

## PROYECTO DE PROSPECTO

### **Pulmoxi 0,2 - 0,8** **Selexipag 0,2 - 0,8 mg** **Comprimidos Recubiertos**

Industria Argentina  
EXPENDIO BAJO RECETA ARCHIVADA



#### **FÓRMULA**

**Pulmoxi 0,2:** cada Comprimido Recubierto contiene: Selexipag 0,2 mg. Excipientes: Hidroxipropilcelulosa 12,6 mg, Almidón de Maíz Pregelatinizado 24,900 mg, Estearato de Magnesio 1,050 mg, Manitol c.s.p 70,000 mg, Lactosa 0,980 mg, Hipromelosa 1,2005 mg, Dióxido de Titanio 0,245 mg, Triacetina 0,280 mg, Amarillo Óxido Férrico 0,025 mg, Maltodextrina 0,0945 mg.

**Pulmoxi 0,8:** cada Comprimido Recubierto contiene: Selexipag 0,8 mg. Excipientes: Hidroxipropilcelulosa 11,200 mg, Almidón de Maíz Pregelatinizado 49,800 mg, Estearato de Magnesio 2,100 mg, Manitol c.s.p 140,000 mg, Lactosa 1,960 mg, Hipromelosa 2,401 mg, Dióxido de Titanio 0,490 mg, Triacetina 0,56 mg, Amarillo Óxido Férrico 0,250 mg, Azul Brillante F.C.F Laca Aluminica 0,150 mg, Maltodextrina 0,189 mg.

**Este Medicamento es Libre de Gluten.**

#### **ACCIÓN TERAPÉUTICA**

**Agente antitrombótico, inhibidor de la agregación plaquetaria.** Código ATC: B01AC27.

#### **INDICACIONES**

**Pulmoxi** está indicado para el tratamiento a largo plazo de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) en pacientes adultos en clase funcional (CF) II-III de la OMS, como tratamiento combinado en pacientes insuficientemente controlados con un antagonista del receptor de la endotelina (ARE) y/o un inhibidor de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE-5), o como monoterapia en pacientes que no son candidatos a estos tratamientos.

Se ha demostrado su eficacia en una población de pacientes con HAP idiopática y heredable, asociada a trastornos del tejido conjuntivo y asociada a cardiopatía congénita corregida simple.

#### **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES**

##### **Mecanismo de acción**

El principio activo de **Pulmoxi** es Selexipag, 2-(4-((5,6-difenilpirazin-2-il)(isopropil)amin)butoxi)-N-(metilsulfonyl) acetamida, un agonista selectivo no prostanoide del receptor de prostaglandina I<sub>2</sub>, o prostaciclina (IP), estructuralmente distinto de la prostaciclina y sus análogos. Selexipag es hidrolizado por carboxilesterasas para dar lugar a su metabolito activo, que es aproximadamente 37 veces más potente que Selexipag.

Selexipag y su metabolito activo son ambos agonistas de alta afinidad del receptor IP con una elevada selectividad para el mismo frente a otros receptores de prostaglandinas (EP1–EP4, DP, FP y TP). La baja selectividad frente a los receptores EP1, EP3, FP y TP es importante, ya que se trata de receptores bien definidos en el tracto gastrointestinal y vasos sanguíneos, que inducen contracción. La baja selectividad frente a los receptores EP2, EP4 y DP1 es importante, ya que estos son receptores que median efectos depresores inmunitarios.

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

### **Efectos farmacodinámicos**

#### ***Electrofisiología cardíaca***

La administración a individuos sanos de dosis repetidas de 0,8 y 1,6 mg de Selexipag dos veces al día no produce efectos sobre la repolarización (intervalo QTc) o la conducción cardíaca (intervalos PR y QRS), observándose un leve efecto acelerador sobre la frecuencia cardíaca (el aumento en la frecuencia cardíaca corregido por el placebo y ajustado respecto al valor inicial es de 6 – 7 latidos por minuto [lpm] entre las 1,5 y 3 horas tras la administración de 0,8 mg de Selexipag y de 9 – 10 lpm en los mismos tiempos tras la administración de 1,6 mg de Selexipag).

