



Material: IPP Medida: 180 x 250 mm Código de Material Nuevo: 125261-00 Código Visual: 20-24-28 Código de Material Anterior: 120600-00 SopORTE: Según Especificación Gramaje: Según Especificación Color: Negro
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Referencias (No imprimir File) Cotas
-----------------------------------------

Proceso#	Fecha - Sector	Modificaciones Realizadas
P00		
P01		
P02		
P03		
P04		
P05		
P06		
P07		
P08		
P09		
P10		

180 mm



## Galexig®

Selexipag 0,2 mg

Selexipag 0,4 mg

Selexipag 0,8 mg

Comprimidos recubiertos

Información para el paciente

**Leer este prospecto antes de comenzar a tomar Galexig® y cada vez que sea prescripta una nueva receta. Puede haberse incluido nueva información. Esta información no sustituye su visita al profesional encargado de su atención médica sobre su estado clínico o su tratamiento**

### ¿Qué es Galexig®?

- Galexig® es un medicamento de venta bajo receta utilizado para tratar la hipertensión arterial pulmonar (HAP), que es alta presión sanguínea en las arterias de los pulmones.
- Galexig® puede ayudar a ralentizar la progresión de la enfermedad y reducir el riesgo de hospitalización por HAP.

Se desconoce si Galexig® es seguro y efectivo en niños.

### ¿Qué debe comunicar el paciente a su médico antes de tomar Galexig®?

**Antes de ingerir Galexig®, el paciente deberá informar al profesional médico si:**

- Tiene problemas de hígado.
- Tiene un estrechamiento de las venas pulmonares, una condición denominada enfermedad pulmonar veno-oclusiva.
- Está embarazada o piensa quedar embarazada. Se desconoce si Galexig® puede dañar al bebé por nacer.
- Está amamantando o piensa amamantar. Se ignora si Galexig® pasa a la leche materna. El paciente y el profesional médico deberán decidir si tomar Galexig® o amamantar. No se deberán hacer ambas cosas.
- Tiene cualquier otra condición médica.

**Informar al médico sobre toda la medicación que el paciente está tomando, incluyendo medicamentos recetados o de**

venta libre, vitaminas y suplementos a base de hierbas. Galexig® y otros medicamentos pueden afectar a cada uno de los otros causando efectos secundarios. No iniciar la toma de ningún medicamento nuevo hasta no contar con la confirmación del profesional médico.

### ¿Cómo se debe tomar Galexig®?

Tomar Galexig® tal como el médico lo indique. No suspender la toma de Galexig® a menos que el médico lo indique.

El médico aumentará gradualmente la dosis hasta alcanzar la dosis adecuada de Galexig®. En caso de efectos secundarios, el médico puede indicar al paciente que cambie su dosis de Galexig®.

Galexig® puede ingerirse con o sin alimentos. La administración de Galexig® con alimentos puede ayudar a tolerar mejor el medicamento. Galexig® se administra generalmente 2 veces al día.

Ingerir los comprimidos de Galexig® enteros. No partir, triturar ni masticar los comprimidos de Galexig®.

Si el paciente olvida tomar una dosis de Galexig®, deberá tomarla tan pronto como lo recuerde. Si la próxima dosis está programada dentro de 6 horas, saltar la dosis olvidada. Tomar la próxima dosis en el horario normal.

Si el paciente olvida tomar Galexig® por 3 o más días, consultar al médico si la dosis necesita ser cambiada.

En caso de sobredosificación de Galexig®, llamar al médico o concurrir a la emergencia del hospital más cercano inmediatamente.

### ¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de Galexig®?

• dolor de cabeza	• diarrea
• dolor mandibular	• náuseas
• dolor muscular	• vómitos
• dolor en brazos o piernas	• sofocación
• dolor en las articulaciones	• recuento bajo de glóbulos rojos
• disminución del apetito	• rash

Estos no son todos los posibles eventos adversos de Galexig®.

Llamar al médico para recibir orientación sobre los efectos colaterales.

