KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

SELEGRİ ® 400 mcg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:
Her bir film kaplı tablet 400 mcg seleksipag içermektedir.

Yardımcı maddeler:
Laktoz monohidrat (sığır sütü kaynaklı) 78,18 mg
Sodyum stearil fumarat 0,7 mg
Propilen glikol (E1520) 0,3125 mg
Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.
Bir tarafında "S2" baskılı diğer tarafı baskısız olan kırmızı renkli yuvarlak, film kaplı tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

SELEGRİ, WHO fonksiyonel sınıfı (FS) II-III olan yetişkin hastalarda pulmoner arteriyel hipertansiyonun (PAH, WHO Grup 1) uzun süreli tedavisinde endotelin reseptör antagonisti (ERA) ve/veya fosfodiesteraz tip 5 (PDE-5) inhibitörü ile tedavinin yetersiz olduğu hastalarda kombinasyon tedavisi şeklinde veya bu tedavileri kullanamayan hastalarda monoterapi olarak endikedir.

Etkililiğin gösterildiği uzun süreli PAH çalışmasına ağırlıklı olarak idiyopatik ve kalıtsal PAH, bağ doku hastalıkları ile ilişkili PAH ve düzeltilmiş basit konjenital kalp hastalığı ile ilişkili PAH hastaları dahil edilmiştir (bkz. Bölüm 5.1).

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Tedavi yalnızca PAH tedavisinde deneyimli bir doktor tarafından başlatılmalı ve izlenmelidir.

Pozoloji:

Kişiselleştirilmiş doz titrasyonu
Her hasta, günde iki defa verilen 200 mcg ile günde iki defa verilen 1600 mcg'ye (kişiselleştirilmiş idame dozu) kadar değişebilen doz aralığında, kişisel olarak tolere edilen en yüksek doza kadar titre edilmelidir.

Önerilen başlangıç dozu, yaklaşık 12 saat aralıkla günde iki defa verilen 200 mcg'dir. Sabah ve akşam dozu, genellikle haftada bir kez olmak üzere, 200 mcg'lik artışlarla yükseltilir.

Tedavinin başında ve her yukarı titrasyonda ilk dozun gece alınması önerilir. Doz titrasyonu sırasında, SELEGRİ'nin etki mekanizmasını yansıtan bazı advers reaksiyonlar (baş ağrısı, ishal, mide bulantısı, kusma, çene ağrısı, miyalji, kol ve bacaklarda ağrı, artralji ve ateş basması gibi) meydana gelebilir. Bu reaksiyonlar genellikle geçicidir veya semptomatik tedaviyle kontrol altına alınabilir (bkz. Bölüm 4.8). Ancak, hasta tolere edilemez bir doza erişirse, doz bir önceki doz düzeyine indirilmelidir.

Yukarı titrasyonun, SELEGRİ'nin etki mekanizmasını yansıtan advers reaksiyonlar dışındaki nedenlerle sınırlandırıldığı hastalarda, günde iki defa maksimum 1600 mcg dozu geçmemek kaydıyla, kişisel olarak tolere edilen en yüksek doza ulaşmak için, ikinci kez yukarı titrasyon denenebilir.

Kişiselleştirilmiş idame dozu
Doz titrasyonu sırasında tolere edilen en yüksek doz ile tedaviye devam edilmelidir. Belli bir dozda yapılan tedavi zamanla daha az tolere edilirse, semptomatik tedavi ve/ veya bir düşük doza doz azaltımı düşünülmelidir.

Tedaviye ara verilmesi veya tedavinin kesilmesi
Bir doz unutulursa mümkün olan en kısa sürede alınmalıdır. Bir sonraki doza 6 saatten daha kısa bir süre kalmışsa unutulan doz alınmamalıdır.

Tedavi 3 gün veya daha uzun süre unutulursa SELEGRİ'ye daha düşük bir dozda başlanılmalı ve ardından doz artırılmalıdır.

PAH hastalarında seleksipag tedavisinin aniden kesilmesiyle ilgili sınırlı deneyim bulunmaktadır. Akut yoksunlukla (rebound) ilgili hiçbir kanıt gözlenmemiştir.

Ancak, SELEGRİ kullanımının sonlandırılmasına karar verildiyse, alternatif bir tedavi başlanırken SELEGRİ yavaş yavaş bırakılmalıdır.

Orta derecede CYP2C8 inhibitörlerle birlikte uygulamada doz ayarlaması
Orta derecede CYP2C8 inhibitörleri (ör. klopidogrel, deferasiroks ve teriflunomid) ile birlikte uygulandığında, SELEGRİ dozu günde bir defa olacak şekilde azaltılmalıdır. Tedavinin belirli bir dozda tolere edilememesi halinde, semptomatik tedavi ve/veya dozun bir alt kademeye düşürülmesi düşünülmelidir. Orta derecede CYP2C8 inhibitörü ile birlikte uygulama sonlandırıldığında, toplam SELEGRİ günlük dozu uygun şekilde artırılmalıdır. Günde iki defa maksimum 1600 mcg doz aşılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

Uygulama şekli:

Oral yoldan kullanılır.

Film kaplı tabletler oral yolla sabah ve akşam alınmalıdır. Tolere edilebilirliği artırmak için SELEGRİ'nin tok alınması ve her yukarı titrasyon fazı başlangıcında ilk artırılan dozun akşam alınması önerilir.

Film kaplı tabletler su ile yutulmalıdır. Tablet kaplaması etkin maddeyi ışıktan koruduğu için tabletler bölünmemeli veya ezilmemelidir.

Görme kusuru olan ve kör olan hastaların titrasyon döneminde SELEGRİ alırken başka bir kişiden yardım alması önerilmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon:
18 yaşından küçük çocuklarda seleksipagın güvenliliği ve etkililiği henüz belirlenmemiştir. Veri yoktur. Pediyatrik popülasyonda seleksipag uygulaması önerilmez. Hayvan çalışmaları intususepsiyon riskinde artışı belirtmektedir; fakat bu bulguların klinik önemi bilinmemektedir (bkz. Bölüm 5.3).

Geriyatrik popülasyon (≥ 65 yaş):
Yaşlı kişilerde herhangi bir doz ayarlamasına gerek yoktur (bkz. Bölüm 5.2). 75 yaş üzeri hastalarda kullanımına ilişkin klinik deneyim sınırlıdır, bu nedenle SELEGRİ bu popülasyonda dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

Böbrek yetmezliği:
Hafif veya orta şiddette böbrek yetmezliği olan hastalarda herhangi bir doz ayarlamasına gerek yoktur. Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda başlangıç dozunda herhangi bir değişikliğe gerek yoktur (tahmin edilen glomerüler filtrasyon hızı [eGFR] < 30 mL/dk./1,73 m^2); bu hastalarda doz titrasyonu dikkatle yapılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

Karaciğer yetmezliği:
SELEGRİ şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda uygulanmamalıdır (Child-Pugh C Sınıfı; bkz. Bölüm 4.4). Orta şiddette karaciğer yetmezliği olan hastalarda (Child-Pugh B Sınıfı) SELEGRİ'nin başlangıç dozu günde bir kez olmak üzere 200 mikrogram olmalı ve seleksipagın etki mekanizmasını yansıtan, tolere edilemeyen veya tıbbi olarak yönetilemeyen advers reaksiyonlar görülene kadar, doz haftalık olarak günde 1 kez verilen 200 mikrogram artışlarla artırılmalıdır. Hafif şiddette karaciğer yetmezliği olan hastalarda (Child-Pugh A Sınıfı) herhangi bir doz ayarlamasına gerek yoktur.