#### ***Factores de la coagulación***

Con el tratamiento con Selexipag se puede observar una leve disminución en los niveles plasmáticos del factor de Von Willebrand (FvW); aunque los valores de FvW se mantienen por encima del límite inferior del intervalo de normalidad.

#### ***Hemodinamia pulmonar***

Los pacientes con HAP de clase funcional II-III según la OMS en tratamiento concomitante con ARE y/o inhibidores de la PDE-5 que recibieron Selexipag hasta la dosis tolerada individualmente (incrementos de 0,2 mg dos veces al día hasta 0,8 mg dos veces al día) alcanzaron una reducción media en la resistencia vascular pulmonar estadísticamente significativa de 30,3 % (intervalo de confianza [IC] del 95 %: -44,7 % - -12,2 %;  $p = 0,0045$ ) y un aumento en el índice cardíaco (media del efecto del tratamiento) de 0,48 l/min/m<sup>2</sup> (IC 95 %: 0,13 - 0,83) en comparación con el placebo.

### **Farmacocinética**

La farmacocinética de Selexipag y su metabolito activo, tras la administración de una única o múltiples dosis, es proporcional a la dosis hasta alcanzar una dosis única de 0,8 mg y múltiples dosis de hasta 1,8 mg dos veces al día. Tras la administración de múltiples dosis, se alcanza el estado estacionario para Selexipag y su metabolito activo en un plazo de 3 días. No se observa acumulación plasmática, ya sea del compuesto original o de su metabolito activo, tras la administración de múltiples dosis.

En individuos sanos, la variabilidad interindividual en la exposición (área bajo la curva durante un intervalo entre dosis) en estado estacionario es del 43 % para Selexipag y del 39 % para su metabolito activo. La variabilidad intraindividual en la exposición es del 24 % y del 19 % para Selexipag y su metabolito activo, respectivamente.

La exposición a Selexipag y su metabolito activo en estado estacionario resulta similar en pacientes con HAP e individuos sanos. La farmacocinética de Selexipag y su metabolito activo en pacientes con HAP no se ve influenciada por la gravedad de la enfermedad ni cambia con el tiempo.

### **Absorción**

Selexipag se absorbe rápidamente y es hidrolizado por carboxilesterasas para dar lugar a su metabolito activo. Las concentraciones plasmáticas máximas de Selexipag y su metabolito activo se alcanzan en un plazo de 1–3 horas y 3–4 horas, respectivamente, tras la administración oral.

La biodisponibilidad absoluta de Selexipag en humanos es aproximadamente del 49 %. Esto puede ser debido al efecto de primer paso hepático, ya que las concentraciones en plasma del metabolito activo son similares después de la misma administración de la dosis por vía oral e intravenosa.

En presencia de alimentos, la exposición a Selexipag tras la administración de una dosis única de 0,4 mg aumenta un 10 % en individuos caucásicos y disminuye un 15 % en individuos japoneses, mientras que la exposición al metabolito activo disminuye un 27 % (caucásicos) y un 12 % (japoneses). Se observa mayor incidencia de efectos adversos tras la administración de Selexipag en ayunas a diferencia de la administración con alimentos.

### **Distribución**

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

### **Biotransformación**

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

### **Eliminación**

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

### **Poblaciones especiales**

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

### **Insuficiencia renal**

En pacientes con insuficiencia renal severa (*clearance* de creatinina < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) se observa un aumento de 1,4 a 1,7 veces en la exposición (concentración plasmática máxima y área bajo la curva) a Selexipag y su metabolito activo.