### **No tome Galexig®.**

- Si es alérgico a Selexipag o a alguno de los demás componentes de este medicamento.
- Si tiene algún trastorno en el corazón, como:
  - flujo sanguíneo disminuido a los músculos cardíacos (cardiopatía isquémica grave o angina inestable); los síntomas pueden incluir dolor torácico.
  - infarto de miocardio en los 6 últimos meses
  - debilidad cardíaca (insuficiencia cardíaca descompensada) sin estricta supervisión médica.
  - latido cardíaco irregular grave.
  - defecto en las válvulas cardíacas (congénito o adquirido) que hace que el corazón funcione con dificultad (no relacionado con la hipertensión pulmonar)
  - si ha sufrido algún accidente cerebrovascular (ictus) en los 3 últimos meses, o cualquier otro evento de reducción del flujo sanguíneo al cerebro (p. ej., accidente isquémico transitorio)
  - si está tomando gemfibrozilo (medicamento utilizado para reducir el nivel de grasas (lípidos) en la sangre)

### **¿Cómo se debe conservar Galexig®?**

Conservar Galexig® comprimidos a temperatura ambiente entre 15°C y 30°C.

**Mantener Galexig® y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.**

### **Información general sobre el uso seguro y eficaz de Galexig®**

A veces los medicamentos se recetan para otros fines no indicados en el folleto de información para el paciente. No utilizar Galexig® en casos para los que no fue prescrito. No administrar Galexig® a otras personas, incluso en el caso de que presenten los mismos síntomas. Puede ser perjudicial. Consultar al médico o al farmacéutico para obtener la información sobre Galexig® destinada a los profesionales de la salud.

### **¿Cuáles son los ingredientes en Galexig®?**

**Ingrediente activo:** Selexipag

**Ingredientes inactivos:** D-manitol, Almidón de maíz, Hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, Hidroxipropilcelulosa y Estearato de magnesio. Los comprimidos están recubiertos por una película con un material de recubrimiento que contiene Hidroxipropilmetilcelulosa, Dióxido de Titanio, Talco, Óxido de Hierro amarillo, Amarillo de Quinolina.

### **PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN**

Los comprimidos de Galexig® están acondicionados en blíster, conteniendo 10 comprimidos por blister:

- 60 comprimidos por estuche.
- 140 comprimidos por estuche.

El estuche debe almacenarse a temperatura ambiente 15°C y 30°C. Se deben conservar en el estuche original.

### **MANTENGA LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**



Knight® es una Marca Registrada de Knight Therapeutics Inc.  
Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 58.730

Elaborado en: Virgilio 844/56 – (C1407BQP) C.A.B.A.  
Para: Laboratorio LKM S.A., Lynch 3461/63, C.A.B.A.

Dirección Técnica: Farm. M. Yanina Sanchez.

125261-00



Producto: Galexig®  
Presentación: Comprimidos Recubiertos  
País/es: Argentina

Versión del proceso interno  
P04

Medida: 210 x 290 mm

Código Visual: XXXXXXX

**Material:** Prospecto  
**Medida:** 180 x 250 mm  
**Código de Material Nuevo:** NA  
**Código Visual:** NA  
**Código de Material Anterior:** NA  
**Soporte:** Según Especificación  
**Gramaje:** Según Especificación  
**Color:** Negro

**Referencias (No imprimir Filete)**  
Cotas

Proceso#	Fecha - Sector	Modificaciones Realizadas
P00		
P01	13-9-2023	Modificación AR
P02	15-9-2023	Modificación AR
P03	23-11-2023	Modificación TXT
P04	24-11-2023	Modificación AR
P05		
P06		
P07		
P08		
P09		
P10		



# Galexig®

## Selexipag 0,2 mg

## Selexipag 0,4 mg

## Selexipag 0,8 mg

### Comprimidos Recubiertos

Venta bajo receta  
Industria Argentina  
Prospecto

**Cada comprimido recubierto de Galexig® 0.2 mg contiene:** Selexipag 0,2mg  
**Excipientes:** Hidroxipropilcelulosa de baja sustitución 25,15mg, Almidón de maíz 6,80mg, Manitol 99,80mg, Hidroxipropilcelulosa 1,50mg, Estearato de Magnesio 1,35mg.  
**Composición de la cubierta:** Hidroxipropilmetilcelulosa 1,90mg, Dióxido de Titanio 1,0mg, Talco 1,0mg, Óxido de Hierro amarillo 0,10mg