4.3 Kontrendikasyonlar

- Etkin madde veya bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık.
- Şiddetli koroner kalp hastalığı veya stabil olmayan anjina.
- Son 6 ay içinde miyokardiyal enfarktüs.
- Yakın tıbbi gözetim altında olmayan dekompanse kalp yetmezliği.
- Şiddetli aritmiler.
- Son 3 ay içinde geçirilmiş serebrovasküler olay (ör. geçici iskemik atak, felç)
- Klinik olarak belirgin miyokardiyal fonksiyon düzensizlikleriyle seyreden ve pulmoner hipertansiyonla ilişkili olmayan konjenital veya kazanılmış valvüler bozukluklar.
- Güçlü CYP2C8 inhibitörleri ile birlikte kullanımı (ör. gemfibrozil, bkz. Bölüm 4.5).

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Hipotansiyon
SELEGRİ'nin, kan basıncının düşmesiyle sonuçlanabilecek vazodilatör özellikleri vardır. SELEGRİ reçete etmeden önce doktorlar, altta yatan belirli klinik koşullara sahip hastaların vazodilatör etkilerle olumsuz bir şekilde etkilenip etkilenmeyebileceğini dikkatlice değerlendirmelidir. (ör. antihipertansif tedavisi alan veya dinlenme halinde hipotansiyonu,

hipovolemisi, şiddetli sol ventrikül çıkış yolu darlığı veya otonomik disfonksiyonu olan hastalar) (bkz. Bölüm 4.8).

Hipertiroidi
SELEGRİ ile hipertiroidi gözlenmiştir. Hipertiroidi belirti veya semptomlarının bulunması halinde klinik olarak gerekli tiroit fonksiyon testleri önerilmektedir (bkz. Bölüm 4.8).

Pulmoner veno-oklüzif hastalık
Vazodilatörlerin (ağırlıklı olarak prostasiklinler) pulmoner veno-oklüzif hastalığı olan hastalarda kullanılması durumunda pulmoner ödem vakaları bildirilmiştir. Sonuç olarak, PAH hastalarına SELEGRİ uygulanırken pulmoner ödem belirtileri meydana gelirse pulmoner veno-oklüzif hastalık olasılığı düşünülmelidir. Doğrulandığı durumda, tedavi kesilir.

Yaşlılar (≥ 65 yaş)
75 yaş üzeri hastalarda seleksipag ile ilgili klinik deneyim sınırlıdır, bu nedenle SELEGRİ bu popülasyonda dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2).

Karaciğer yetmezliği
Şiddetli karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda (Child-Pugh C Sınıfı) seleksipag ile ilgili klinik deneyim yoktur, bu nedenle tedavi bu hastalarda uygulanmamalıdır. Seleksipag ve aktif metabolitine maruz kalma, orta şiddette karaciğer yetmezliği olan deneklerde artmaktadır (Child-Pugh B Sınıfı; bkz. Bölüm 5.2). Orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda toplam günlük SELEGRİ dozu azaltılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2).

Böbrek yetmezliği
Şiddetli böbrek yetmezliği bulunan hastalarda (eGFR < 30 mL/dk./1,73 m^2) doz titrasyonu sırasında dikkat edilmelidir. Diyaliz uygulanan hastalarda seleksipag ile ilgili klinik deneyim yoktur (bkz. Bölüm 5.2), dolayısıyla SELEGRİ bu hastalarda kullanılmamalıdır.

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar
Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar seleksipag alırken etkili doğum kontrolü uygulamalıdır (bkz. Bölüm 4.6).

SELEGRİ laktoz içermektedir. Nadir kalıtımsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Bu ilaç her bir film kaplı tablet başına 1 mmol sodyum (23 mg)'dan daha az sodyum içerir yani aslında "sodyum içermez".

Bu ilaç her film kaplı tablet başına 0,3125 mg propilen glikol içerir.

4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri

<u>Diğer tıbbi ürünlerin seleksipag üzerindeki etkileri</u>

Seleksipag karboksilesterazlar ile aktif metabolitine hidrolize olur (bkz. Bölüm 5.2). Seleksipag ve aktif metabolitinin her ikisi de ağırlıklı olarak CYP2C8 ve daha az oranda CYP3A4 ile oksidatif metabolizmaya maruz kalır. Aktif metabolitin glukuronidasyonu UGT1A3 ve UGT2B7 ile katalize edilir. Seleksipag ve aktif metaboliti, OATP1B1 ve OATP1B3'ün substratlarıdır. Seleksipag P-gp eflüks pompasının zayıf bir substratıdır. Aktif metaboliti, meme kanseri direnç proteininin (BCRP) zayıf bir substratıdır.

Varfarin, seleksipag ve aktif metabolitinin farmakokinetiğini etkilememektedir.

CYP2C8 inhibitörleri
Güçlü bir CYP2C8 inhibitörü olan gemfibrozilin günde iki kere 600 mg dozunda uygulanması sırasında seleksipaga maruziyet yaklaşık 2 kat artarken, etkililiğe büyük katkı sağlayan aktif metabolitin maruziyeti yaklaşık 11 kat artmıştır (bkz. Bölüm 4.3). SELEGRİ'nin güçlü CYP2C8 inhibitörleri ile (ör. gemfibrozil) birlikte verilmesi kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

Seleksipagın, orta derecede bir CYP2C8 inhibitörü olan klopidogrel ile birlikte (300 mg yükleme dozu veya günde bir kez 75 mg idame dozu) uygulanması, seleksipag maruziyetine hiçbir anlamlı etki yapmamış, ancak yükleme dozundan ve idame dozundan sonra aktif metabolite olan maruziyeti sırasıyla yaklaşık 2,2 kat ve 2,7 kat artırmıştır. Orta derecede CYP2C8 inhibitörleri (ör. klopidogrel, deferasiroks ve teriflunomid) ile birlikte uygulandığında, SELEGRİ dozu günde bir defa olacak şekilde azaltılmalıdır. Orta derecede CYP2C8 inhibitörü ile birlikte uygulama sonlandırıldığında, toplam SELEGRİ günlük dozu uygun şekilde artırılmalıdır. Günde iki defa maksimum 1600 mcg doz aşılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.2).

CYP2C8 indükleyicileri
CYP2C8'in (ve UGT enzimlerinin) bir indükleyicisi olan rifampisinin günde bir kez 600 mg dozunda uygulanması sırasında seleksipaga maruziyet değişmemiştir ancak aktif metabolitine maruziyet yarı yarıya azalmıştır. CYP2C8 indükleyicileri (ör. rifampisin, karbamazepin, fenitoin) ile birlikte verilmesi durumunda seleksipagın dozunun ayarlanması gerekebilir.

UGT1A3, ve UGT2B7 inhibitörleri
Güçlü UGT1A3 ve UGT2B7 inhibitörlerinin (valproik asit, probenesit ve flukonazol), seleksipag ve aktif metabolitine maruziyeti üzerindeki etkisi çalışılmamıştır. Bu tıbbi ürünler SELEGRİ ile birlikte uygulanırken dikkatli olunmalıdır. Bu UGT1A3 ve UGT2B7'nin güçlü inhibitörleri ile potansiyel farmakokinetik etkileşim dışlanamaz.

CYP3A4 inhibitörleri ve indükleyicileri
Güçlü bir CYP3A4 inhibitörü olan lopinavirin/ritonavirin günde iki kere 400 mg/100 mg dozunda uygulanması sırasında seleksipaga maruziyet yaklaşık 2 kat artarken seleksipag aktif metabolit maruziyeti değişmemiştir. Aktif metabolitin 37 kat yüksek potensi dikkate alındığında bu etki klinik olarak anlamlı değildir. Güçlü CYP3A4 inhibitörü aktif metabolitin farmakokinetiğini etkilemediğinden, aktif metabolitin eliminasyonunda CYP3A4 yolağının önemli olmadığını göstererek, CYP3A4 indükleyicilerinin aktif metabolitin farmakokinetiği üzerinde etkili olmaması beklenmektedir.