### **Insuficiencia hepática**

En pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh) o moderada (clase B de Child-Pugh), la exposición a Selexipag es el doble y el cuádruple, respectivamente, en comparación con individuos sanos. La exposición al metabolito activo permanece prácticamente inalterada en individuos con insuficiencia hepática leve y se duplica en los

pacientes con insuficiencia hepática moderada. En individuos con insuficiencia hepática severa (clase C de Child-Pugh) la exposición a Selexipag y su metabolito activo es similar a la de los individuos con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh).

Se estima que la exposición a Selexipag en estado estacionario en individuos con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh) tras la administración de una dosis diaria es aproximadamente el doble que la observada en individuos sanos durante la administración de dos dosis diarias. Se estima también que la exposición al metabolito activo en estado estacionario en estos pacientes durante la administración de una dosis diaria es similar a la de los individuos sanos durante la administración de dos dosis diarias. Los pacientes con insuficiencia hepática severa (clase C de Child-Pugh) presentan una exposición estimada en estado estacionario similar a la de los pacientes con insuficiencia hepática moderada durante la administración de una dosis diaria.

## **POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN**

### **Adultos**

#### ***Ajuste individualizado de la dosis***

Se debe ajustar la dosis de cada paciente hasta alcanzar la máxima dosis tolerada, la cual puede oscilar entre 0,2 mg (1 comprimido recubierto de **Pulmoxi 0,2**) dos veces al día y 1,6 mg (2 comprimidos recubiertos de **Pulmoxi 0,8**) dos veces al día (dosis de mantenimiento individualizada).

La dosis inicial recomendada es de 0,2 mg (1 comprimido recubierto de **Pulmoxi 0,2**) administrados dos veces al día, con un intervalo entre tomas de aproximadamente 12 horas. La dosis se aumenta en incrementos de 0,2 mg administrados dos veces al día, generalmente con intervalos de una semana. Al inicio del tratamiento y en cada fase de aumento progresivo de la dosis, se recomienda la administración de la primera dosis por la noche. Durante el ajuste de la dosis pueden presentarse reacciones adversas que reflejan el mecanismo de acción de Selexipag (como cefalea, diarrea, náuseas y vómitos, dolor mandibular, mialgia, dolor en las extremidades, artralgia y rubefacción). Estas reacciones adversas suelen ser transitorias o controlables con un tratamiento sintomático (ver “REACCIONES ADVERSAS”). Sin embargo, si el paciente alcanza una dosis que no puede tolerar, esta debe reducirse al nivel de dosis con el que se encontraba previamente.

En los pacientes en que el aumento progresivo de la dosis se vea limitado por razones distintas a las reacciones adversas que reflejan el mecanismo de acción de Selexipag, se puede considerar un segundo intento para continuar con el aumento progresivo de la dosis hasta la dosis más alta tolerada de forma individual no mayor a la dosis máxima de 1,6 mg administrada dos veces al día.

#### ***Dosis de mantenimiento individualizada***

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

#### ***Interrupciones y suspensiones***

En caso de olvidar tomar una dosis, ésta se debe tomar lo antes posible. La dosis olvidada no se debe tomar en el caso de que la siguiente dosis programada deba tomarse dentro de las siguientes 6 horas aproximadamente.

En caso de interrumpir el tratamiento durante 3 o más días, se debe volver a tomar Selexipag a una dosis inferior y a continuación ajustar la dosis tal como fuera descripto anteriormente.

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

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

#### ***Ajuste de la dosis por administración conjunta de inhibidores moderados de CYP2C8***

Cuando se administre de forma conjunta con inhibidores moderados de CYP2C8 (como clopidogrel, deferasirox y teriflunomida), la dosis de Selexipag debe reducirse a una sola administración al día. Si el tratamiento no se tolera a una dosis determinada, deberá considerarse el tratamiento sintomático y/o una reducción de la dosis a la siguiente dosis inferior tolerada. Una vez que se finalice la administración conjunta del inhibidor moderado de CYP2C8 deberá volverse a la frecuencia de administración de dos veces al día de Selexipag (ver “Interacciones medicamentosas”).