**Cada comprimido recubierto de Galexig® 0.4 mg contiene:** Selexipag 0,4mg  
**Excipientes:** Hidroxipropilcelulosa de baja sustitución 25,15mg, Almidón de maíz 6,80mg, Manitol 99,80mg, Hidroxipropilcelulosa 1,50mg, Estearato de Magnesio 1,35mg.  
**Composición de la cubierta:** Hidroxipropilmetilcelulosa 1,90mg, Dióxido de Titanio 1,0mg, Talco 1,0mg, amarillo de quinolona 0,10mg

**Cada comprimido recubierto de Galexig® 0.8 mg contiene:** Selexipag 0,8mg  
**Excipientes:** Hidroxipropilcelulosa de baja sustitución 25,15mg, Almidón de maíz 6,80mg, Manitol 99,50mg, Hidroxipropilcelulosa 1,50mg, Estearato de Magnesio 1,35mg.  
**Composición de la cubierta:** Hidroxipropilmetilcelulosa 1,90mg, Dióxido de Titanio 1,0mg, Talco 1,0mg.

**Acción terapéutica**  
**Selexipag:** Agente Antitrombóticos, es un inhibidor de la agregación plaquetaria excluyendo heparina.  
Código ATC: B01AC27

**Indicaciones y Uso**  
Hipertensión arterial pulmonar.

Selexipag está indicado para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (HAP, OMS Grupo I) para retardar la progresión de la enfermedad y reducir el riesgo de hospitalización por HAP.

### Características Farmacológicas

#### FARMACOLOGÍA CLÍNICA

#### Mecanismo de Acción

Selexipag es un agonista selectivo del receptor IP claramente diferenciado de la prostaciclina y sus análogos.  
Selexipag es hidrolizado por la carboxilesterasa1 transformándolo en su metabolito activo, que es aproximadamente 37 veces más potente que Selexipag. Selexipag y su metabolito activo son agonistas de alta afinidad del receptor IP frente a otros receptores prostanoides (EP<sub>1</sub>, EP<sub>4</sub>, DP, FP y TP). La selectividad frente a los receptores EP<sub>1</sub>, EP<sub>3</sub>, FP y TP es importante, ya que se trata de receptores contráctiles bien definidos en el tracto gastrointestinal y los vasos sanguíneos. La selectividad frente a los receptores EP<sub>2</sub>, EP<sub>4</sub> y DP<sub>1</sub> es importante, ya que se trata de receptores que median los 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, indicando que la vasodilatación periférica, refleja la eficacia farmacodinámica pulmonar. Selexipag no provoca la desensibilización del receptor IP in vitro ni taquifilaxia en un modelo murino.

#### Farmacodinamia

**Electrofisiología cardíaca:** En un estudio en profundidad sobre los intervalos QT realizado en individuos sanos, la administración de dosis repetidas de 0,80 y 1,60 miligramos de Selexipag dos veces al día no mostró un efecto sobre la repolarización (intervalo QTc) o la conducción (intervalos PR y QRS) cardíacas y presentó un leve efecto acelerador sobre la frecuencia cardíaca (el aumento en la frecuencia cardíaca corregido por el placebo y ajustado respecto al valor inicial alcanzó los 6-7 lpm entre las 1,5 y 3 horas tras la administración de 0,80 miligramos de Selexipag y 9-10 lpm en los mismos puntos temporales tras la administración de 1,60 miligramos de Selexipag).

**Factores de la coagulación:** En estudios de fase I y de fase II se observó una leve disminución en los niveles plasmáticos del factor de von Willebrand (FvW) con el tratamiento con Selexipag; los valores de FvW se mantuvieron por encima del límite inferior del intervalo de normalidad.