PAH spesifik tedaviler
Faz 3 plasebo kontrollü çalışmada PAH hastalarında, hem ERA hem de PDE-5 inhibitörü ile birlikte seleksipag kullanımı, aktif metabolite %30 daha düşük bir maruziyetle sonuçlanmıştır.

Taşıyıcı inhibitörler (lopinavir/ritonavir)
Güçlü bir OATP (OATP1B1 ve OATP1B3) ve P-gp inhibitörü olan lopinavirin/ritonavirin günde iki kere 400 mg/100 mg dozunda uygulanması sırasında seleksipaga maruziyet yaklaşık 2 kat artarken seleksipag aktif metabolitine maruziyet değişmemiştir. Farmakolojik etkinin çoğunluğunun aktif metabolit tarafından yönlendirildiği dikkate alındığında bu etki klinik olarak önemli değildir.

<u>Seleksipagın diğer tıbbi ürünler üzerindeki etkileri</u>

Seleksipag ve aktif metaboliti, klinik olarak önerilen dozlardaki konsantrasyonlarda sitokrom

P450 enzimlerini ve taşıyıcı proteinleri inhibe etmez ya da indüklemez.

Antikoagülanlar veya trombosit agregasyon inhibitörleri
Seleksipag, *in vitro* trombosit agregasyon inhibitörüdür. PAH hastalarıyla yapılan Faz 3 plasebo kontrollü çalışmada, plaseboya kıyasla, seleksipagın antikoagülanlarla (heparin, koumarin-tipi antikoagülanlar) veya trombosit agregasyonu inhibitörleriyle birlikte uygulanması dahil seleksipag ile kanama riskinde hiçbir artış gözlenmemiştir. Sağlıklı gönüllülerle yapılan bir çalışmada, seleksipag (günde iki kere 400 mikrogram) 20 mg'lık tek varfarin dozundan sonra S-varfarin (CYP2C9 substratı) veya R-varfarine (CYP3A4 substratı) maruziyeti değiştirmemiştir. Seleksipag varfarinin uluslararası normalleştirilmiş oran (INR) üzerindeki farmakodinamik etkisini etkilememiştir.

Midazolam
Günde iki kez 1600 µg seleksipaga titrasyon yapıldıktan sonraki kararlı durumda, midazolam, duyarlı bir bağırsak ve karaciğer substratı CYP3A4 veya midazolamın metaboliti olan 1 hidroksimidazolam maruziyetinde klinik açıdan önemli herhangi bir değişiklik gözlenmemiştir. Seleksipagın CYP3A4 substratlar ile birlikte verilmesi durumunda doz ayarlamaya gerek yoktur.

Hormonal kontraseptifler
Hormonal kontraseptiflerle özel bir ilaç-ilaç etkileşimi çalışması yapılmamıştır. Seleksipag CYP3A4 substratları midazolam ve R-varfarin veya CYP2C9 substratı S-varfarine maruziyeti etkilemediğinden hormonal kontraseptiflerin etkililiğinin azalması beklenmemektedir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler
Veri mevcut değildir.

Pediyatrik popülasyon
Veri mevcut değildir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
Güvenilir bir doğum kontrol yöntemi kullanmayan çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda önerilmemektedir.

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar seleksipag alırken etkili doğum kontrolü uygulamalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

Gebelik dönemi
Seleksipag için, gebeliklerde maruz kalmaya ilişkin klinik veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik/ embriyonal/ fetal gelişim/ doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir (bkz. Bölüm 5.3).

Seleksipag ve ana metaboliti, üreme toksisite testinde kullanılan hayvan türleri için, insanlarla karşılaştırıldığında *in vitro* 20 ila 80 kat daha düşük prostasiklin (IP) reseptör potensi

göstermiştir. Bu nedenle, üreme üzerindeki potansiyel IP reseptör aracılı etkilerin güvenlilik sınırı, IP ilişkili olmayan etkilere göre daha düşüktür (bkz Bölüm 5.3).

Gebelerde kullanımı önerilmemektedir.

Laktasyon dönemi
Seleksipag veya metabolitlerinin anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Sıçanlarda seleksipag veya metabolitleri süte geçmektedir (bkz. Bölüm 5.3). Emzirilen çocuklara yönelik risk göz ardı edilemez. SELEGRİ laktasyon döneminde kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite
Herhangi bir klinik veri mevcut değildir. Sıçan çalışmalarında yüksek dozda seleksipag östrus döngüsünde fertiliteyi etkilemeyen geçici bozukluklara neden olmuştur (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlarda etkisi bilinmemektedir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

SELEGRİ'nin otomobil ve makine kullanımı üzerinde etkisi azdır. Hastanın araç ve makine kullanma becerisi değerlendirilirken, hastanın klinik durumu ve seleksipagın advers reaksiyon profili (baş ağrısı veya hipotansiyon gibi, bkz. Bölüm 4.8) göz önünde bulundurulmalıdır.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profili özeti

En yaygın rapor edilen advers reaksiyonlar baş ağrısı, ishal, mide bulantısı, kusma, çene ağrısı, miyalji, kol ve bacaklarda ağrı, artralji ve yüzde kızarmadır. Bu reaksiyonlar yüksek doza titrasyon fazı sırasında daha sık görülür. Bu reaksiyonların büyük kısmı hafif ile orta şiddettedir.

Seleksipagın güvenliliği, semptomatik PAH'ı olan 1.156 hastanın kaydolduğu uzun süreli, Faz 3 plasebo kontrollü bir çalışmada değerlendirilmiştir. Seleksipag alan hastalarda ortalama tedavi süresi 76,4 hafta iken (medyan 70,7 hafta) plasebo alan hastalarda bu süre 71,2 haftadır (medyan 63,7 hafta). Seleksipaga maruziyet 4,2 yıla kadar çıkmaktadır.

Advers reaksiyonların tablo halinde listesi

Pivot klinik çalışmada ve pazarlama sonrası gözlemlerde elde edilen advers reaksiyonlar aşağıdaki tabloda verilmektedir İstenmeyen olaylar aşağıda sistem organ sınıfına göre listelenmiştir ve azalan ciddiyet sırasında sunulmaktadır. Sıklıklar, çok yaygın (≥ 1/10), yaygın (≥ 1/100 ila < 1/10), yaygın olmayan (≥ 1/1.000 ila <1/100), seyrek (≥ 1/10.000 ila <1/1.000), çok seyrek (<1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor) şeklinde sıralanmıştır.

Sistem organ sınıfı	Çok yaygın	Yaygın	Yaygın değil
Kan ve lenf sistemi hastalıkları		Anemi* Hemoglobin azalması*	
Endokrin hastalıkları		Hipertiroidizm* TSH azalması	
Metabolizma ve beslenme hastalıkları		İştah azalması Kilo kaybı	
Sinir sistemi hastalıkları	Baş ağrısı*		
Kardiyak hastalıkları			Sinüs taşikardisi*
Vasküler hastalıkları	Yüzde kızarma*	Hipotansiyon*	
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları	Nazofarenjit (enfektif kaynaklı olmayan)	Nazal konjesyon	
Gastrointestinal hastalıkları	İshal* Kusma* Mide bulantısı*	Abdominal ağrı Dispepsi*	
Deri ve deri altı doku hastalıkları		Döküntü Ürtiker Eritem Anjiyoödem	
Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları	Çene ağrısı* Miyalji* Artralji* Kol ve bacaklarda ağrı*		
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları		Ağrı	

* Bkz. Seçili advers reaksiyonların açıklaması bölümü
* Pazarlama sonrası deneyimlerde, tedavi süresi 30 günü aşabilen anjiyoödem vakaları rapor edilmiştir.

