▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

Uptravi 400 Mikrogramm Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Filmtablette enthält 400 Mikrogramm Selexipag.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette

Uptravi 200 Mikrogramm Filmtabletten
Runde, hellgelbe Filmtabletten, die auf einer Seite mit einer „2“ gekennzeichnet sind.

Uptravi 400 Mikrogramm Filmtabletten
Runde, rote Filmtabletten, die auf einer Seite mit einer „4“ gekennzeichnet sind.

Uptravi 600 Mikrogramm Filmtabletten
Runde, hellviolette Filmtabletten, die auf einer Seite mit einer „6“ gekennzeichnet sind.

Uptravi 800 Mikrogramm Filmtabletten
Runde, grüne Filmtabletten, die auf einer Seite mit einer „8“ gekennzeichnet sind.

Uptravi 1.000 Mikrogramm Filmtabletten
Runde, orangefarbene Filmtabletten, die auf einer Seite mit einer „10“ gekennzeichnet sind.

Uptravi 1.200 Mikrogramm Filmtabletten
Runde, dunkelviolette Filmtablette, die auf einer Seite mit einer „12“ gekennzeichnet ist.

Uptravi 1.400 Mikrogramm Filmtabletten
Runde, dunkelgelbe Filmtabletten, die auf einer Seite mit einer „14“ gekennzeichnet sind.

Uptravi 1.600 Mikrogramm Filmtabletten
Runde, braune Filmtabletten, die auf einer Seite mit einer „16“ gekennzeichnet sind.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Uptravi ist indiziert für die Langzeitbehandlung der pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH) bei erwachsenen Patienten der WHO-Funktionsklasse (WHO-FC) II bis III entweder als Kombinationstherapie bei Patienten, deren Erkrankung mit einem Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (ERA) und/oder einem Phosphodiesterase-5(PDE-5)-Inhibitor unzureichend kontrolliert ist oder als Monotherapie bei Patienten, die für diese Therapien nicht infrage kommen.
Die Wirksamkeit wurde bei PAH, einschließlich idiopathischer und erblicher PAH, PAH in Assoziation mit Bindegewebserkrankungen und PAH in Assoziation mit korrigierten einfachen angeborenen Herzfehlern nachgewiesen (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung sollte nur durch einen Arzt eingeleitet und überwacht werden, der in der Behandlung der PAH erfahren ist.

Dosierung

Individualisierte Dosistitration
Für jeden Patienten sollte bis zur höchsten individuell verträglichen Dosis hochtitriert werden. Diese kann zwischen 200 Mikrogramm zweimal täglich und 1.600 Mikrogramm zweimal täglich liegen (individualisierte Erhaltungsdosis).
Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 200 Mikrogramm zweimal täglich. Die Tabletten sollten im Abstand von etwa 12 Stunden eingenommen werden. Die Dosis wird üblicherweise wöchentlich in Schritten von 200 Mikrogramm zweimal täglich gesteigert. Zu Behandlungsbeginn und zu jedem Titrationsschritt wird empfohlen, die erste Dosis am Abend einzunehmen. Während der Dosistitration können Nebenwirkungen auftreten, die den Wirkmechanismus von Uptravi widerspiegeln (z. B. Kopfschmerzen, Diarrhoe, Übelkeit und Erbrechen, Kieferschmerzen, Myalgie, Extremitätenschmerz, Arthralgie und Flush). Diese Nebenwirkungen sind üblicherweise vorübergehend oder mit einer symptomatischen Therapie behandelbar (siehe Abschnitt 4.8). Jedoch sollte die Dosis auf das vorherige Dosislevel reduziert werden, wenn der Patient eine Dosis erreicht, die nicht toleriert werden kann.
Bei Patienten, bei denen die Titration zur Dosissteigerung durch andere Gründe als Nebenwirkungen limitiert wurde, die auf dem Wirkmechanismus von Uptravi beruhen, kann ein zweiter Versuch zur Dosissteigerung bis zur höchsten individuell verträglichen Dosis bis zu einer maximalen Dosis von 1.600 Mikrogramm zweimal täglich erwogen werden.