**Hemodinámica pulmonar:** Un estudio clínico de fase II, doble ciego y controlado con placebo, evaluó las variables hemodinámicas tras 17 semanas de tratamiento en pacientes con HAP de clase funcional II-III según la OMS en tratamiento concomitante con ARE y/o inhibidores de la PDE-5. Los pacientes que recibieron Selexipag hasta la dosis tolerada individualmente (incrementos de 0,20 miligramos dos veces al día hasta 0,800 miligramos dos veces al día; N = 33) alcanzaron una reducción media en la resistencia vascular pulmonar estadísticamente significativa del 30,3 % (intervalo de confianza [IC] del 95 %: -44,7 % - -12,2 %; p = 0,0045) y un aumento en el índice cardíaco (mediana del efecto del tratamiento) de 0,41 l/min/m<sup>2</sup> (IC 95 %: 0,10 - 0,71) en comparación con el placebo (N = 10).

**Interacción farmacológica:**  
En un estudio realizado en individuos sanos, Selexipag (0,40 miligramos dos veces al día) no influyó en el efecto farmacodinámico de la Warfarina en el índice internacional normalizado

#### Farmacocinética

La farmacocinética de Selexipag y su metabolito activo fue estudiada principalmente en sujetos sanos. La farmacocinética de Selexipag y el metabolito activo, luego de su administración tanto en dosis única como en dosis múltiple, fueron proporcionales a la dosis hasta una dosis única de 0,800 miligramos y dosis múltiples de hasta 1,800 miligramos dos veces al día. Luego de administrar dosis múltiples, no se produjo acumulación en plasma, ni en el compuesto parental ni en el metabolito activo.  
En individuos sanos, la variabilidad inter-individuo en la exposición (área bajo la curva a lo largo de un intervalo de dosificación, AUC) en estado estacionario fue de 43% y 39% para Selexipag y el metabolito activo, respectivamente. La variabilidad intra-sujeto en la exposición fue de 24% y 19% para Selexipag y el metabolito activo, respectivamente.  
Las exposiciones a Selexipag y al metabolito activo en estado estacionario en pacientes con HAP e individuos sanos fueron similares. Las farmacocinéticas de Selexipag y el metabolito activo en pacientes con HAP no fueron influenciadas por la severidad de la enfermedad y no cambiaron con el tiempo.  
Tanto en individuos sanos como en pacientes con HAP, la exposición en estado estacionario al metabolito activo es de aproximadamente 3 a 4 veces a la de Selexipag.

**Absorción**  
Tras la administración oral, las concentraciones máximas plasmáticas observadas de Selexipag y su metabolito activo después de la administración oral son alcanzadas dentro de 1-3 horas y de 3-4

horas, respectivamente.  
En presencia de alimentos, la absorción de Selexipag fue prolongada, lo cual conlleva un retraso de tiempo para alcanzar la concentración máxima (T<sub>max</sub>) y ~30% de menor concentración plasmática máxima (C<sub>max</sub>). La exposición a Selexipag y al metabolito activo (AUC) no cambió significativamente en presencia de alimentos.

**Distribución**  
Selexipag y su metabolito activo se encuentran mayoritariamente unidos a las proteínas plasmáticas (aproximadamente 99% en total y se unen en la misma medida a la albúmina y alfa1-glicoproteína ácida). El volumen de distribución de Selexipag en estado estacionario es de 11,71 litros.

**Metabolismo**  
Selexipag sufre la hidrólisis enzimática de la acilsulfonamida mediada por la carboxilesterasa hepática 1, para producir el metabolito activo. El metabolismo oxidativo catalizado por CYP3A4 y CYP2C8 conduce a la formación de productos desalquilados e hidroxilados. UGT1A3 y UGT2B7 están implicados en la glucuronidación del metabolito activo. Excepto el metabolito activo, ninguno de los metabolitos circulantes en el plasma humano excede el 3% del total de materiales referidos a fármacos. Tanto en individuos sanos como en los pacientes con HAP, la exposición al metabolito activo en el estado estacionario es aproximadamente el triple o cuádruple que la del compuesto original.

**Eliminación**  
La eliminación de Selexipag se realiza predominantemente a través de metabolismo con una vida media terminal promedio de 0,8-2,5 horas. El metabolito activo tiene una vida media terminal de 6,2-13,5 horas. El clearance corporal de Selexipag es de 17,9 L/horas. La excreción en individuos sanos se completó en 5 días tras la administración y tuvo lugar principalmente a través de las heces (contabilizando un 93% de la dosis administrada), frente al 12% por vía urinaria.