Seçili advers reaksiyonların açıklaması

Titrasyon ve idame tedavisiyle ilişkili farmakolojik etkiler
Seleksipagın etki mekanizmasıyla ilişkili advers reaksiyonlar, özellikle kişiselleştirilmiş doz titrasyonu sırasında olmak üzere sık sık gözlenmektedir ve aşağıda tablo halinde verilmektedir:

Prostasiklin benzeri ilişkili advers reaksiyonlar	Titrasyon		İdame	
	Seleksipag	Plasebo	Seleksipag	Plasebo
Baş ağrısı	%64	%28	%40	%20
İshal	%36	%12	%30	%13
Mide bulantısı	%29	%13	%20	%10
Çene ağrısı	%26	%4	%21	%4
Miyalji	%15	%5	%9	%3
Kol ve bacaklarda ağrı	%14	%5	%13	%6
Kusma	%14	%4	%8	%6
Yüzde kızarma	%11	%4	%10	%3
Artralji	%7	%5	%9	%5

Bu etkiler genellikle geçicidir veya semptomatik tedaviyle yönetilebilirler. Seleksipag alan hastaların %7,5'i, bu advers reaksiyonlar nedeniyle tedaviyi kesmiştir. Ciddi advers reaksiyonların oranı seleksipag grubunda %2,3 iken plasebo grubunda %0,5'dir. Klinik uygulamada, gastro-intestinal olayların antidiyareik, antiemetik ve mide bulantısı giderici tıbbi ürünlere ve/veya fonksiyonel gastro-intestinal bozukluklara yönelik tıbbi ürünlere cevap verdiği gözlenmiştir. Ağrı ilişkili olaylar sıklıkla analjeziklerle (parasetamol gibi) tedavi edilmiştir.

Hemoglobin azalması
PAH hastalarıyla yapılan bir Faz 3 plasebo kontrollü çalışmada, hemoglobindeki başlangıca göre ortalama mutlak değişim seleksipag grubunda -0,34 ─ -0,02 g/dL ve plasebo grubunda -0,05 – 0,25 g/dL'dir. Seleksipag ile tedavi edilen hastaların %8,6'sında ve plasebo ile tedavi edilen hastaların %5'inde hemoglobin konsantrasyonunda başlangıç düzeyine göre 10 g/dL'nin altına düşüş bildirilmiştir.

Yeni PAH tanısı konan hastalarda yapılan plasebo kontrollü bir Faz 3 çalışmasında, düzenli vizitlerde başlangıca göre hemoglobinde meydana gelen ortalama mutlak değişimler, ikili tedavi grubunda (plasebo, masitentan ve tadalafil) -1,61 ila -1,28 g/dL'ye kıyasla üçlü tedavi grubunda (seleksipag, masitentan, tadalafil) -1,77 ila -1,26 g/dL arasında değişmiştir. Üçlü tedavi grubundaki hastaların %19'unda ve ikili tedavi grubundaki hastaların %14,5'inde hemoglobin konsantrasyonunda başlangıca göre 10 g/dL'nin altına bir düşüş bildirilmiştir. Anemi, üçlü tedavi grubunda çok yaygın sıklıkta (%13,4); ikili tedavi grubunda ise yaygın sıklıkta (%8,3) bildirilmiştir.

Tiroid fonksiyon testleri
PAH hastalarıyla yapılan bir Faz 3 plasebo kontrollü çalışmada hipertroidizm seleksipag grubunda hastaların %1,6'sında görülmüşken plasebo grubunda hiçbir vaka görülmemiştir (bkz. Bölüm 4.4). Seleksipag grubunda birçok vizitte medyan TSH'de (tiroid uyarıcı hormon) bir azalma (medyan 2,5 MU/L olan başlangıç düzeyinden -0,3 MU/L'ya kadar) gözlenmiştir. Plasebo grubunda medyan değerlerde küçük değişiklikler görülmüştür. Her iki grupta da triiyodotironin veya tiroksinde ortalama değişiklik yoktur.

Kalp atım hızında artış
PAH hastalarıyla yapılan Faz 3 plasebo kontrollü çalışmada doz sonrası 2-4 saatte 3–4 vuru/dk'lık geçici bir ortalama kalp hızı artışı gözlenmiştir. Elektrokardiyogram araştırmaları seleksipag grubunda hastaların %11,3'ünde ve plasebo grubunda hastaların %8,8'inde sinüs taşikardisi olduğunu göstermiştir (bkz. Bölüm 5.1).

Hipotansiyon
PAH hastalarıyla yapılan plasebo kontrollü Faz 3 çalışmada, plasebo grubundaki hastaların %3,8'ine kıyasla seleksipag grubundaki hastaların %5,8'inde hipotansiyon bildirilmiştir. Rutin vizitlerde başlangıca göre sistolik kan basıncında meydana gelen ortalama mutlak değişimler, plasebo grubu için -1,3 ila 0 mmHg'ye kıyasla seleksipag grubunda -2 ila -1,5 mmHg olmuş; diyastolik kan basıncında ise bunlar, plasebo grubu için -1,1 ila 0,3 mmHg'ye kıyasla seleksipag grubunda -1,6 ila -0,1 mmHg arasında bulunmuştur. Plasebo grubundaki hastaların %6,7'sine kıyasla seleksipag grubundaki hastaların %9,7'si için sistolik kan basıncının 90 mmHg'nin altına düştüğü kaydedilmiştir.

Dispepsi
Yeni PAH tanısı konan hastalarda yapılan plasebo kontrollü bir Faz 3 çalışmasında, dispepsi üçlü tedavi (seleksipag, masitentan, tadalafil) alan hastalarda çok yaygın sıklıkta (%16,8);

ikili tedavi (plasebo, masitentan ve tadalafil) alan hastalarda ise yaygın sıklıkta (%8,3) bildirilmiştir.

Uzun süreli güvenlilik
Pivot çalışmada yer alan 1156 hastanın 709'u, açık etiketli uzun dönemli uzatma çalışmasına alınmıştır (GRIPHON çalışmasından seleksipaga devam eden 330 hasta ve GRIPHON çalışmasında plasebo alan ve seleksipaga geçiş yapan 379 hasta). Medyan 30,5 aylık tedavi süresi ve maksimum 103 ay boyunca seleksipag ile tedavi edilen hastaların uzun süreli takibi, yukarıda tanımlanan pivot klinik çalışmada gözlenene benzer bir güvenlilik profili göstermiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta:tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08, faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

3200 mikrograma kadar aşırı doz istisnai vakada bildirilmiştir. Hafif, geçici mide bulantısı tek rapor edilen sonuçtur. Aşırı doz durumunda, gerekirse destekleyici önlemler alınmalıdır. Seleksipag ve aktif metabolitinin yüksek proteine bağlanma derecesi nedeniyle, diyalizin etkili olma olasılığı düşüktür.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antitrombotik ajanlar, Heparin hariç trombosit agregasyon inhibitörleri

ATC kodu: B01AC27

Etki mekanizması

Seleksipag prostasiklinden ve analoglarından farklı bir selektif IP reseptör agonistidir. Seleksipag, kendisinden yaklaşık 37 kat daha potent olan aktif metabolitinin elde edilmesi için karboksilesterazlar tarafından hidrolize edilir. Seleksipag ve aktif metaboliti, diğer prostanoid reseptörlerine (EP_1-EP_4, DP, FP ve TP) kıyasla IP reseptörüne yüksek seçicilik gösteren yüksek afiniteli IP reseptör agonistleridir . EP_1, EP_3, FP ve TP'ye karşı seçicilik önemlidir çünkü bunlar gastrointestinal kanalda ve kan damarlarında iyi tanımlanmış kontraktil reseptörlerdir. EP_2, EP_4 ve DP_1'e karşı seçicilik önemlidir çünkü bu reseptörler immün depresif etkilere aracılık etmektedir.