#### **Posología en poblaciones especiales**

##### ***Pacientes de edad avanzada***

No se requieren ajustes de la dosis en pacientes de edad avanzada (ver “CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES - Farmacocinética”). La experiencia clínica es limitada en pacientes mayores de 75 años; por lo tanto, Selexipag se debe utilizar con precaución en esta población (ver “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES”).

##### ***Población pediátrica (< 18 años)***

No se ha establecido aún la seguridad y la eficacia de Selexipag en niños entre 0 y 18 años. Por lo cual, no se recomienda la administración de Selexipag en la población pediátrica. Los estudios realizados en animales mostraron un mayor riesgo de intususcepción, aunque se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos (ver “Datos preclínicos sobre seguridad”).

##### ***Insuficiencia renal***

No se requiere un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No se requiere modificar la dosis inicial en pacientes con insuficiencia renal severa (tasa de filtración glomerular estimada [TFGe] < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>); el ajuste de la dosis debe realizarse con precaución en estos pacientes. No se dispone de experiencia en relación al tratamiento con Selexipag en pacientes sometidos a diálisis, por lo que no se debe administrar Selexipag a estos pacientes.

##### ***Insuficiencia hepática***

No se debe administrar Selexipag en pacientes con insuficiencia hepática severa (clase C de Child-Pugh, ver “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES”). En pacientes con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh), la dosis inicial de Selexipag debe ser de 0,2 mg una vez al día, y se debe aumentar con intervalos semanales mediante incrementos de 0,2 mg administrados una vez al día hasta alcanzar una dosis que el paciente tolere bien. No se requiere un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh).

#### **Modo de administración**

Los comprimidos se deben administrar por vía oral. Para mejorar la tolerancia se recomienda tomar **Pulmoxi** junto con las comidas. Al inicio de cada fase de aumento progresivo de la dosis, se deberá tomar la primera dosis aumentada por la noche.

**Pulmoxi 0,2:** los comprimidos recubiertos no se deben partir, triturar ni masticar. Estos se deben tragar enteros con agua.

**Pulmoxi 0,8:** los comprimidos recubiertos se pueden partir. No se pueden triturar ni masticar. Estos se deben tragar con agua.

Se debe indicar a los pacientes con mala visión o invidentes que soliciten ayuda de otra persona para tomar **Pulmoxi** durante el periodo de ajuste de la dosis.

## **CONTRAINDICACIONES**

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

## **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

### **Hipotensión**

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

### **Hipertiroidismo**

Se han observado casos de hipertiroidismo durante el tratamiento con Selexipag. Se recomienda controlar la función tiroidea ante la presencia de síntomas o signos de hipertiroidismo.

### **Enfermedad pulmonar veno-oclusiva**

Se han notificado casos de edema pulmonar asociado al tratamiento con vasodilatadores (principalmente con las prostaciclina) en pacientes con enfermedad pulmonar veno-oclusiva. Por consiguiente, si aparecieran signos de edema pulmonar durante el tratamiento con Selexipag en pacientes con HAP, deberá valorarse una posible enfermedad pulmonar veno-oclusiva. En caso de confirmarla, se deberá suspender el tratamiento con Selexipag.

### **Inhibidores moderados de CYP2C8**

La administración concomitante de Selexipag con inhibidores moderados de CYP2C8 (por ejemplo, clopidogrel, deferasirox, teriflunomida) puede aumentar la exposición a Selexipag y a su principal metabolito activo. Se debe considerar un ajuste de la dosis de Selexipag cuando se administra junto con un inhibidor moderado de CYP2C8 (ver “POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN”).

### **Edad avanzada**

Se dispone de escasa experiencia clínica sobre el tratamiento con Selexipag en pacientes mayores de 75 años; por lo tanto, Selexipag debe administrarse con precaución en esta población (ver “POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN”).

