabolismu a výživy		Snížená chuť k jídlu Snížení tělesné hmotnosti	
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy*		

Srdeční poruchy			Sinusová tachykardie*
Cévní poruchy	Zrudnutí*	Hypotenze*	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Nazofaryngitida (neinfekční)	Ucpání nosu	
Gastrointestinální poruchy	Průjem* Zvracení* Nauzea*	Bolest břicha Dyspepsie*	
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Vyrážka Kopřivka Erytém Angioedém†	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Bolest čelisti* Myalgie* Artralgie* Bolest končetin*		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Bolest	

* Viz bod Popis vybraných nežádoucích účinků.

† Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy angioedému s latencí, která může přesáhnout 30 dní léčby.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Farmakologické účinky spojené s titrací a udržovací léčbou

Nežádoucí účinky související s mechanismem účinku selexipagu byly pozorovány často, zejména během fáze individuální titrace dávky, a jsou uvedeny v následující tabulce:

Nežádoucí účinky podobné účinkům prostacyklinu	Titrace		Udržovací léčba	
	Selexipag	Placebo	Selexipag	Placebo
Bolest hlavy	64 %	28 %	40 %	20 %
Průjem	36 %	12 %	30 %	13 %
Nauzea	29 %	13 %	20 %	10 %
Bolest čelisti	26 %	4 %	21 %	4 %
Myalgie	15 %	5 %	9 %	3 %
Bolest končetin	14 %	5 %	13 %	6 %
Zvracení	14 %	4 %	8 %	6 %
Zrudnutí	11 %	4 %	10 %	3 %
Artralgie	7 %	5 %	9 %	5 %

Tyto účinky jsou obvykle přechodné nebo zvládnutelné symptomatickou léčbou. Léčbu kvůli těmto nežádoucím účinkům přerušilo 7,5 % pacientů léčených selexipagem. Přibližná míra výskytu závažných nežádoucích účinků byla 2,3 % ve skupině léčené selexipagem a 0,5 % ve skupině léčené placebem. V klinické praxi bylo pozorováno, že gastrointestinální příhody reagují na protiprůjmové a antiemetické přípravky a na přípravky proti nauzei a/nebo na léčivé přípravky na funkční gastrointestinální poruchy. Příhody spojené s bolestí byly často léčeny analgetiky (jako je paracetamol).

Pokles hemoglobinu

V placebem kontrolované studii fáze 3 u pacientů s PAH se průměrné absolutní změny hemoglobinu při pravidelných návštěvách v porovnání s výchozími hodnotami pohybovaly od -0,34 do -0,02 g/dl ve skupině léčené selexipagem v porovnání s -0,05 až 0,25 g/dl ve skupině léčené placebem. Pokles hemoglobinu z výchozí koncentrace na hodnoty pod 10 g/dl byl hlášen u 8,6 % pacientů léčených selexipagem a u 5,0 % pacientů léčených placebem.

V placebem kontrolované studii fáze 3 u pacientů s nově diagnostikovanou PAH se průměrné absolutní změny hemoglobinu při pravidelných návštěvách v porovnání s výchozími hodnotami pohybovaly od -1,77 do -1,26 g/dl ve skupině léčené trojkombinací (selexipag, macitentan, tadalafil) v porovnání s -1,61 až -1,28 g/dl ve skupině léčené dvojkombinací (placebo, macitentan a tadalafil). Pokles hemoglobinu z výchozí koncentrace na hodnoty pod 10 g/dl byl hlášen u 19,0 % pacientů ve skupině léčené trojkombinací a u 14,5 % ve skupině léčené dvojkombinací. Ve skupině léčené trojkombinací byla hlášena anémie s velmi častou frekvencí (13,4 %) v porovnání s častou frekvencí (8,3 %) ve skupině léčené dvojkombinací.

Testy funkce štítné žlázy

V placebem kontrolované studii fáze 3 u pacientů s PAH byla hypertyreóza hlášena u 1,6 % pacientů ve skupině léčené selexipagem v porovnání s žádným případem ve skupině léčené placebem (viz bod 4.4). Při většině návštěv bylo u skupiny léčené selexipagem pozorováno snížení (až do -0,3 MU/l z výchozího mediánu 2,5 MU/l) mediánu tyreostimulačního hormonu. Ve skupině léčené placebem byla zřejmá malá změna mediánu hodnot. V žádné ze skupin nedošlo k průměrné významné změně trijodtyroninu či tyroxinu.

Zvýšení srdeční frekvence

V placebem kontrolované studii fáze 3 u pacientů s PAH bylo 2 až 4 hodiny po podání dávky pozorováno přechodné zvýšení průměrné tepové frekvence o 3 až 4 tepy za minutu. Vyšetření elektrokardiogramu ukázalo sinusovou tachykardii u 11,3 % pacientů ve skupině léčené selexipagem v porovnání s 8,8 % ve skupině léčené placebem (viz bod 5.1).

Hypotenze

V placebem kontrolované studii fáze 3 u pacientů s PAH byla hypotenze hlášena u 5,8 % pacientů ve skupině léčené selexipagem v porovnání s 3,8 % ve skupině léčené placebem. Průměrné absolutní změny systolického krevního tlaku při pravidelných návštěvách se v porovnání s výchozími hodnotami pohybovaly od -2,0 do -1,5 mmHg ve skupině léčené selexipagem v porovnání s -1,3 až 0,0 mmHg ve skupině léčené placebem a u diastolického tlaku se pohybovaly od -1,6 do -0,1 mmHg ve skupině léčené selexipagem v porovnání s -1,1 až 0,3 mmHg ve skupině léčené placebem. Pokles systolického krevního tlaku pod 90 mmHg byl zaznamenán u 9,7 % pacientů ve skupině léčené selexipagem v porovnání se 6,7 % ve skupině léčené placebem.