IP reseptörünün seleksipag ve aktif metaboliti ile stimülasyonu vazodilatör ve aynı zamanda anti-proliferatif ve anti-fibrotik etkilere yol açar. Seleksipag PAH'lı sıçanlarda kardiyak ve pulmoner yeniden şekillenmeyi engeller ve pulmoner ve periferik basınçlarda orantılı azalmalara neden olarak periferik vazodilatasyonun pulmoner farmakodinamik etkililiği yansıttığını gösterir. Seleksipag sıçan modelinde *in vitro* IP reseptör desensitizasyonuna ya da taşiflaksiye neden olmaz.

Farmakodinamik etkiler

Kardiyak elektrofizyolojisi
Sağlıklı gönüllülerle gerçekleştirilen kapsamlı bir QT çalışmasında günde iki defa 800 ve 1600 mikrogram seleksipag tekrarlı dozları kardiyak repolarizasyon (QT_c aralığı) veya iletimi (PR ve QRS aralıkları) üzerinde etki göstermemiştir ve kalp atışında hafif bir hızlandırma etkisi göstermiştir (plaseboya göre düzeltilmiş, başlangıca göre uyarlanmış artış 800 mikrogram seleksipag dozlamasından sonra 1,5 - 3 saatte 6–7 vuru/dk'ya ve 1600 mikrogram seleksipag dozlamasından sonra aynı zaman noktalarında 9–10 vuru/dk'ya erişmiştir).

Koagülasyon faktörleri
Faz 1 ve 2 çalışmalarda von Willebrand faktörünün (vWF) plazma seviyesinde hafif bir azalma gözlenmiştir; vWF değerleri normal aralığın alt sınırının üstünde kalmıştır.

Pulmoner hemodinamikler
Faz 2 çift-kör, plasebo-kontrollü klinik çalışma, eş zamanlı olarak ERA ve / veya PDE-5 inhibitörleri alan PAH WHO FS II–III hastalarında 17 haftalık tedaviden sonra hemodinamik değişkenleri değerlendirmiştir. Seleksipagın bireysel olarak tolere edilebilen bir doza (günde iki defa 200 mikrogramlık artımlarla günde iki kere 800 mikrograma kadar; N = 33) titre edildiği hastalarda, plasebo ile karşılaştırıldığında (N = 10) pulmoner vasküler dirençte ortalama %30,3'lük istatistiksel olarak anlamlı bir azalma (%95 güven aralığı [CI]: -%44,7, -%12,2; p = 0,0045) ve kardiyak indekste (ortalama tedavi etkisi) 0,48 L/dk./m^2'lik bir artış (%95 CI: 0,13, 0,83) elde edilmiştir.

Klinik etkililik ve güvenlilik

PAH hastalarında etkililik
PAH'ın progresyonunda seleksipagın etkisi, 1156 semptomatik (WHO FS I–IV) PAH hastasıyla gerçekleştirilen çok merkezli, uzun süreli (maksimum maruz kalma süresi yaklaşık 4,2 yıl), çift-kör, plasebo-kontrollü, paralel grup, olay yönelimli Faz 3 çalışmasıyla (GRIPHON) gösterilmiştir Hastalar, günde iki defa plasebo (N = 582) ve seleksipag (n = 574) tedavisi için randomize edilmiştir. Doz, kişiselleştirilmiş idame dozunun belirlenmesi için (günde iki defa 200 - 1600 mikrogram) günde iki defa verilen 200 mikrogramlık artımlarla artırılmıştır.

Çalışmanın primer sonlanım noktası, tedavi sonuna kadar ilk mortalite veya morbidite olayına kadar geçen zamandır. Primer sonlanım noktası bileşik bir sonlanım olup, ölüm (tüm nedenlere bağlı); PAH için hastaneye yatış; akciğer transplantasyonu veya balon atriyal septostomi gerektiren PAH'ta progresyon; parenteral prostanoid tedavisi veya kronik oksijen tedavisine başlanması; veya diğer hastalık progresyonu (başlangıçta WHO FS II-III olan hastalarda 6 dakika yürüme mesafesinde (6DYM) başlangıca göre azalma (≥ %15) ve WHO FS'ta kötüleşme; başlangıçta WHO FS III-IV hastalarda 6DYM'de başlangıca göre azalma (≥ %15) ve ilave PAH-spesifik tedavi ihtiyacı) olarak tanımlanmıştır.

Tüm olaylar, tedavi randomizasyonuna körleştirilen, bağımsız bir komite tarafından doğrulanmıştır.

Ortalama yaş 48,1 olup (aralık: 18–80 yaş) gönüllülerin büyük kısmı beyaz ırk (%65) ve kadındır (%79,8). Hastaların %17,9'u ≥ 65 ve %1,1'i ≥75 yaşındadır. Hastaların yaklaşık %1, %46, %53 ve %1'i sırasıyla başlangıçta WHO FS I, II, III ve IV'tedir.

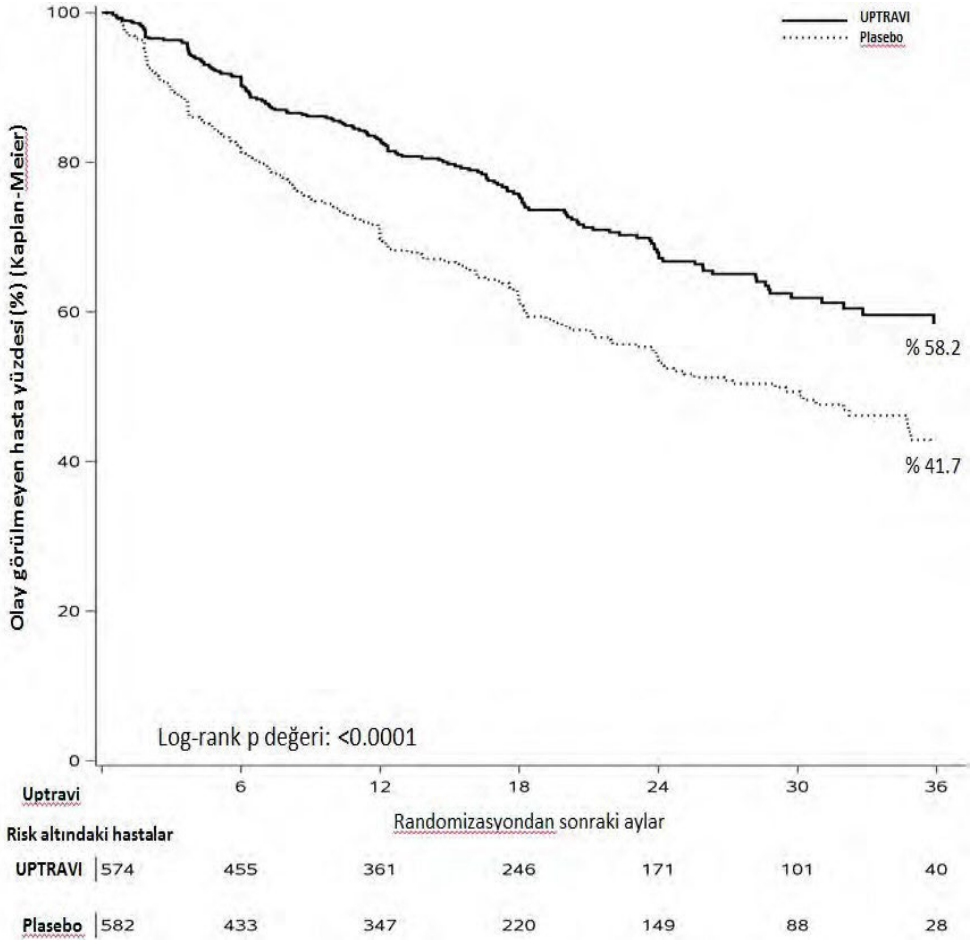
Çalışma popülasyonundaki en yaygın etiyoloji idiyopatik veya kalıtsal PAH olup (%58), takip eden etiyolojiler bağ doku hastalıklarına bağlı PAH (%29), düzeltilmiş basit konjenital kalp hastalığı ile ilişkili PAH (%10) ve diğer etiyolojilerle ilişkili PAH'tır (ilaç ve toksinler [%2] ve HIV [%1]).