### **Insuficiencia hepática**

No se dispone de experiencia clínica en relación al tratamiento con Selexipag en pacientes con insuficiencia hepática severa (clase C de Child-Pugh); por lo tanto, no debe administrarse Selexipag en estos pacientes. La exposición a Selexipag y su metabolito activo resulta aumentada en los pacientes con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh). En los pacientes con insuficiencia hepática moderada, se debe administrar Selexipag una vez al día (ver “POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN”).

### **Insuficiencia renal**

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

### **Mujeres en edad fértil**

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Selexipag.

### **Interacciones medicamentosas**

#### ***Efecto de otros medicamentos sobre Selexipag***

Selexipag se hidroliza para dar lugar a su metabolito activo mediante carboxilesterasas (ver “CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES - Farmacocinética”). Tanto Selexipag como su metabolito activo están sujetos al metabolismo oxidativo llevado a cabo principalmente por CYP2C8 y en menor medida por CYP3A4. La glucuronidación del metabolito activo es catalizada por UGT1A3 y UGT2B7. Selexipag y su metabolito activo son sustratos de OATP1B1 y OATP1B3. Selexipag es un sustrato débil de la bomba de extrusión glicoproteína- P (gp-P). El metabolito activo es un sustrato débil de la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP). La farmacocinética de Selexipag y su metabolito activo no se ve afectada por la warfarina.

#### ***Inhibidores de CYP2C8***

En presencia de gemfibrozil 600 mg, un inhibidor potente de CYP2C8, administrado dos veces al día, la exposición a Selexipag aumenta aproximadamente 2 veces, mientras que la exposición al metabolito activo, el mayor contribuyente de la eficacia, aumenta aproximadamente 11 veces. La administración concomitante de Selexipag con inhibidores potentes de CYP2C8 (por ejemplo, gemfibrozil) está contraindicada (ver “CONTRAINDICACIONES”).

La administración conjunta de Selexipag y clopidogrel (dosis de carga de 300 mg o dosis de mantenimiento de 75 mg una vez al día), un inhibidor moderado de CYP2C8, no produjo ningún efecto relevante sobre la exposición al Selexipag pero aumentó la exposición al metabolito activo aproximadamente 2,2 y 2,7 veces después de la dosis de carga y la dosis de mantenimiento, respectivamente. La frecuencia de administración de Selexipag debe reducirse a una vez al día cuando se administre de modo conjunto con inhibidores moderados de CYP2C8 (como clopidogrel, deferasirox, teriflunomida). La frecuencia de administración de Selexipag debe volver a ser dos veces al día, una vez que se finalice la administración conjunta con un inhibidor moderado de CYP2C8 (ver “POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN”).

#### ***Inductores de CYP2C8***

En presencia de rifampicina 600 mg, un inductor de CYP2C8 (y enzimas UGT), administrado una vez al día, la exposición a Selexipag no se modifica, mientras que la exposición al metabolito activo se reduce a la mitad. Se debe considerar un ajuste de la dosis de Selexipag cuando se administra con inductores de CYP2C8 (por ejemplo, rifampicina, carbamazepina, fenitoína).

#### ***Inhibidores de UGT1A3 y UGT2B7***

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

#### *Inhibidores e inductores de CYP3A4*

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

#### *Tratamientos específicos de la HAP*

En pacientes con HAP, el tratamiento con Selexipag en combinación con un antagonista del receptor de la endotelina y/o un inhibidor de la fosfodiesterasa tipo 5 da lugar a una disminución del 30 % en la exposición al metabolito activo.

#### *Inhibidores del transportador (lopinavir / ritonavir)*

En presencia de lopinavir / ritonavir 400 / 100 mg, administrado dos veces al día, un inhibidor potente de OATP (OATP1B1 y OATP1B3) y de gp-P, la exposición a Selexipag aumenta hasta aproximadamente el doble, mientras que la exposición al metabolito activo de Selexipag no se modifica. Teniendo en cuenta que la mayor parte del efecto farmacológico se debe al metabolito activo, este efecto no resulta clínicamente relevante.