Dyspepsie

V placebem kontrolované studii fáze 3 u pacientů s nově diagnostikovanou PAH byla u pacientů léčených trojkombinací (selexipag, macitentan, tadalafil) hlášena dyspepsie s velmi častou frekvencí (16,8 %) v porovnání s častou frekvencí (8,3 %) u pacientů léčených dvojkombinací (placebo, macitentan a tadalafil).

Dlouhodobá bezpečnost

Z 1 156 pacientů, kteří se účastnili pilotní studie, 709 pacientů vstoupilo do dlouhodobé, otevřené rozšířené studie (330 pacientů, kteří pokračovali na selexipagu ze studie GRIPHON, a 379 pacientů, kteří dostávali placebo ve studii GRIPHON a přešli na selexipag). Dlouhodobé sledování pacientů léčených selexipagem po medián trvání léčby 30,5 měsíce a maximálně po dobu 103 měsíců vykazovalo bezpečnostní profil podobný profilu pozorovanému v pilotní klinické studii popsané výše.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře sukl.gov.cz/nezadoucicucinky,

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 49/48
100 00 Praha 10
e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

U dospělých byly hlášeny ojedinělé případy předávkování až 3 200 mikrogramy. Jediným hlášeným důsledkem byla mírná, přechodná nauzea. Při předávkování se podle potřeby musí přijmout podpůrná opatření. Dialýza je pravděpodobně neúčinná, protože selexipag a jeho aktivní metabolit jsou silně vázány na proteiny.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antitrombotika, antiagregancia kromě heparinu, ATC kód: B01AC27

Mechanismus účinku

Selexipag je selektivním agonistou receptoru IP, který se liší od prostacyklinu a jeho analogů. Selexipag se hydrolyzuje prostřednictvím karboxylesteráz na aktivní metabolit, který je přibližně 37násobně účinnější než selexipag. Selexipag a aktivní metabolit jsou agonisté receptoru IP s vysokou afinitou a vysokou selektivitou k receptoru IP v porovnání s jinými prostanoidovými receptory (EP₁– EP₄, DP, FP a TP). Selektivita vůči receptorům EP₁, EP₃, FP a TP je důležitá, protože tyto receptory jsou dobře popsány kontraktilními receptory v gastrointestinálním traktu a cévách. Selektivita vůči receptorům EP₂, EP₄ a DP₁ je důležitá proto, že tyto receptory zprostředkovávají účinky oslabující imunitu.

Stimulace receptoru IP selexipagem a aktivním metabolitem vede k vasodilatačním a antiproliferativním a antifibrotickým účinkům. V modelu PAH na potkanech brání selexipag remodelaci srdce a plic a vyvolává proporční pokles tlaku v plicích a periférii, což naznačuje, že periferní vasodilatace odráží farmakodynamické účinky na plíce. V modelu na potkanech nevyvolává selexipag *in vitro* desenzibilizaci receptoru IP ani tachyfyaxi.

Farmakodynamické účinky

Elektrofyzilogie srdce

V důkladné studii QT u zdravých dospělých subjektů nevykázaly opakované dávky 800 a 1 600 mikrogramů selexipagu dvakrát denně žádný účinek na srdeční repolarizaci (interval QT) ani vodivost (intervaly PR a QRS), přičemž na srdeční frekvenci měly mírně zrychlující účinky (na placebo a dle výchozích hodnot upravené zvýšení tepové frekvence dosáhlo 6 až 7 tepů za minutu

1,5 až 3 hodiny po podání dávky 800 mikrogramů selexipagu a 9 až 10 tepů za minutu ve stejných časech po dávce 1 600 mikrogramů selexipagu).

Koagulační faktory

Ve studiích fáze 1 a 2 byl u selexipagu pozorován mírný pokles hladin von Willebrandova faktoru (vWF) v plasmě; hodnoty vWF zůstávaly nad dolním limitem normálního rozmezí.

Plicní hemodynamika

Dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná klinická studie fáze 2 hodnotila hemodynamické proměnné po 17 týdnech léčby u dospělých pacientů s PAH funkční klasifikace WHO II–III, kteří současně dostávali ERA a/nebo inhibitory PDE-5. Pacienti s titrací selexipagu na individuálně tolerovanou dávku (vzestupy po 200 mikrogramech dvakrát denně až do dávky 800 mikrogramů dvakrát denně; $n = 33$) dosáhli v porovnání s placebem ($n = 10$) statisticky významného průměrného snížení plicní cévní rezistence o 30,3 % (95% interval spolehlivosti [CI]: -44,7 %; -12,2 %; $p = 0,0045$) a zvýšení srdečního indexu (průměrný léčebný účinek) 0,48 l/min/m² (95% CI: 0,13; 0,83).

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost u dospělých pacientů s PAH (GRIPHON)

Účinky selexipagu na progresi PAH byly prokázány v multicentrické, dlouhodobé (maximální trvání expozice přibližně 4,2 roku), dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii fáze 3 (GRIPHON) s paralelní skupinou vedené počtem příhod (event-driven study) u 1 156 pacientů se symptomatickou (WHO FC I–IV) PAH. Pacienti byli randomizováni buď do skupiny léčené placebem ($n = 582$) nebo selexipagem ($n = 574$) dvakrát denně. Dávka se zvyšovala v týdenních intervalech po 200 mikrogramech podávaných dvakrát denně s cílem stanovit individuální udržovací dávku (200 až 1 600 mikrogramů dvakrát denně).