Başlangıçta, dahil edilen hastaların büyük kısmı (%80), ya ERA (%15) ya da PDE-5 inhibitörü (%32) ile monoterapi olarak veya hem ERA hem de PDE-5 inhibitörü (%33) ile kombinasyon halinde stabil dozda PAH spesifik tedavi almaktaydı.

Toplam medyan çift-kör tedavi süresi plasebo grubunda 63,7 hafta, seleksipag grubunda 70,7 haftadır. Seleksipag kullanan hastaların %23'ünde 200–400 mikrogram aralığında, %31'inde 600–1000 mikrogram aralığında ve %43'ünde 1200–1600 mikrogram aralığında idame dozu elde edilmiştir.

Günde iki kez 200–1600 mikrogram seleksipag ile tedavi plasebo ile karşılaştırıldığında, son dozun uygulanmasından sonraki 7 güne kadar morbidite veya mortalite olaylarında %40 oranında (nispi risk [HR] 0,60; %99 CI: 0,46, 0,78; log-sıra p değeri < 0,0001) azalma sağlamıştır (Şekil 1). Seleksipagın faydalı etkisi temelde PAH'a bağlı hastaneye yatış ve diğer nedenlere bağlı hastalık progresyonu olaylarında azalmaya atfedilebilir (Tablo 1).

Şekil 1 İlk morbidite-mortalite olayı Kaplan-Meier değerlendirmesi



Tablo 1 Sonlanım noktası olaylarının özeti

Sonlanım noktası ve İstatistikler	Olay görülen hastalar		Tedavi karşılaştırması: seleksipag - plasebo			
	Plasebo (N=582)	Seleksipag (N=574)	Mutlak risk azalması	Risk azalması (%99 GA)	HR (%99 GA)	p değeri
Morbidite-mortalite olayı [a]	%58,3	%41,8	%16,5	%40 (%22; %54)	0,60 (0,46; 0,78)	<0,0001
PAH'a bağlı hastaneye yatış n (%)	109 (%18,7)	78 (%13,6)	%5,1	%33 (%2; %54)	0,67 (0,46; 0,98)	0,04
Hastalık progresyonu [b] **n (%)**	100 (%17,2)	38 (%6,6)	%10,6	%64 (%41; %78)	0,36 (0,22; 0,59)	< 0,0001
i.v./s.k. Prostanoid başlanması ya da oksijen tedavisi [b c] **n (%)**	15 (%2,6)	11 (%1,9)	% 0,7	%32 (-%90; %76)	0,68 (0,24; 1,90)	0,53
Tedavi Sonu (TS) + 7 güne kadar ölüm [d] **n (%)**	37 (%6,4)	46 (%8)	-%1,7	-%17 (-%107;%34)	1,17 (0,66, 2,07)	0,77
Çalışmanın kapanmasına kadar ölüm [d] **n (%)**	105 (%18)	100 (%17,4)	%0,6	%3 (-%39; %32)	0,97 (0,68; 1,39)	0,42

GA = güven aralığı; TS = tedavi sonu; HR = nispi risk oranı; i.v. = intravenöz; PAH = pulmoner arteriyel hipertansiyon; s.k. = subkutan.

(a) 36 ayda olay yaşayan hasta %'si = 100 × (1 – Kaplan-Meier tahmini); tehlike oranı Cox orantılı tehlike modeli kullanılarak tahmin edilmiştir; tabakalandırılmamış tek taraflı log-sıra p değeri

(b) TS + 7 güne kadar primer son noktanın parçası olarak olaylı hastaların %'si; Aalen Johansen yöntemi kullanılarak tahmin edilen tehlike oranı; Gray testi kullanılan 2 taraflı p-değeri

(c) 'Akciğer transplantasyonu veya atriyal septostomi ihtiyacı' içerir (seleksipag alan 1 hasta ve plasebo alan 2 hasta)

(d) TS + 7 güne ya da çalışmanın kapanışına kadar olay yaşayan hasta %'si; tehlike oranı Cox orantılı risk modeli kullanılarak tahmin edilmiştir; tabakalandırılmamış tek taraflı log-rank p değeri

Ölümlerde tedavi bitiminin sonrasındaki 7 günlük süreye kadar (çalışmanın kapanışına kadar değil) görülen sayısal artış matematiksel modelleme ile ayrıntılı olarak incelenmiştir ve ölümlerdeki dengesizliğin PAH mortalitesi üzerindeki nötral etki varsayımı ve ölümcül olmayan olayların azaltılması ile tutarlı olduğu gözlenmiştir.

Primer sonlanım noktasında plaseboya karşı seleksipagın gözlenen etkisi, genel tedavi etkisinde de gösterildiği gibi (0,60), önceden üç kategoriye tanımlanmış olan kişiselleştirilmiş idame dozlarında da risk oranlarında da görüldüğü üzere (günde iki defa 200–400 mcg için 0,60; günde iki defa 600–1000 mcg için 0,53; ve günde iki defa 1200–1600 mcg için 0,64'tür) tutarlıdır.

Seleksipagın primer sonlanım noktasındaki etkililiği yaş, cinsiyet, ırk, coğrafi bölge ve WHO

FS alt gruplarında; ve gerek monoterapi olarak, gerek bir ERA veya PDE-5 inhibitörüyle birlikte kullanıldığında, gerekse hem ERA hem de PDE-5 inhibitörü ile üçlü kombinasyon olarak kullanıldığında tutarlıdır.

PAH'a bağlı ölüm veya hastaneye yatışa kadar geçen süre sekonder sonlanım noktası olarak değerlendirilmiştir. Plasebo alan hastalarla karşılaştırıldığında seleksipag alan hastalarda bu sonlanım noktası açısından olay riski %30 daha düşük bulunmuştur (HR 0,70, %99 GA: 0,50, 0,98; tek taraflı log-rank p = 0,0031). 36. ayda bir morbidite-mortalite olayı yaşayan hastaların yüzdesi seleksipag ve plasebo grubunda sırasıyla %28,9 ve %41,3 olup mutlak risk azalması %12,4'tür.

Tedavi bitimine kadar birinci olay olarak, PAH nedeniyle ölen ve PAH nedeniyle hastaneye yatan hastaların sayısı seleksipag grubunda 102 (%17,8) ve plasebo grubunda 137'dir (%23,5). Sonlanım noktasının bir bileşeni olarak PAH'a bağlı ölüm seleksipag alan grupta 16 (%2,8) hastada ve plasebo olan grupta 14 (%2,4) hastada gözlenmiştir. PAH'a bağlı hastaneye yatış seleksipag alan grupta 86 (%15) hastada ve plasebo olan grupta 123 (%21,1) hastada gözlenmiştir. Plasebo ile karşılaştırıldığında seleksipag ilk klinik olay olarak PAH'a bağlı hastaneye yatış riskini azaltmıştır (HR 0,67, %99 GA: 0,46, 0,98; tek taraflı log-rank p = 0,04).