#### **Efecto de Selexipag sobre otros medicamentos**

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

#### *Anticoagulantes o inhibidores de la agregación plaquetaria*

Selexipag es un inhibidor de la agregación plaquetaria in vitro. En pacientes con HAP, no se detecta un aumento del riesgo de hemorragia con Selexipag incluyendo los casos en que Selexipag se administra junto con anticoagulantes (como la heparina o anticoagulantes de tipo cumarina) o inhibidores de la agregación plaquetaria. En sujetos sanos, Selexipag (0,4 mg dos veces al día) no altera la exposición a S-warfarina (sustrato de CYP2C9) o R-warfarina (sustrato de CYP3A4) tras la administración de una única dosis de 20 mg de warfarina. Selexipag no altera el efecto farmacodinámico de la warfarina sobre el índice internacional normalizado (RIN).

#### *Midazolam*

En estado estacionario tras alcanzar la dosis máxima de 1,6 mg de Selexipag dos veces al día, no se observan cambios clínicamente relevantes sobre la exposición a midazolam, sustrato sensible de CYP3A4 en el intestino y el hígado, o a su metabolito, 1-hidroximidazolam. La administración concomitante de Selexipag con sustratos del CYP3A4 no requiere ajuste de dosis.

#### *Anticonceptivos hormonales*

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

#### **Datos preclínicos sobre seguridad**

En estudios de toxicidad inducida por la administración de dosis repetidas realizados en roedores, la importante disminución de la tensión arterial como resultado de una farmacología exagerada provocó signos clínicos transitorios, disminución en la ingesta alimentaria y ganancia de peso.

Tras el tratamiento con Selexipag en perros adultos y jóvenes, se identificaron los intestinos y huesos / médula ósea como los principales órganos diana. Se observó en perros jóvenes un retraso en el cierre de la placa de crecimiento epifisaria femoral o tibial. No se ha establecido una dosis en el que no se observen efectos secundarios. En perros jóvenes, se observó esporádicamente una intususcepción debida a efectos asociados a la prostaciclina en la motilidad intestinal. Los márgenes de seguridad adaptados a la potencia del receptor IP para el metabolito activo fueron el doble (basándose en la exposición total) respecto a la exposición terapéutica en humanos. Este hallazgo no se produjo en los estudios de toxicidad realizados en ratones o ratas. Debido a la tendencia específica de especie de los perros a desarrollar una intususcepción, este hallazgo no se considera relevante para los humanos adultos.

El aumento en la osificación del hueso y los cambios asociados en la médula ósea observados en los estudios realizados en perros se consideran debidos a la activación de los receptores EP4 en perros. Dado que los receptores EP4 humanos no son activados por Selexipag o su metabolito activo, este efecto es específico de especie y, por lo tanto, no resulta relevante en humanos.

Selexipag y su metabolito activo no son genotóxicos considerando la totalidad de los datos obtenidos en los estudios sobre genotoxicidad realizados. En estudios de carcinogenicidad de 2 años de duración, Selexipag provocó un aumento en la incidencia de adenomas tiroideos en ratones y de adenomas de células de Leydig en ratas. Los mecanismos son específicos de los roedores. Se observó tortuosidad en las arteriolas retinianas tras 2 años de tratamiento, únicamente en ratas. A nivel de mecanismo, el efecto se considera inducido por una vasodilatación crónica y posteriores cambios en la hemodinamia ocular. Únicamente se observaron otras alteraciones histopatológicas de Selexipag con exposiciones consideradas superiores a la máxima humana, lo que indica poca relevancia en el uso en humanos.