Primárním cílovým parametrem použitým ve studii byla doba do výskytu první příhody morbiditativní nebo mortality až do ukončení léčby. Kritérium hodnocení bylo definováno jako složené, jako kombinace úmrtí (ze všech příčin) nebo hospitalizace kvůli PAH nebo progresi PAH vedoucí k potřebě transplantace plic nebo balónekové atriální septostomie nebo zahájení parenterální léčby prostanoidy nebo chronické oxygenoterapie nebo jiných příhod progresi nemoci (pacienti s výchozí funkční klasifikací WHO II nebo III) potvrzené zkrácením (≥ 15 %) vzdálenosti ušlé za 6 minut (6MWD, 6-minute walk distance) v porovnání s výchozí hodnotou a zhoršením funkční klasifikace WHO nebo (pacienti s výchozí funkční klasifikací WHO III nebo IV) potvrzené zkrácením (≥ 15 %) vzdálenosti ušlé za 6 minut (6MWD) v porovnání s výchozí hodnotou a potřebou další specifické léčby PAH.

Všechny příhody byly potvrzeny nezávislou posudkovou komisí, již nebylo známo, do které léčebné skupiny je pacient zařazen.

Průměrný věk byl 48,1 roku (rozmezí 18 až 80 let věku), přičemž většina účastníků byla bělošské rasy (65,0 %) a ženského pohlaví (79,8 %). 17,9 % pacientů bylo ve věku ≥ 65 a 1,1 % ≥ 75 let. Přibližně 1 % pacientů mělo při zařazení do studie funkční klasifikaci WHO I, 46 % mělo funkční klasifikaci WHO II, 53 % funkční klasifikaci WHO III a 1 % funkční klasifikaci WHO IV.

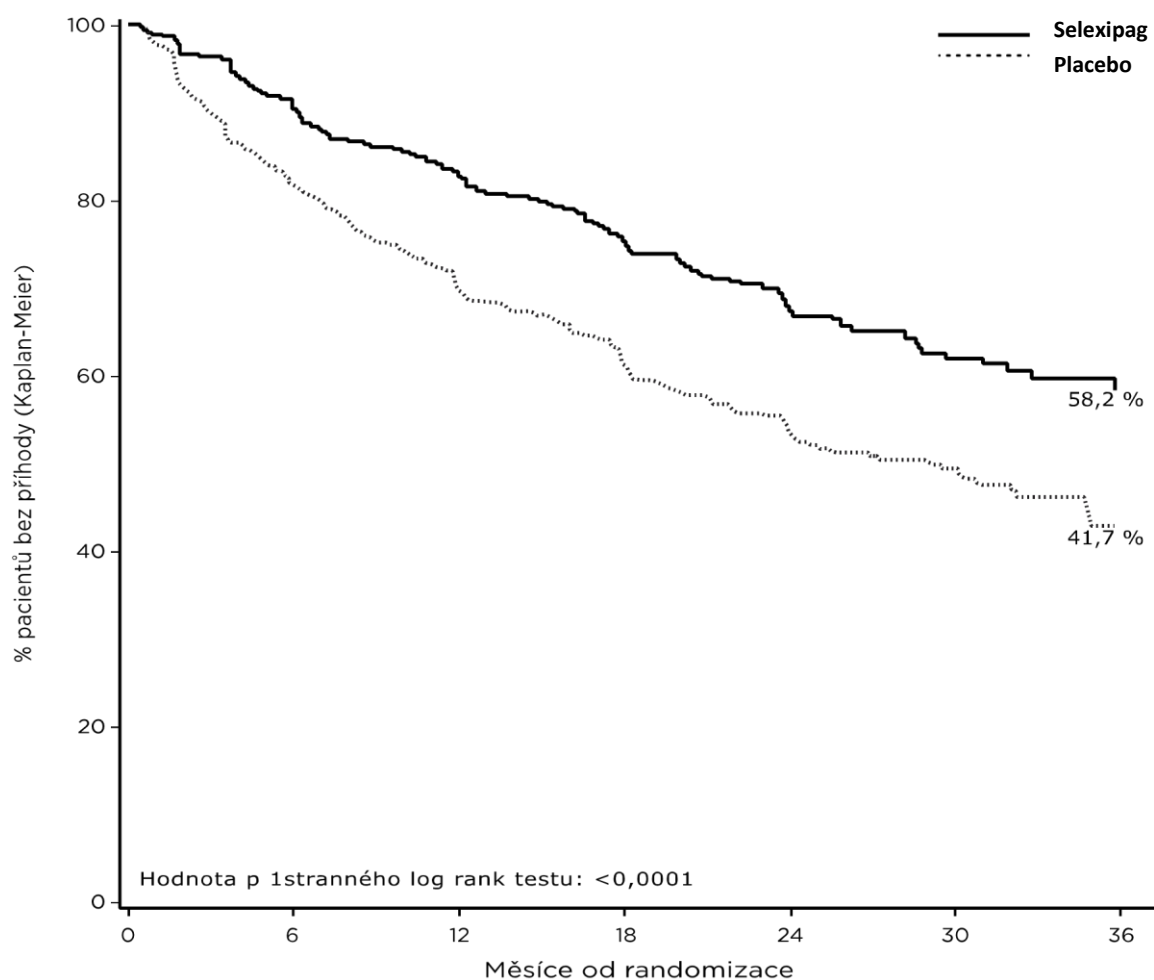
Nejčastější etiologií u populace zařazené do studie byla idiopatická nebo dědičná PAH (58 %), následovaná PAH v důsledku poruch pojivové tkáně (29 %), PAH spojenou s korigovanou jednoduchou vrozenou srdeční vadou (10 %) a PAH související s jinými etiologiemi (léčiva a toxiny [2 %] a HIV [1 %]).