Çalışmanın kapanmasına kadar tüm nedenlere bağlı ölümün toplam sayısı seleksipag grubunda 100 (%17,4) ve plasebo grubunda 105'tir (%18) (HR 0,97, %99 GA: 0,68; 1,39) Çalışmanın kapanmasına kadar PAH'a bağlı ölüm sayısı seleksipag grubunda 70 (%12,2) ve plasebo grubunda 83'tür (%14,3).

Semptomatik sonlanım noktaları
Egzersiz kapasitesi sekonder sonlanım noktası olarak değerlendirilmiştir. Başlangıçta medyan 6DYM, seleksipag ve plasebo hastalarında sırasıyla 376 m (aralık: 90–482 m) ve 369 m'dir (aralık: 50–515 m). Seleksipag ile tedavi 26. haftada 6DYM'de plaseboya göre düzeltilmiş medyan 12m'lik azalmayla sonuçlanmıştır (%99 CI: 1, 24 m; tek taraflı p değeri = 0,0027). Eş zamanlı PAH-spesifik tedavi almayan hastalarda, plaseboya göre düzeltilmiş tedavi etkisi 34 m'dir (%99 GA: 10, 63 m).

Yaşam kalitesi, GRIPHON çalışmasında bir hasta alt grubunda, CAMPHOR (Cambridge Pulmoner Hipertansiyon Sonuç Değerlendirmesi) anketi kullanılarak değerlendirilmiştir. Başlangıçtan 26. haftaya kadar anlamlı bir tedavi etkisi olmamıştır.

PAH için uzun dönemli veriler
Pivot çalışmaya (GRIPHON) kaydedilen hastalar, açık etiketli uzun dönemli bir uzatma çalışmasına katılmak için uygun kabul edilmiştir. GRIPHON çalışmasında toplam 574 hasta seleksipag ile tedavi edilmiştir; bu hastaların 330'u açık etiketli uzatma çalışmasında seleksipag tedavisine devam etmiştir. Medyan takip süresi 4,5 yıl ve seleksipaga medyan maruziyet süresi 3 yıl olmuştur. Takip sırasında, hastaların %28,4'ünde seleksipaga en az bir adet başka PAH ilacı eklenmiştir. Bununla birlikte, tüm 574 hastanın, tedavi maruziyetinin çoğunluğu (%86,3) yeni bir PAH ilacı eklenmeden olmuştur. GRIPHON ve uzun dönemli uzatma çalışması için bu 574 hastanın Kaplan-Meier sağkalım tahminleri; 1, 2, 5 ve 7 yılın sonunda sırasıyla %92, %85, %71 ve %63 olarak bulunmuştur. Pivot çalışmanın başlangıcında WHO FC II olan 273 hasta için 1, 2, 5, ve 7 yılın sonunda sağkalım sırasıyla %97, %91, %80 ve %70 olarak bulunmuş ve başlangıçta WHO FC III olan 294 hasta için sırasıyla %88, %80, %62 ve %56 olarak bulunmuştur. Hastaların küçük bir bölümünde ilave PAH tedavisine başlanmış olması ve uzatma çalışmasında kontrol grubu bulunmaması dikkate alındığında,

seleksipagın sağkalım yararı bu verilerden yola çıkılarak teyit edilememektedir.

Yeni PAH tanısı konan hastalarda seleksipag, masitentan ve tadalafil ile ilk üçlü kombinasyon tedavisi
Çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada, yeni tanı konan toplam 247 PAH hastası, ilk üçlü tedavinin (seleksipag, masitentan ve tadalafil) (N = 123) ilk ikili tedaviye (plasebo, masitentan ve tadalafil) (N = 124) kıyasla tedavi etkisini değerlendirmek üzere randomize edilmiştir.
Birincil sonlanım noktası olan 26. haftada pulmoner vasküler rezistansta (PVR) başlangıca göre meydana gelen değişim, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermezken, her iki tedavi grubunda da başlangıca göre bir iyileşme göstermiştir (ilk üçlü tedavi grubunda bağıl azalma %54 ve ilk ikili tedavi grubunda %52).

2 yıllık medyan takipte, üçlü tedavi grubunda 4 (%3,4) hasta ve ikili tedavi grubunda 12 (%9,4) hasta hayatını kaybetmiştir.

Pediyatrik popülasyon
Avrupa İlaç Ajansı, pulmoner hipertansiyonun tedavisi için çocuk popülasyonunun bir veya daha fazla alt kümesinde seleksipag ile yapılan çalışmaların sonuçlarını sunma zorunluluğunu ertelemiştir (bkz. Bölüm 4.2).

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Seleksipag ve aktif metabolitinin farmakokinetiği ağırlıklı olarak sağlıklı gönüllülerde çalışılmıştır. Seleksipag ve aktif metabolitinin farmakokinetiği her ikisinde de tek ve çoklu doz uygulamasından sonra, 800 mikrogram tek doz ve günde iki kere 1800 mikrogram çoklu doza kadar doz orantılıdır. Çoklu doz uygulamasından sonra seleksipag ve aktif metaboliti kararlı durum koşullarına 3 gün içinde ulaşmışlardır. Çoklu doz uygulamasından sonra ne ana bileşik ne de aktif metabolit plazmada birikmemiştir.

Sağlıklı gönüllülerde, kararlı durumdaki maruziyette (bir doz aralığında eğrinin altında kalan alan) denekler arası değişkenlik seleksipag ve aktif metabolit için sırasıyla %43 ve %39'dur. Maruziyette denekler arası değişkenlik seleksipag ve aktif metabolit için sırasıyla %24 ve %19'dur.

PAH hastalarında ve sağlıklı deneklerde kararlı durumda seleksipag ve aktif metabolitine maruziyet benzerdir. Seleksipag ve aktif metabolitin PAH hastalarındaki farmakokinetik özellikleri hastalığın şiddetinden etkilenmemiştir ve zamanla değişmemiştir.

<u>Emilim:</u>

Seleksipag hızla absorbe edilir ve karboksilesterazlar tarafından aktif metabolitine hidrolize edilir.

Oral uygulamadan sonra seleksipag ve aktif metabolitinin maksimum gözlenen plazma konsantrasyonlarına sırasıyla 1–3 saat ve 3–4 saat içinde ulaşılır.

İnsanlarda seleksipagın mutlak biyoyararlanımı yaklaşık %49'dur. Bunun sebebi büyük ihtimalle seleksipagın ilk geçiş etkisidir. Çünkü aktif metabolitin plazma konsantrasyonları oral ve intravenöz doz uygulamasından sonra benzerdir. Gıda varlığında, tek bir 400

mikrogram dozundan sonra seleksipaga maruziyet beyaz ırk deneklerinde %10 artarken, Japon deneklerde %15 azalmıştır; bu sırada aktif metabolite maruziyet beyaz ırkta %27 ve Japon deneklerde %12 azalmıştır. Tok uygulamaya göre aç uygulamadan sonra daha fazla gönüllü advers olay bildirmiştir.

Dağılım:

Seleksipag ve aktif metaboliti yüksek oranda plazma proteinlerine bağlanır (toplamda yaklaşık %99 ve belli bir oranda albümine ve alfa1-asit glikoproteine). Kararlı halde seleksipag dağılım hacmi 11,7 L'dir.

Biyotransformasyon:

Seleksipag, karboksilesterazlar tarafından karaciğerde ve bağırsakta aktif metabolitine hidroliz edilir. Ağırlıklı olarak CYP2C8 ve daha az oranda CTP3A4 tarafından katalize edilen oksidatif metabolizma hidroksilatlanmış ve dealkile ürünlerin oluşumuna yol açar. UGT1A3 ve UGT2B7 aktif metabolitin glukuronidasyonuna katılır. Aktif metabolit haricinde insan plazmasında dolaşan metabolitlerden hiçbiri toplam ilaçla ilgili materyalin %3'ünü geçmez. Hem sağlıklı deneklerde hem de PAH hastalarında, oral uygulamadan sonra, kararlı durumda aktif metabolite maruziyet ana bileşikten yaklaşık 3 - 4 kat daha yüksektir.