Individualisierte Erhaltungsdosis
Die höchste verträgliche Dosis, die während der Dosistitration erreicht wurde, sollte beibehalten werden. Wenn die Therapie im Zeitverlauf bei gegebener Dosis weniger gut vertragen wird, sollte eine symptomatische Behandlung und/oder eine Dosisreduktion auf die nächstgeringere Dosis in Betracht gezogen werden.

Unterbrechungen und Beendigungen

Wenn eine Dosis vergessen wurde, sollte sie schnellstmöglich nachträglich eingenommen werden. Die vergessene Dosis sollte nicht eingenommen werden, wenn der Zeitraum bis zur nächsten regulären Dosis kürzer als 6 Stunden ist.
Sofern die Behandlung für 3 oder mehr Tage ausgelassen wurde, sollte Uptravi in einer niedrigeren Dosis neu begonnen und anschließend hochtitriert werden.
Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit der abrupten Unterbrechung von Uptravi bei PAH-Patienten vor. Es gibt keine Hinweise für einen akuten Rebound.
Sofern die Entscheidung zum Therapieabbruch getroffen wurde, sollte dies jedoch schrittweise erfolgen und währenddessen eine alternative Behandlung initiiert werden.

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

Bei Patienten über 65 Jahre ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Für Patienten über 75 Jahre liegen nur begrenzte klinische Erfahrungen vor. Daher sollte Uptravi bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C; siehe Abschnitt 4.4.) sollte Uptravi nicht angewendet werden. Bei Patienten mit mittlerer Leberfunktionsstörung
(Child-Pugh-Klasse B) sollte die Anfangsdosis von Uptravi 200 Mikrogramm einmal täglich betragen. Die anschließende wöchentliche Dosissteigerung in Schritten von 200 Mikrogramm einmal täglich wird bis zum Auftreten von Nebenwirkungen gesteigert, die auf dem Wirkmechanismus von Selexipag beruhen und die nicht toleriert werden oder nicht behandelbar sind. Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A) ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit leichter oder mittlerer Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich.
Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [eGFR] < 30 ml/min/1,73 m^2) ist keine Veränderung der Anfangsdosis notwendig; die Dosistitration sollte bei diesen Patienten mit Vorsicht vorgenommen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche (< 18 Jahre)

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Uptravi bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor. Die Gabe von Selexipag wird bei Kindern und Jugendlichen nicht empfohlen. In tierexperimentellen Untersuchungen zeigte sich ein erhöhtes Risiko für eine Darminvagination, jedoch ist die klinische Relevanz dieses Befundes nicht bekannt (siehe Abschnitt 5.3).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.
Die Filmtabletten werden oral morgens und abends eingenommen. Um die Verträglichkeit zu verbessern, wird empfohlen, Uptravi zu den Mahlzeiten einzunehmen. Zudem sollte zu Beginn einer jeden Dosissteigerung während der Titrationsphase die erste gesteigerte Dosis abends eingenommen werden.
Die Tabletten sollen nicht geteilt, zerkleinert oder gekaut werden. Sie müssen mit Wasser eingenommen werden.
Patienten mit eingeschränktem Sehvermögen oder blinde Patienten müssen angewiesen werden, bei der Einnahme von Uptravi während der Titrationsphase von einer anderen Person Unterstützung zu erhalten.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Schwere koronare Herzerkrankung oder instabile Angina pectoris.
- Myokardinfarkt innerhalb der letzten 6 Monate.
- Dekompensierte Herzinsuffizienz, sofern nicht engmaschig überwacht.
- Schwere Arrhythmien.
- Zerebrovaskuläre Ereignisse (z. B. transiente ischämische Attacke, Schlaganfall) innerhalb der letzten 3 Monate.
- Angeborene oder erworbene Klappendefekte mit klinisch relevanten myokardialen Funktionsstörungen, die nicht mit einer pulmonalen Hypertonie in Verbindung stehen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Arterielle Hypotonie

Uptravi hat vasodilatatorische Eigenschaften, die zu einer Blutdrucksenkung führen können. Vor der Verschreibung von Uptravi sollte vom behandelnden Arzt sorgfältig überprüft werden, ob sich bei Patienten mit bestimmten Grunderkrankungen die Therapie mit Uptravi durch vasodilatatorische Effekte nachteilig auswirken könnte (z. B. unter antihypertensiver Therapie oder bei arterieller Hypotonie, Hypovolämie, schwerer linksventrikulärer Ausflussobstruktion oder autonomer Dysfunktion).