V době zařazení do studie byla většina pacientů (80 %) léčena stabilní dávkou terapie specifické pro PAH, buď ERA (15 %) nebo inhibítozem PDE-5 (32 %) nebo jak ERA, tak inhibítozem PDE-5 (33 %).

Celkový medián trvání dvojité zaslepené léčby byl 63,7 týdne u skupiny léčené placebem a 70,7 týdne u skupiny léčené selexipagem. 23 % pacientů léčených selexipagem dosáhlo udržovacích dávek v rozmezí 200 až 400 mikrogramů, 31 % dosáhlo dávek v rozmezí 600 až 1 000 mikrogramů a 43 % dosáhlo dávek v rozmezí 1 200 až 1 600 mikrogramů.

Léčba selexipagem v dávce 200 až 1 600 mikrogramů dvakrát denně vedla v porovnání s placebem ke 40 % snížení (poměr rizik [HR] 0,60; 99 % interval spolehlivosti [CI]: 0,46; 0,78; p-hodnota jednostranného log-rank testu < 0,0001) výskytu morbiditních nebo mortalitních příhod až 7 dní po poslední dávce v porovnání s placebem (obrázek 1). Příznivý účinek selexipagu byl primárně přičítán snížení hospitalizací kvůli PAH a snížení jiných příhod progresu nemoci (tabulka 1).

Obrázek 1 Kaplanovy-Meierovy odhady první příhody morbidit a mortality



Pacienti s přípravkem Selexipag:

ohrožení | 574 455 361 246 171 101 40

Pacienti s placebem:

ohrožení | 582 433 347 220 149 88 28

Tabulka 1: Výsledný souhrn příhod

Cílové parametry & statistika	Pacienti s příhodami		Porovnání léčby: selexipag vs. placebo			
	Placebo (n = 582)	Selexipag (n = 574)	Absolutní snížení rizika	Relativní snížení rizika (99% CI)	HR (99% CI)	p-hodnota
Příhoda morbidita-mortalita^a	58,3 %	41,8 %	16,5 %	40 % (22 %; 54 %)	0,60 (0,46; 0,78)	< 0,0001
Hospitalizace kvůli PAH^b n (%)	109 (18,7 %)	78 (13,6 %)	5,1 %	33% (2 %; 54 %)	0,67 (0,46; 0,98)	0,04
Progrese nemoci^b n (%)	100 (17,2 %)	38 (6,6 %)	10,6 %	64 % (41 %; 8 %)	0,36 (0,22; 0,59)	< 0,0001
Zahájení i.v./s.c. podávání prostanoidu nebo oxygenoterapie^{b,c} n (%)	15 (2,6 %)	11 (1,9 %)	0,7 %	32 % (-90 %; 76 %)	0,68 (0,24; 1,90)	0,53
Úmrtí 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
Úmrtí do uzavření studie^d n (%)	105 (18,0 %)	100 (17,4 %)	0,6 %	3 % (-39 %; 32 %)	0,97 (0,68; 1,39)	0,42

CI = interval spolehlivosti; EOT = ukončení léčby; HR = poměr rizik; i.v. = intravenózní; PAH = plicní arteriální hypertenze; s.c. = subkutánní.

^a % pacientů s příhodou po 36 měsících = $100 \times (1 - \text{Kaplanův-Meierův odhad})$; poměr rizik odhadnut za pomoci Coxova proporčního modelu rizik; p-hodnota nestratifikovaného jednostranného log-rank testu

^b % pacientů s příhodou v rámci primárního cílového parametru do EOT + 7 dní; poměr rizik odhadnut pomocí Aalenovy-Johansenovy metody; dvoustranná p-hodnota pomocí Grayova testu

^c Zahrnuje „Potřebu transplantace plic nebo atriální septostomie“ (1 pacient léčený selexipagem a 2 léčení placebem)

^d % pacientů s příhodou do EOT + 7 dní až do uzavření studie; poměr rizik odhadnut za pomoci Coxova proporčního modelu rizik; p-hodnota nestratifikovaného jednostranného log-rank testu

Nárůst počtu úmrtí až do ukončení léčby + 7 dní, ale ne do uzavření studie, byl dále zkoumán pomocí matematického modelování, které ukázalo, že nerovnováha v počtu úmrtí je v souladu s předpokladem neutrálního vlivu na úmrtnost z důvodu PAH a snížení nefatálních událostí.

Pozorované účinky selexipagu v porovnání s placebem na primární cílový parametr byl konzistentní bez ohledu na dosaženou individualizovanou udržovací dávku, jak je prokázáno poměrem rizik u tří předem definovaných kategorií (0,60 pro 200 až 400 mikrogramů dvakrát denně; 0,53 pro 600 až 1 000 mikrogramů dvakrát denně a 0,64 pro 1 200 až 1 600 mikrogramů dvakrát denně), což je v souladu s celkovým léčebným účinkem (0,60).

Účinnost selexipagu na primární cílový parametr byl konzistentní u všech podskupin určených věkem, pohlavím, rasou, etiologií, geografickou oblastí, funkční třídou WHO při monoterapii nebo

v kombinaci s ERA nebo inhibitorem PDE-5 nebo v trojkombinaci jak s ERA, tak s inhibitorem PDE-5.

Doba do úmrtí souvisejícího s PAH nebo do hospitalizace kvůli PAH byla hodnocena jako sekundární cílový parametr. Riziko příhody u tohoto cílového parametru bylo v porovnání s placebem u pacientů léčených selexipagem sníženo o 30 % (poměr rizik [HR] 0,70; 99 % interval spolehlivosti [CI]: 0,50; 0,98; p-hodnota jednostranného log-rank testu = 0,0031). Procenta pacientů s příhodou ve 36. měsíci byla 28,9 % ve skupině léčené selexipagem a 41,3 % ve skupině léčené placebem, s absolutním snížením rizika o 12,4 %.