**Poblaciones Especiales:**  
En estudios realizados no se observaron efectos clínicamente relevantes de sexo, raza, edad o peso corporal sobre la farmacocinética de Selexipag y su metabolito activo han sido observados en individuos sanos o pacientes con HAP.

• **Edad:**  
Las variables farmacocinéticas (C<sub>max</sub> y AUC) fueron similares en individuos adultos y ancianos de hasta 75 años de edad. No hubo efecto por edad en la farmacocinética de Selexipag y el metabolito activo en pacientes con HAP.

• **Insuficiencia hepática:**  
En individuos con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh clase A) o moderada (Child-Pugh Clase B), la exposición a Selexipag fue de 2 a 4 veces a la observada en individuos sanos. La exposición al metabolito activo de Selexipag permaneció prácticamente invariable en individuos con insuficiencia hepática leve y se duplicó en individuos con insuficiencia hepática moderada.

• **Insuficiencia renal:**  
Un aumento de 40-70% en la exposición (concentración plasmática máxima y el área bajo la curva plasmática concentración-tiempo) a Selexipag y su metabolito activo se observó en individuos con insuficiencia renal severa (tasa de filtración glomerular estimada < 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>)

#### POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

**Dosis recomendada**  
La dosis inicial recomendada de Galexig® (Selexipag) es de 0,20 miligramos suministrados dos veces al día. Su tolerabilidad puede ser mejorada al ingerirse junto con alimentos.  
Incrementar la dosis en aumentos de 0,20 miligramos dos veces al día, generalmente en intervalos semanales, a la dosis más alta tolerada de hasta 1,60 miligramos dos veces al día. Si el paciente alcanza una dosis que no puede ser tolerada, la dosis deberá ser reducida a la dosis previa tolerada.  
No partir, triturar o masticar los comprimidos

**Interrupciones y discontinuaciones**  
En caso de saltar una dosis de la medicación, el paciente deberá tomar la dosis que interrumpió tan pronto como sea posible salvo que la dosis próxima fuera dentro de las siguientes 6 horas.  
Si el tratamiento se interrumpe durante 3 días o más, reiniciar Galexig® (Selexipag) a una dosis más baja y luego, volver a titular.

**Modificación de dosis en pacientes con insuficiencia hepática**  
No es necesario ajustar la dosis de Galexig® (Selexipag) en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh Clase A).  
En pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh Clase B), la dosis inicial de Galexig® (Selexipag) es de 0,20 miligramos una vez al día. Incrementar la dosis en aumentos de 0,20 miligramos una vez al día, en intervalos semanales, según sea tolerado.  
Evitar el uso de Galexig® (Selexipag) en pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh Clase C)

#### CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes del medicamento.
- 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 (p. ej., 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 (p.ej., Gemfibrozilo).

#### ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

**Enfermedad pulmonar veno-oclusiva (EPVO)**  
Si ocurren signos de edema pulmonar, considerar la posibilidad de EPVO asociada. En caso de confirmarse, discontinuar Galexig® (Selexipag)

#### REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas que se observan con mayor frecuencia son cefalea, diarrea, náuseas y 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 obtenidas a partir de un estudio clínico. En cada agrupación de frecuencia se presentan los efectos adversos en orden de gravedad decreciente.

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes (≥ 1/10)	Frecuentes (≥ 1/100 hasta < 1/10)	Poco frecuentes (≥ 1/1.000 hasta < 1/100)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Anemia Disminución de la hemoglobina	
Trastornos endocrinos		Hipertiroidismo Disminución de la tirotrópina	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Disminución del apetito Pérdida de peso	
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea*		

<b>Trastornos cardíacos</b>			Taquicardia sinusal
<b>Trastornos vasculares</b>	Rubefacción*	Hipotensión	
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	Nasofaringitis (de origen no infeccioso)	Congestión nasal	
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Diarrea* Vómitos* Náuseas*	Dolor abdominal	
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>		Erupción Urticaria Eritema	
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	Dolor mandibular* Mialgia* Artralgia* Dolor en las extremidades*		
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>		Dolor	

## INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN.

### Efecto de otros medicamentos sobre Selexipag

Selexipag se hidroliza para dar lugar a su metabolito activo mediante carboxilesterasas (ver sección *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 P-gp. 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 Gemfibrozilo 600 mg, un inhibidor potente de CYP2C8, administrado dos veces al día, la exposición a Selexipag aumentó 2 veces de forma aproximada, mientras que la exposición al metabolito activo, el mayor contribuyente a la eficacia, aumentó 11 veces de forma aproximada. La administración concomitante de Selexipag con inhibidores potentes de CYP2C8 (p.ej., Gemfibrozilo) está contraindicada (ver sección *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 se debe reducir 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 sección *Posología y 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 modificó, mientras que la exposición al metabolito activo se redujo a la mitad. Se debe considerar un ajuste de la dosis de Selexipag cuando se administra con inductores de CYP2C8 (p.ej., 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 mg/100 mg (un inhibidor potente de CYP3A4) administrado dos veces al día, la exposición a Selexipag aumentó hasta aproximadamente doblarse, mientras que la exposición al metabolito activo de Selexipag no se modificó. 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 a 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 el ensayo de fase III controlado con placebo realizado en pacientes con HAP, el tratamiento con Selexipag en combinación con un ARE y un inhibidor de la PDE-5 dio lugar a una disminución del 30% en la exposición al metabolito activo.

### Inhibidores del transportador (Lopinavir/Ritonavir)

En presencia de Lopinavir/Ritonavir 400 mg/100 mg, administrado dos veces al día, un inhibidor potente de OATP (OATP1B1 y OATP1B3) y de P-gp, la exposición a Selexipag aumentó hasta aproximadamente doblarse, mientras que la exposición al metabolito activo de Selexipag no se modificó. 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 el estudio de fase III controlado con placebo realizado en pacientes con HAP, no se detectó un aumento del riesgo de hemorragia con Selexipag en comparación con el placebo, incluyendo los casos en que Selexipag se administró junto con anticoagulantes (como la Heparina o anticoagulantes de tipo cumarina) o inhibidores de la agregación plaquetaria. En un estudio realizado en sujetos sanos, Selexipag (400 microgramos dos veces al día) no alteró 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 alteró el efecto farmacodinámico de la Warfarina sobre el índice internacional normalizado (INR).

### Midazolam

En el estado estacionario tras alcanzar la dosis máxima de 1.600 microgramos de Selexipag dos veces al día, no se observaron 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.

## USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

### Embarazo

#### Resumen de Riesgos

No existen estudios adecuados y bien controlados con Selexipag en mujeres embarazadas. Los

estudios de reproducción en animales efectuados con Selexipag no mostraron efectos clínicamente relevantes sobre el desarrollo y la supervivencia embrio-fetal. Una leve reducción en el peso corporal de la madre como así del feto fue observada cuando se suministró Selexipag en ratas gestantes durante la organogénesis a una dosis que produce una exposición aproximadamente 47 veces mayor que en los seres humanos a la dosis máxima recomendada en humanos. No se observaron resultados adversos en el desarrollo con la administración oral de Selexipag en conejas preñadas durante la organogénesis en exposiciones de hasta 50 veces la exposición en seres humanos a la dosis máxima recomendada en humanos. Se desconoce el riesgo de fondo estimado de mayores defectos de nacimiento y abortos espontáneos en la población indicada.

### Datos

#### Datos en Animales

Ratas preñadas fueron tratadas con Selexipag empleando dosis orales de 2, 6 y 20 mg/kg/día (hasta 47 veces de la exposición a la dosis máxima recomendada en seres humanos de 1,60 miligramos dos veces al día en un área bajo la curva base [AUC]) durante el período de organogénesis (días de gestación: 7 a 17).

Selexipag no causó efectos adversos en el desarrollo fetal en este estudio. Se observó una ligera reducción del peso corporal fetal en paralelo con una ligera reducción del peso corporal materno en la dosis alta.