Eliminasyon:

Seleksipagın eliminasyonu esas olarak metabolizma yoluyladır ve 0,8–2,5 saatlik bir ortalama terminal yarı ömre sahiptir. Aktif metabolitin yarılanma ömrü 6,2–13,5 saattir. Seleksipagın toplam vücut klirensi 17,9 L/saat'tir. Sağlıklı deneklerde atılım uygulamadan 5 gün sonra tamamlanmıştır ve esas olarak dışkıyla (uygulanan dozun %93'üne karşılık gelir) atılırken idrarla atılan miktar %12'sidir.

Özel popülasyonlar:

Sağlıklı gönüllülerde veya PAH hastalarında seleksipag ve aktif metabolitinin farmakokinetik özellikleri üzerinde cinsiyet, ırk, yaş veya vücut ağırlığının klinik olarak anlamlı etkisi gözlenmemiştir.

Böbrek yetmezliği

Ciddi böbrek yetmezliği olan deneklerde (eGFR < 30 mL/dk./1,73 m^2) seleksipag ve aktif metabolitine maruziyette 1,4-1,7 kat artış (maksimum plazma konsantrasyonu ve plazma konsantrasyonu-zaman eğrisi altındaki alan) gözlenmiştir.

Karaciğer yetmezliği

Hafif (Child-Pugh A Sınıfı) veya orta derecede (Child-Pugh B Sınıfı) karaciğer yetmezliği olan gönüllülerde seleksipaga maruziyet, sağlıklı deneklerle karşılaştırıldığında sırasıyla 2 ve 4 kat yüksektir. Aktif metabolite maruziyet hafif karaciğer yetmezliği olan deneklerde neredeyse değişmeden kalmış ve orta derecede karaciğer yetmezliği olan deneklerde iki katına çıkmıştır. Şiddetli karaciğer yetmezliği olan sadece iki deneğe (Child-Pugh C Sınıfı) seleksipag verilmiştir. Bu iki denekte seleksipag ve aktif metabolitine maruziyet orta şiddette karaciğer yetmezliği olan deneklerle (Child-Pugh B Sınıfı) benzerdir.

Karaciğer yetmezliği olan deneklerle yapılan bir çalışmadan elde edilen simülasyon verilerine

ve modellemeye dayanarak, orta derecede karaciğer yetmezliği olan deneklerde (Child-Pugh B Sınıfı) kararlı halde günde tek doz uygulamasından sonra seleksipaga maruziyetin, günde iki doz uygulaması sırasında sağlıklı deneklerde gözlenene göre yaklaşık 2 kat yüksek olacağı öngörülmüştür. Bu hastalarda günde bir doz uygulaması sırasında kararlı halde maruziyetin, günde iki doz uygulaması sırasında sağlıklı deneklerde gözlenene benzer olacağı öngörülmüştür. Şiddetli karaciğer yetmezliği olan gönüllüler (Child-Pugh C Sınıfı), günde bir doz uygulaması sırasında orta derecede karaciğer yetmezliği olan denekler gibi kararlı halde benzer öngörülen maruziyet göstermiştir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Kemirgenlerde tekrarlı doz toksisitesi çalışmalarında aşırı farmakolojinin bir sonucu olarak geçici güçlü kan basıncı düşüşü klinik belirtileri ve azalan yiyecek tüketimini ve kilo artışını indüklemiştir. Yetişkin ve yavru köpeklerde, bağırsak ve kemik /kemik iliği seleksipag ile tedaviden sonra ana hedef organları olarak tanımlanmıştır. Femoral ve / veya tibial epifiz büyüme plağının kapanmasında bir gecikme yavru köpeklerde gözlenmiştir. Gözlenmeyen advers etki düzeyi belirlenmemiştir. Yavru köpeklerde intestinal motilite üzerinde prostasikline bağlı etkiler nedeniyle intususepsiyon düzensiz bir şekilde gözlenmiştir. Aktif metabolitin IP reseptör potensine uygulanan güvenlilik sınırı insan terapötik maruziyeti karşısında 2 kattır (toplam maruziyete dayanarak). Bu bulgu fare veya sıçan toksisite çalışmalarında meydana gelmemiştir. Köpeklerin intususepsiyon geliştirmesinde türe özgü hassasiyeti nedeniyle, bu bulgu erişkin insanlarla ilişkili kabul edilmemektedir.

Köpeklerle yapılan çalışmalarda artan kemik osifikasyonu ve kemik iliğinde ilgili değişikliklerin köpeklerde EP_4 reseptörlerinin aktivasyonu nedeniyle olduğu kabul edilmiştir. İnsan EP_4 reseptörlerini seleksipag veya aktif metaboliti aktive etmez, bu etki türe özeldir ve dolayısıyla insanlarla ilişkili değildir.

Seleksipag ve aktif metaboliti, yürütülen genotoksisite çalışmalarından elde edilen tüm kanıtlara dayanarak genotoksik değildir.

2 yıllık karsinojenisite çalışmalarında, seleksipag farelerde tiroid adenomuna ve sıçanlarda Leydig hücre adenomun artan insidansına neden olmuştur. Mekanizma kemirgenlere özeldir. Retinal arteriyollerin kıvrımlanması (tortözite) sadece sıçanlarda 2 yıllık tedaviden sonra bildirilmiştir. Mekanistik olarak etkinin ve oküler hemodinamikte takip eden değişikliklerin yaşam boyu vazodilatasyonla indüklendiği kabul edilmektedir. Seleksipagın ek histopatolojik bulguları, yalnızca maksimum insan maruziyet düzeyinin aşılması bakımından yeterli olarak kabul edilen maruziyet durumlarında gözlenmiştir ve insanlarla az ilişkili olduğunu göstermektedir.

Sıçanlarda yapılan bir fertilite çalışmasında kopülasyona kadar geçen gün sayısında artışla sonuçlanan östrüs döngüsünün uzaması, terapötik maruziyetin (toplam maruziyete dayanarak) 173 kat üstündeki maruziyetlerde gözlenmiştir, gözlenmeyen advers etki düzeyi terapötik maruziyetin 30 kat üstündedir. Aksi takdirde, fertilite parametreleri etkilenmemiştir. Seleksipag sıçan ve tavşanlarda teratojenik değildir (toplam maruziyete dayanarak, seleksipag için terapötik maruziyetin 13 kat üstünde ve aktif metabolit için 43 kat üstünde maruziyet payları). Üreme üzerine potansiyel IP reseptör ilişkili etkiler için güvenlilik sınırı, reseptör potenslerindeki farklılıklar uyarlandığı zaman, doğurganlık için 20, embriyo-fetal gelişim için sıçanlarda ve tavşanlarda sırasıyla 5 ve 1 idi. Sıçan doğum öncesi/sonrası geliştirme çalışmasında seleksipag annelik ve yavru üreme fonksiyonu üzerinde hiçbir etki indüklememiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Tablet çekirdeği
Mısır nişastası
Laktoz monohidrat (sığır sütü kaynaklı)
Düşük sübstitüe hidroksipropil selüloz
Hidroksipropil selüloz
Sodyum stearil fumarat

Film kaplama
Hipromelloz (E464)
Titanyum dioksit (E171)
Propilen glikol (E1520)
Kırmızı demir oksit (E172)
Brezilya balmumu

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3 Raf ömrü

36 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25 ºC altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

60 film kaplı tablet içeren karton kutularda desikantlı alüminyum folyo - alüminyum folyo blister.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği" ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Abdi İbrahim İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Maslak / Sarıyer / İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2025/677

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 30.12.2025
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