Počet pacientů, u nichž do ukončení léčby bylo první příhodou úmrtí v důsledku PAH nebo hospitalizace kvůli PAH bylo 102 (17,8 %) ve skupině léčené selexipagem a 137 (23,5 %) ve skupině léčené placebem. Úmrtí v důsledku PAH jako složka cílového parametru bylo pozorováno u 16 (2,8 %) pacientů léčených selexipagem a 14 (2,4 %) léčených placebem. Hospitalizace kvůli PAH byla pozorována u 86 (15,0 %) pacientů léčených selexipagem a u 123 (21,1 %) pacientů léčených placebem. Selexipag v porovnání s placebem snižoval riziko hospitalizace kvůli PAH jako první příhody (poměr rizik 0,67; 99 % interval spolehlivosti: 0,46; 0,98; p-hodnota jednostranného log-rank testu = 0,04).

Celkový počet úmrtí ze všech příčin do uzavření studie byl 100 (17,4 %) ve skupině léčené selexipagem a 105 (18,0 %) ve skupině léčené placebem (poměr rizik 0,97; 99 % interval spolehlivosti: 0,68; 1,39). Počet úmrtí v důsledku PAH do uzavření studie byl 70 (12,2 %) ve skupině léčené selexipagem a 83 (14,3 %) ve skupině léčené placebem.

Symptomatické cílové parametry

Jako sekundární cílový parametr byl hodnocena námahová kapacita. Medián výchozí 6MWD při zařazení do studie byl 376 m (rozmezí: 90 až 482 m) u pacientů léčených selexipagem a 369 m (rozmezí: 50 až 515 m) u pacientů léčených placebem. Léčba selexipagem vedla k mediánu na placebo upraveného účinku na 6MWD měřenému při minimu (tj. přibližně 12 hodin po dávce) 12 m ve 26. týdnu (99 % interval spolehlivosti: 1, 24 m; p-hodnota jednostranného log-rank testu = 0,0027). U pacientů bez souběžné léčby specifické pro PAH byl na placebo upravený léčebný účinek měřený při minimu 34 m (99 % interval spolehlivosti: 10, 63 m).

Kvalita života byla hodnocena u podsouboru pacientů ve studii GRIPHON využívající dotazník Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review (CAMPHOR). Od zařazení do studie do 26. týdne nebyl žádný významný účinek léčby pozorován.

Dlouhodobé údaje u PAH

Pacienti zařazení do plovatní studie (GRIPHON) byli způsobilí k účasti v dlouhodobé otevřené rozšířené studii. Ve studii GRIPHON bylo selexipagem léčeno celkem 574 pacientů; z toho 330 pacientů pokračovalo v léčbě selexipagem v otevřené rozšířené studii. Medián doby sledování byl 4,5 roku a medián expozice selexipagu byl 3 roky. Během sledování byl u 28,4 % pacientů k selexipagu přidán nejméně jeden další léčivý přípravek na PAH. U všech 574 pacientů se však většina léčebné expozice (86,3 %) akumulovala bez přidání jakéhokoli dalšího nového léčivého přípravku na PAH. Kaplanovy-Meierovy odhady přežití u těchto 574 pacientů ve studii GRIPHON i v dlouhodobé rozšířené studii v 1., 2., 5. a 7. roce byly 92 %, 85 %, 71 %, respektive 63 %. Přežití v 1., 2., 5. a 7. roce u 273 pacientů s WHO FC II při zařazení do plovatní studie byla 97 %, 91 %, 80 %, respektive 70 % a u 294 pacientů s WHO FC III při zařazení byla 88 %, 80 %, 62 %, respektive 56 %. S ohledem na to, že další léčba PAH byla zahájena u malého podílu pacientů a že v rozšířené studii nebyla žádná kontrolní skupina, nelze přínos selexipagu pro přežití z těchto dat potvrdit.

Zahajovací léčba trojkombinací selexipag, macitentan a tadalafil u pacientů s nově diagnostikovanou PAH

Ve dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii bylo randomizováno celkem 247 pacientů s nově diagnostikovanou PAH s cílem vyhodnotit terapeutické účinky zahajovací léčby trojkombinací (selexipag, macitentan a tadalafil) (n = 123) v porovnání se zahajovací léčbou dvojkombinací (placebo, macitentan a tadalafil) (n = 124).

Primární cílový parametr změna plicní vaskulární rezistence (PVR) ve 26. týdnu oproti výchozí hodnotě, nevykázal mezi skupinami statisticky významný rozdíl, přičemž v obou léčebných skupinách došlo ke zlepšení výchozích hodnot (relativní snížení o 54 % ve skupině se zahajovací léčbou trojkombinací oproti 52 % ve skupině se zahajovací léčbou dvojkombinací).

V průběhu mediánu sledování 2 roky zemřeli 4 (3,4 %) pacienti ve skupině s léčbou trojkombinací a 12 (9,4 %) pacientů ve skupině s léčbou dvojkombinací.

Pediatrická populace

Předběžná účinnost a bezpečnost u pediatrických pacientů s PAH (SALTO)

Účinnost a bezpečnost u pediatrických pacientů ve věku ≥ 2 až < 18 let s PAH byly hodnoceny popisným způsobem v multicentrické, randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii fáze 3 s paralelní skupinou (SALTO). Randomizováno bylo celkem 138 pacientů v poměru 1:1 buď do skupiny léčené selexipagem (n = 69), nebo do skupiny léčené placebem (n = 69) dvakrát denně. Dávky selexipagu 100, 150 nebo 200 mikrogramů byly vzestupně titrovány na 800, 1 200 nebo 1 600 mikrogramů dvakrát denně na základě kategorie tělesné hmotnosti a snášenlivosti (viz bod 5.2). Předběžná analýza byla provedena v okamžiku, kdy 92 pacientů dosáhlo doby léčby 24 týdnů.