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

Selexipag no resultó teratogénico en ratas y conejos (márgenes de exposición por encima de la exposición terapéutica 13 veces superior para Selexipag y 43 veces para el metabolito activo, basándose en la exposición total). Los márgenes de seguridad para los efectos potenciales sobre la reproducción relacionados con el receptor IP fueron de 20 para la fertilidad y 5 y 1 (en base a la no exposición) para el desarrollo embrio - fetal en ratas y conejos cuando se adaptaron las diferencias en la potencia del receptor. En el estudio sobre desarrollo pre y post-natal realizado en ratas, Selexipag no provocó ningún efecto sobre la función reproductiva materna y fetal.

#### **Uso en poblaciones especiales**

##### ***Fertilidad, embarazo y lactancia***

###### ***Fertilidad***

No se dispone de datos clínicos. En estudios realizados en ratas, Selexipag a altas dosis provocó alteraciones transitorias en los ciclos estrales que no afectaron a la fertilidad (ver "Datos preclínicos sobre seguridad"). Se desconoce la relevancia en humanos.

###### ***Embarazo***

No se dispone de datos sobre el tratamiento con Selexipag en mujeres embarazadas. Los estudios llevados a cabo en animales no indican ningún efecto perjudicial directo o indirecto en relación a la toxicidad en la reproducción. Selexipag y su metabolito principal presentaron

una potencia in vitro para el receptor de prostaciclina (IP) entre 20 y 80 veces inferior en especies animales en un modelo de toxicidad en la reproducción comparada con humanos. Por lo tanto, los márgenes de seguridad para los posibles efectos asociados al receptor IP sobre la reproducción son menores a los efectos no asociados al IP (ver “Datos preclínicos sobre seguridad”).

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Selexipag. No se recomienda el uso de Selexipag durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos.

#### *Lactancia*

Se desconoce si Selexipag o sus metabolitos se excretan en la leche materna. En ratas, Selexipag o sus metabolitos se excretan en la leche (ver “Datos preclínicos sobre seguridad”). No puede excluirse un riesgo para el lactante, por lo cual Selexipag no debe utilizarse durante la lactancia.

#### **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

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

#### **Pacientes con intolerancia a la lactosa**

Por contener lactosa no debe ser administrado a los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa.

### **REACCIONES ADVERSAS**

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

En la tabla siguiente se muestran las reacciones adversas asociadas a Selexipag clasificadas por órganos y sistemas de MedDRA, por orden de frecuencia, las más frecuentes primero. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10000$  a  $< 1/1000$ ), muy raras ( $< 1/10000$ ), frecuencia no conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles). En cada agrupación de frecuencia se presentan los efectos adversos en orden de gravedad decreciente.

<b>Sistema de clasificación de órganos</b>	<b>Muy frecuentes</b>	<b>Frecuentes</b>	<b>Poco frecuentes</b>
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Anemia Disminución de la hemoglobina	
Trastornos endócrinos		Hipertiroidismo Disminución de la tirotrófina (TSH) (ver “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES”)	

Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Disminución del apetito Pérdida de peso	
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea*		
Trastornos cardíacos			Taquicardia sinusal (ver “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES”)
Trastornos vasculares	Rubefacción*	Hipotensión (ver “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES”)	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Nasofaringitis (de origen no infeccioso)	Congestión nasal	
Trastornos gastrointestinales	Diarrea* Vómitos* Náuseas*	Dolor abdominal	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción Urticaria Eritema	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor mandibular* Mialgia* Artralgia* Dolor en las extremidades*		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Dolor	

\* Ver “Descripción de reacciones adversas seleccionadas”.

### **Descripción de reacciones adversas seleccionadas**

#### ***Efectos farmacológicos relacionados con el ajuste de la dosis y el tratamiento de mantenimiento***

Las reacciones adversas relacionadas con el mecanismo de acción de Selexipag se han observado con frecuencia, en particular durante la fase de ajuste individualizado de la dosis, destacándose: cefalea, diarrea, náuseas, dolor mandibular, mialgia, dolor en las extremidades, vómitos, rubefacción y artralgia.