Conejas preñadas fueron tratadas con Selexipag empleando dosis orales de 3, 10 y 30 mg/kg (hasta 50 veces de la exposición al metabolito activo a la dosis máxima recomendada en seres humanos de 1,60 miligramos dos veces al día bajo una base AUC) durante el período de organogénesis (días de gestación: 6 a 18).

Selexipag no produjo efectos adversos en el desarrollo fetal en este estudio efectuado.

### Lactancia

Se desconoce si Selexipag está presente en la leche humana. Selexipag o sus metabolitos están presentes en la leche de ratas. Debido a que muchos fármacos están presentes en la leche humana y debido al potencial de reacciones adversas graves en los lactantes, discontinuar la lactancia o discontinuar Galexig® (Selexipag)

### Uso Pediátrico

No se ha establecido la seguridad y efectividad en pacientes pediátricos.

### Uso Geriátrico

En estudios clínicos con Selexipag, 248 tenían 65 años de edad y más, mientras que 19 tenían 75 años y más. No se observaron diferencias generales entre estos individuos e individuos más jóvenes, y otras experiencias clínicas informadas no han indicado diferencias en respuestas entre los pacientes ancianos y los más jóvenes, pero no se puede descartar una mayor sensibilidad.

### Pacientes con insuficiencia hepática

No es necesario ajustar el régimen de dosificación en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh Clase A).

En pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh Clase B), se recomienda el régimen de una vez al día debido a la exposición incrementada a Selexipag y su metabolito activo. No hay experiencia con Selexipag en pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh Clase C). Evitar el uso de Selexipag en pacientes con insuficiencia hepática severa.

### Pacientes con insuficiencia renal

No es necesario ajustar el régimen de dosificación en pacientes con tasa de filtración glomerular estimada > 15 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>.

No hay experiencia clínica con Selexipag en pacientes en diálisis o en pacientes con tasas de filtración glomerular < 15 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>.

## TOXICOLOGÍA NO-CLÍNICA

### Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

- **Carcinogénesis:** En estudios de carcinogenicidad de dos años, la administración oral crónica de Selexipag no reveló evidencia de potencial carcinogénico en ratas a 100 mg/kg/día y en ratones a 500 mg/kg/día. Las exposiciones fueron a más de 25 veces de la exposición humana.
- **Mutagénesis:** Selexipag y el metabolito activo no son genotóxicos, sobre la base de la evidencia global de los estudios de genotoxicidad efectuados.
- **Fertilidad:** La dosis sin-efecto por efectos sobre la fertilidad fue de 60 mg/kg/día en un estudio en el que se administró Selexipag por vía oral en ratas. Esta dosis correspondió a una exposición de 175 veces (metabolito activo) de la exposición terapéutica en seres humanos.

### SOBREDOSIFICACIÓN

Se informaron casos aislados de sobredosificación de hasta 3,20 miligramos. La única consecuencia reportada fue náusea leve transitoria. En caso de sobredosis, deben tomarse medidas complementarias según se requiera. Es poco probable que la diálisis sea eficaz porque Selexipag y su metabolito activo están fuertemente ligados a las proteínas

### Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología.

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (011)4654-6648/4658-7777

Hospital Fernández: (011) 4808-2655/4801-7767

### PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

Los comprimidos de Galexig® (Selexipag) están acondicionados en blíster, conteniendo 10 comprimidos por blíster:

- 60 comprimidos por estuche.
- 140 comprimidos por estuche.

El estuche debe almacenarse a temperatura ambiente entre 15 y 30 °C. Se deben conservar en el estuche original.

**Este medicamento no debe utilizarse después de la fecha indicada en el envase.**

**Mantenga los medicamentos fuera del alcance de los niños**



Knight® es una Marca Registrada de Knight Therapeutics Inc.

**Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.**

**Certificado N° 58.730**

Elaborado en: Virgilio 844/56 – (C1407BQP) Ciudad Autónoma de Buenos Aires

**Laboratorio LKM S.A.,** Montevideo 589, Piso 4°, CABA

Dirección Técnica: Farm. M. Yanina Sanchez.