Primárním cílovým parametrem ve studii byla doba do první progresse onemocnění až 7 dní po poslední dávce hodnocené terapie potvrzené Výborem pro klinické příhody (Clinical Events Committee - CEC). Sekundární a průzkumné cílové parametry zahrnovaly bezpečnost a snášenlivost, změnu 6MWD, WHO FC a N-terminálního prohormonu mozkového natriuretického peptidu (NTproBNP), echokardiografii, fyzickou aktivitu a měření kvality života.

Celkově byl medián trvání léčby 50 týdnů a přibližně 50 % pacientů dosáhlo trvání léčby 12 měsíců. Většina pacientů měla idiopatickou PAH (55,8 %), podstupovala základní kombinovanou terapii (74,6 %) a měla WHO FC II (76,8 %). Průměrný věk byl 11,8 roku (rozmezí 3 až 18 let).

Příhody progresse onemocnění potvrzené CEC byly hlášeny u 16 (23,2 %) pacientů ve skupině léčené selexipagem a u 11 (15,9 %) ve skupině léčené placebem.

Charakter hlášených nežádoucích příhod byl konzistentní se známým bezpečnostním profilem selexipagu (charakterizovaný převážně nežádoucími účinky podobnými nežádoucím účinkům prostacyklinu; viz bod 4.8) a s příhodami očekávanými u populace pacientů s PAH, včetně nežádoucích příhod spojených s progresí onemocnění PAH. Během titračního období byl v porovnání s dospělými nežádoucí účinek zvracení hlášen s vyšší frekvencí (19 [27,5 %] ve skupině léčené selexipagem a 5 [7,2 %] ve skupině léčené placebem) (viz bod 4.8). Progrese onemocnění PAH byla nejčastěji hlášenou závažnou nežádoucí příhodou u 8 (11,6 %) pacientů ve skupině léčené selexipagem v porovnání se 4 (5,8 %) ve skupině léčené placebem. Celkový počet úmrtí ze všech příčin byl 7 (10,1 %) ve skupině léčené selexipagem a 5 (7,2 %) ve skupině léčené placebem, z toho 5 (7,2 %) se vyskytlo během léčby selexipagem a 3 (4,3 %) se vyskytla během léčby placebem. Všechna úmrtí kromě jednoho byla spojena s PAH.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika selexipagu a jeho aktivního metabolitu byla studována primárně u zdravých subjektů. Farmakokinetika selexipagu a aktivního metabolitu jak po jednotlivé dávce, tak po opakovaném podání byla do jednotlivé dávky 800 mikrogramů a opakovaných dávek 1 800 mikrogramů dvakrát denně úměrná dávce. Po podání opakovaných dávek se rovnovážného stavu selexipagu a aktivního metabolitu dosáhlo za 3 dny. Po podání opakovaných dávek nedošlo k akumulaci v plasmě, a to ani u mateřské sloučeniny, ani u aktivního metabolitu.

U zdravých subjektů byla mezisubjektová variabilita expozice (plocha pod křivkou za dobu dávkovacího intervalu) v rovnovážném stavu 43 % u selexipagu a 39 % u aktivního metabolitu. Variabilita expozice u jednoho subjektu byla 24 % u selexipagu a 19 % u aktivního metabolitu.

Expozice selexipagu a aktivnímu metabolitu v rovnovážném stavu u pacientů s PAH a u zdravých subjektů byly podobné. Farmakokinetika selexipagu a aktivního metabolitu u pacientů s PAH nebyla ovlivněna závažností nemoci a neměnila se v čase.

Absorpce

Selexipag se rychle absorbuje a hydrolyzuje se prostřednictvím karboxylesteráz na aktivní metabolit.

Maximálních pozorovaných plasmatických koncentrací selexipagu a jeho aktivního metabolitu se po perorálním podání dosáhne během 1 až 3 hodin, respektive 3 až 4 hodin.

Absolutní biologická dostupnost selexipagu u lidí je přibližně 49 %. To je pravděpodobně důsledkem účinku prvního průchodu játry („first pass efektu“) selexipagu, protože plasmatické koncentrace aktivního metabolitu jsou po podání stejné perorální a intravenózní dávky podobné.

Za přítomnosti potravy byla expozice selexipagu po jednotlivé dávce 400 mikrogramů zvýšena o 10 % u subjektů bělošské rasy a snížena o 15 % u Japonců, zatímco expozice aktivnímu metabolitu byla snížena o 27 % (subjekty bělošské rasy) a 12 % (Japonci). Více subjektů hlásilo nežádoucí účinky po podání nalačno než po podání po jídle.

Distribuce

Selexipag a jeho aktivní metabolit se silně váží na plasmatické proteiny (přibližně 99 % celkem a stejnou měrou na albumin a alfa-1-kyselé glykoprotein). Distribuční objem selexipagu v rovnovážném stavu je 11,7 litru.

Biotransformace

Selexipag se v játrech a ve střevě hydrolyzuje prostřednictvím karboxylesteráz na aktivní metabolit. Oxidační metabolizace katalyzovaná zejména CYP2C8 a v menší míře CYP3A4 vede k tvorbě hydroxylovaných a dealkylovaných produktů. Glukuronidace aktivního metabolitu se účastní UGT1A3 a UGT2B7. S výjimkou aktivního metabolitu nepřesahuje žádný z metabolitů cirkulujících v lidské plasmě 3 % celkového materiálu souvisejícího s léčivem. Jak u zdravých subjektů, tak u pacientů s PAH je po perorálním podání v rovnovážném stavu expozice aktivnímu metabolitu přibližně 3- až 4krát vyšší, než expozice mateřské sloučenině.