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

#### ***Disminución de la hemoglobina***

En pacientes con HAP, la media de los cambios absolutos en la hemoglobina durante el tratamiento con Selexipag en comparación con los niveles iniciales osciló entre -0,34 y -0,02

g/dl en el grupo tratado con Selexipag frente a entre -0,05 y 0,25 g/dl en el grupo de placebo. Se observó una disminución en la concentración de hemoglobina respecto al nivel inicial hasta niveles inferiores a 10 g/dl en el 8,6 % de los pacientes tratados con Selexipag y en el 5 % de los pacientes tratados con placebo

#### ***Función tiroidea***

En pacientes con HAP, se observó hipertiroidismo en el 1,6 % de los pacientes tratados con Selexipag, frente a ningún caso en el grupo placebo (ver “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES”). Se observó una reducción (hasta - 0,3 MU/l respecto a la media inicial de 2,5 MU/l) en la media para la tirotrófina (TSH) en la mayoría de las visitas realizadas en los pacientes tratados con Selexipag. En el grupo placebo se observó un cambio mínimo en los valores medios. No se observaron cambios en los niveles de triyodotironina (T3) o tiroxina (T4).

#### ***Aumento de la frecuencia cardíaca***

En pacientes con HAP, se observó un aumento transitorio en la frecuencia cardíaca media de 3-4 lpm a las 2-4 horas tras la administración de una dosis. La evaluación mediante electrocardiograma mostró la presencia de taquicardia sinusal en el 11,3 % de los pacientes tratados con Selexipag frente al 8,8 % en el grupo placebo (ver “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES”).

### **SOBREDOSIFICACIÓN**

Se han notificado casos aislados de sobredosis por encima de 3,2 mg. La única consecuencia notificada fue náusea leve y transitoria. En caso de sobredosis deben adoptarse las medidas de apoyo necesarias. Es poco probable que la diálisis resulte efectiva, ya que Selexipag y su metabolito activo se encuentran mayoritariamente unidos a proteínas.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con un Centro de Toxicología, en especial:

- *Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Tel.: (011) 4962-6666/2247,*
- *Hospital Pedro de Elizalde (ex Casa Cuna), Tel.: (011) 4300-2115,*
- *Hospital Nacional Prof. Dr. Alejandro Posadas, Tel.: (011) 4654-6648 / 4658-7777.*

### **PRESENTACIONES**

**Pulmoxi 0,2:** Envases conteniendo 30, 60, 90, 500 y 1000 Comprimidos Recubiertos color amarillo claro, siendo las dos últimas presentaciones para Uso Hospitalario.

**Pulmoxi 0,8:** Envases conteniendo 30, 60, 90, 500 y 1000 Comprimidos Recubiertos ranurados color verde, siendo las dos últimas presentaciones para Uso Hospitalario.

**Conservar el producto a temperatura ambiente no mayor de 25 °C. Mantener en su envase original.**

**AL IGUAL QUE TODO MEDICAMENTO, PULMOXI DEBE SER MANTENIDO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

Esta especialidad medicinal se encuentra incluida dentro de un Plan de Gestión de Riesgo.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

Para información adicional del producto comunicarse con Laboratorios Bagó - Información de Productos, Dirección Médica: [infoproducto@bago.com.ar](mailto:infoproducto@bago.com.ar) - 011-4344-2216.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y Desarrollo Social de la Nación. Certificado Nro.: 34.555

Prospecto autorizado por A.N.M.A.T. Disp. Nro.:

Ante cualquier inconveniente con el producto, puede llenar la ficha en la Página Web de A.N.M.A.T.: <http://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia> o llamar a A.N.M.A.T. Responde 0800-333-1234.



*Ética al servicio de la salud*

**LABORATORIOS BAGÓ S.A.**

Administración: Bernardo de Irigoyen Nro. 248 (C1072AAF) Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Tel.: (011) 4344-2000/19.

Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.

Calle 4 Nro. 1429 (B1904CIA) La Plata. Pcia. de Buenos Aires. Tel.: (0221) 425-9550/54.

