



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Disposición

Número:

Referencia: EX-2023-86277682-APN-DGA#ANMAT

VISTO el Expediente EX-2023-86277682-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS LKM S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada GALEXIG 0.2 - GALEXIG 0.4 - GALEXIG 0.8 / SELEXIPAG Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / SELEXIPAG 0,2 mg - 0,4 mg - 0,8 mg; aprobada por Certificado N° 58.730.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

Que la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma LABORATORIOS LKM S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada GALEXIG 0.2 - GALEXIG 0.4 - GALEXIG 0.8 / SELEXIPAG Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / SELEXIPAG 0,2 mg - 0,4 mg - 0,8 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2023-96800688-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 58.730, consignando lo autorizado por el/los artículo/s precedente/s, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

Expediente EX-2023-86277682-APN-DGA#ANMAT

Js

rl

Digitally signed by GARAY Valéria Teresa
Date: 2023.09.08 07:55:29 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.09.08 07:55:34 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

GALEXIG 0.2

SELEXIPAG 0.2 mg

GALEXIG 0.4

SELEXIPAG 0.4 mg

GALEXIG 0.8

SELEXIPAG 0.8 mg
Comprimidos Recubiertos

Venta bajo receta

Industria Argentina

Cada comprimido recubierto de GALEXIG0.2 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 GALEXIG0.4 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 GALEXIG0.8 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 prostanoideos (EP₁-EP₄, DP, FP y TP). La selectividad frente a los receptores EP₁, EP₃, 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 EP₂, EP₄ y DP₁, 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. 11 **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/m² (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

Las farmacocinéticas de Selexipag y su metabolito activo fueron estudiadas principalmente en sujetos sanos. Las farmacocinéticas 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_{max}) y ~30% de menor concentración plasmática máxima (C_{max}). 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 carboxiesterasa 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_{max} 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 m²)

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

Dosis recomendada

La dosis inicial recomendada de Galexig 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 0,200 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 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 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 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 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

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*		
Trastornos cardíacos			Taquicardia sinusal
Trastornos vasculares	Rubefacción*	Hipotensión	
Trastornos respiratorios,	Nasofaringitis (de origen	Congestión nasal	

torácicos y mediastínicos)	no infeccioso)		
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	

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 Galaxig Dosa

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 $> 15 \text{ mL/min/1,73 m}^2$.

No hay experiencia clínica con Selexipag en pacientes en diálisis o en pacientes con tasas de filtración glomerular $< 15 \text{ mL/min/1,73 m}^2$

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 0.2 /Galexig 0.4 /Galexig 0.8 están acondicionados en blíster, conteniendo 10 comprimidos por blister:

- 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

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

Especialidad medicinal autorizada por el ministerio de Salud.

Certificado N° 58.730

Director Técnico: Yanina Sanchez - Farmacéutica

Laboratorio LKM S.A.

Montevideo 589, Piso 4º, CABA



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-86277682 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 12 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.08.18 13:26:54 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.08.18 13:26:55 -03:00