Eliminace

Eliminace selexipagu probíhá hlavně metabolizací s průměrným biologickým poločasem 0,8 až 2,5 hodiny. Biologický poločas aktivního metabolitu je 6,2 až 13,5 hodiny. Celková clearance

selexipagu je 17,9 l/h. Vyloučení u zdravých subjektů bylo úplné 5 dní po podání a docházelo k němu primárně stolicí (počítáno na 93 % podané dávky) v porovnání s 12 % vyloučenými močí.

Zvláštní populace

U zdravých subjektů ani u pacientů s PAH nebyl pozorován žádný klinicky relevantní vliv pohlaví, rasy, věku ani tělesné hmotnosti na farmakokinetiku selexipagu a jeho aktivního metabolitu.

Pediatrická populace

Farmakokinetika selexipagu u pediatrických pacientů ve věku ≥ 2 až < 18 let s PAH byla hodnocena v otevřené jednoramenné studii fáze 2 (AC-065A203 [n = 62]) a ve studii SALTO [n = 36] [viz bod 5.1]).

Pediatrickým pacientům se podával selexipag v zahajovací dávce 100 mikrogramů dvakrát denně (tělesná hmotnost ≥ 9 kg a < 25 kg), 150 mikrogramů dvakrát denně (tělesná hmotnost ≥ 25 kg a < 50 kg) a 200 mikrogramů dvakrát denně (tělesná hmotnost ≥ 50 kg). Tyto dávky byly vzestupně titrovány na nejvyšší individuálně snášenou dávku do maximální dávky 800 mikrogramů dvakrát denně (tělesná hmotnost ≥ 9 kg a < 25 kg), 1 200 mikrogramů dvakrát denně (tělesná hmotnost ≥ 25 kg a < 50 kg) a 1 600 mikrogramů dvakrát denně (tělesná hmotnost ≥ 50 kg). Použitý dávkovací režim upravený podle tělesné hmotnosti vedl ke kombinované expozici selexipagu a jeho aktivnímu metabolitu srovnatelné s expozicí pozorovanou u dospělých pacientů.

Porucha funkce ledvin

U subjektů s těžkou poruchou funkce ledvin ($\text{eGFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) bylo pozorováno 1,4násobné až 1,7násobné zvýšení expozice (maximální plazmatická koncentrace a plocha pod křivkou průběhu koncentrace v plazmě v čase) selexipagu a jeho aktivnímu metabolitu.

Porucha funkce jater

U subjektů s lehkou (třída A dle Childa a Pugh) nebo středně těžkou (třída B dle Childa a Pugh) poruchou funkce jater byla expozice selexipagu v porovnání se zdravými subjekty 2krát, respektive 4krát vyšší. Expozice aktivnímu metabolitu u subjektů s lehkou poruchou funkce jater zůstávala téměř nezměněna a u subjektů se středně těžkou poruchou funkce jater byla dvojnásobná. Selexipag se podával pouze 2 subjektům s těžkou (třída C dle Childa a Pugh) poruchou funkce jater. Expozice selexipagu a jeho aktivnímu metabolitu u těchto dvou subjektů byla podobná expozici u subjektů se středně těžkou (třída B dle Childa a Pugh) poruchou funkce jater.

Na základě modelování a simulačních údajů ze studie na subjektech s poruchou funkce jater se předpokládá, že expozice selexipagu v rovnovážném stavu u subjektů se středně těžkou poruchou funkce jater (třída B dle Childa a Pugh) po režimu podávání jednou denně bude přibližně 2krát vyšší než u zdravých subjektů při režimu podávání dvakrát denně. Předpokládá se, že expozice aktivnímu metabolitu v rovnovážném stavu u těchto pacientů při režimu podávání jednou denně bude podobná jako u zdravých subjektů při režimu podávání dvakrát denně. Subjekty s těžkou poruchou funkce jater (třída C dle Childa a Pugh) vykazovaly podobnou predikovanou expozici v rovnovážném stavu jako subjekty se středně těžkou poruchou funkce jater při režimu podávání jednou denně.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ve studiích toxicity po opakované dávce na hlodavcích vyvolal silný pokles krevního tlaku jako důsledek přehnaného farmakologického účinku přechodné klinické projevy, snížení spotřeby krmiva a přírůstku tělesné hmotnosti. U dospělých a mladých psů byly jako hlavní cílové orgány po léčbě

selexipagem zjištěna střeva a kosti/kostní dřev. U mladých psů bylo zjištěno zpoždění uzavření femorální a/nebo tibiální epifyzální růstové ploténky. Nejvyšší dávka bez pozorovaného nepříznivého účinku (NOAEL) nebyla stanovena. U mladých psů byla sporadicky pozorována intususcepce v důsledku účinků na motilitu střev souvisejících s prostacyklinem. Rozmezí bezpečnosti upravené na potenci receptoru IP u aktivního metabolitu bylo 2násobné (založeno na celkové expozici) ve vztahu k terapeutické expozici u lidí. Toto nebylo ve studiích toxicity na myších a potkanech zjištěno. Vzhledem k druhově specifické citlivosti u psů ohledně vzniku intususcepce se toto zjištění nepovažuje za relevantní pro dospělé lidi.

Má se za to, že zvýšená osifikace kostí a související změny v kostní dřevě ve studiích na psech jsou důsledkem aktivace receptorů EP₄ u psů. Protože lidské receptory EP₄ nejsou selexipagem ani jeho aktivním metabolitem aktivovány, je tento účinek druhově specifický, a proto není pro lidi relevantní.

Selexipag a aktivní metabolit nejsou na základě celkových důkazů z provedených studií genotoxicity genotoxické.

Ve dvouletých studiích karcinogenity vyvolával selexipag zvýšenou incidenci adenomů štítné žlázy u myší a adenomů Leydigových buněk u potkanů. Mechanismus je specifický pro hlodavce. Pouze u potkanů byla po dvou letech léčby zaznamenána tortuozita retinálních arteriol. Z mechanického hlediska se má za to, že je tento účinek vyvolán celoživotní vasodilatací a následnými změnami v oční hemodynamice. Další histopatologické nálezy byly u selexipagu pozorovány pouze při expozicích dostatečně přesahujících maximální expozici u lidí, což ukazuje na malou relevanci pro lidi.

Ve studii fertility provedené na potkanech bylo při expozicích 173násobně přesahujících terapeutické expozice (na základě celkové expozice) pozorováno prodloužení estrálních cyklů vedoucí k nárůstu počtu dnů do kopulace. Dávka bez pozorovaného účinku (NOEL) byla 30krát vyšší než při terapeutické expozici. Jinak parametry fertility ovlivněny nebyly.

Selexipag nebyl u potkanů ani králíků teratogenní (rozmezí expozice nad terapeutickou expozicí bylo 13násobné u selexipagu a 43násobné u aktivního metabolitu, založeno na celkové expozici). Bezpečnostní rozpětí s ohledem na potenciální účinky na reprodukci související s prostacyklinovým IP receptorem bylo 20 pro fertilitu a 5 u potkanů a 1 u králíků (na základě volné expozice) pro embryofetální vývoj, při adaptaci na rozdíly v potenci receptorů. Ve studii pre-/postnatálního vývoje u potkanů nevyvolával selexipag žádné účinky na reprodukční funkce matek a potomstva.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Mannitol
Kukuřičný škrob
Hyprolosa
Kopolymer kyseliny methakrylové a methyl-methakrylátu 1:1
Magnesium-stearát

Potah tablety

Selexipag Accord 200 mikrogramů potahovaná tableta

Hypromelosa
Oxid titaničitý (E 171)
Propylenglykol (E 1520)
Karnaubský vosk
Žlutý oxid železitý (E 172)

Selexipag Accord 400 mikrogramů potahovaná tableta

Hypromelosa
Oxid titaničitý (E 171)
Propylenglykol (E 1520)
Karnaubský vosk
Černý oxid železitý (E 172)
Červený oxid železitý (E 172)

Selexipag Accord 600 mikrogramů potahovaná tableta

Hypromelosa
Oxid titaničitý (E 171)
Propylenglykol (E 1520)
Karnaubský vosk
Červený oxid železitý (E172)

Selexipag Accord 800 mikrogramů potahovaná tableta

Hypromelosa
Oxid titaničitý (E 171)
Propylenglykol (E 1520)
Karnaubský vosk
Černý oxid železitý (E 172)
Červený oxid železitý (E 172)
Žlutý oxid železitý (E 172)

Selexipag Accord 1 000 mikrogramů potahovaná tableta

Hypromelosa
Oxid titaničitý (E 171)
Propylenglykol (E 1520)
Karnaubský vosk
Červený oxid železitý (E 172)

Selexipag Accord 1 200 mikrogramů potahovaná tableta

Hypromelosa
Oxid titaničitý (E 171)
Propylenglykol (E 1520)
Karnaubský vosk
Černý oxid železitý (E172)
Červený oxid železitý (E172)

Selexipag Accord 1 400 mikrogramů potahovaná tableta

Hypromelosa
Oxid titaničitý (E171)
Propylenglykol (E1520)
Karnaubský vosk

Žlutý oxid železitý (E172)

Selexipag Accord 1 600 mikrogramů potahovaná tableta

Hypromelosa

Oxid titaničitý (E171)

Propylenglykol (E1520)

Karnaubský vosk

Černý oxid železitý (E172)

Červený oxid železitý (E172)

Žlutý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Selexipag Accord 200 mikrogramů a 400 mikrogramů potahované tablety

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Selexipag Accord 400 mikrogramů, 600 mikrogramů, 800 mikrogramů, 1 000 mikrogramů, 1 200 mikrogramů, 1 400 mikrogramů a 1 600 mikrogramů potahované tablety

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Blistry z OPA/Al/PE s vloženým vysoušedlem, uzavřené hliníkovou krycí fólií.

Selexipag Accord 200 mikrogramů potahované tablety

Krabičky s blistry obsahujícími 10 nebo 60 potahovaných tablet.

Krabičky s blistry obsahujícími 60 nebo 140 potahovaných tablet (titrační balení).

Krabičky s blistry obsahujícími 10x1 nebo 60x1 potahovaná tableta.

Krabičky s blistry obsahujícími 60x1 nebo 140x1 potahovaná tableta (titrační balení).

Selexipag Accord 400 mikrogramů, 600 mikrogramů, 800 mikrogramů, 1 000 mikrogramů, 1 200 mikrogramů, 1 400 mikrogramů a 1 600 mikrogramů potahované tablety

Krabičky s blistry obsahujícími 60 potahovaných tablet.

Krabičky s blistry obsahujícími 60x1 potahovaná tableta.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
Taśmowa 7
02-677 Varšava
Polsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

83/263/24-C
83/264/24-C
83/265/24-C
83/266/24-C
83/267/24-C
83/268/24-C
83/269/24-C
83/270/24-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 15. 1. 2026

10. DATUM REVIZE TEXTU

15. 1. 2026