Hyperthyreose

Unter Uptravi wurde eine Hyperthyreose beobachtet. Schilddrüsenfunktionstests werden je nach klinischer Indikation beim Vorliegen von Anzeichen oder Symptomen einer Hyperthyreose empfohlen.

Pulmonale veno-okklusive Krankheit

Bei Patienten mit veno-okklusiver Erkrankung wurde unter Therapie mit Vasodilatatoren (hauptsächlich Prostacycline) über Fälle von Lungenödem berichtet. Daher sollte beim Auftreten von Symptomen eines Lungenödems die Möglichkeit einer pulmonalen veno-okklusiven Erkrankung in Betracht gezogen werden. Sofern sich dies bestätigt, sollte die Behandlung mit Uptravi beendet werden.

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

Für Patienten über 75 Jahre liegen nur begrenzte klinische Erfahrungen vor. Daher sollte Uptravi bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

Es liegen keine klinischen Erfahrungen zu Uptravi bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung vor (Child-Pugh-Klasse C), daher sollte Uptravi bei diesen Patienten nicht eingesetzt werden. Die Exposition mit Selexipag und seinem aktiven Metaboliten ist bei Patienten mit mittlerer Leberfunktionsstörung erhöht (z. B. Child-Pugh-Klasse B; siehe Abschnitt 5.2). Bei Patienten mit mittlerer Leberfunktionsstörung sollte Uptravi einmal täglich eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [eGFR] < 30 ml/min/1,73 m^2) sollte die Dosistitration mit Vorsicht vorgenommen werden. Es liegen keine Erfahrungen mit Uptravi bei Dialyse-Patienten vor (siehe Abschnitt 5.2), daher wird Uptravi bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter sollten während der Einnahme von Uptravi eine wirksame Methode zur Empfängnisverhütung anwenden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Einfluss anderer Arzneimittel auf Selexipag

Selexipag wird durch die hepatische Carboxylesterase 1 (CES1) zu seinem aktiven Metaboliten hydrolysiert (siehe Abschnitt 5.2). Selexipag und sein aktiver Metabolit werden beide durch CYP2C8 und CYP3A4 oxidativ verstoffwechselt. Die Glucuronidierung des aktiven Metaboliten wird durch UGT1A3 und UGT2B7 katalysiert. Selexipag und sein aktiver Metabolit sind Substrate von OATP1B1 und OATP1B3. Selexipag ist ein schwaches Substrat der P-gp- Effluxpumpe. Der aktive Metabolit ist ein schwaches Substrat des Breast Cancer Resistance-Protein (BCRP).

Die Pharmakokinetik von Selexipag und seinem aktiven Metaboliten wird nicht durch Warfarin beeinflusst.

Inhibitoren oder Induktoren von CYP2C8, UGT1A3 und UGT2B7

Der Einfluss von Inhibitoren von CYP2C8 (Gemfibrozil), Inhibitoren von UGT1A3 und UGT2B7 (Valproinsäure, Probenicid und Fluconazol), Induktoren von CYP2C8 (Rifampicin, Rifapentin) oder Induktoren von UGT1A3 und UGT2B7 (Rifampicin) auf die Exposition mit Selexipag und seinem aktiven Metaboliten wurde nicht untersucht. Bei der gleichzeitigen Anwendung dieser Medikamente zusammen mit Uptravi ist Vorsicht geboten. Eine potenzielle pharmakokinetische Interaktion mit starken Inhibitoren oder Induktoren dieser Enzyme kann nicht ausgeschlossen werden.

Inhibitoren oder Induktoren von CYP3A4

Bei zusätzlicher Gabe von zweimal täglich 400/100 mg Lopinavir/Ritonavir, einem starken Inhibitor von CYP3A4, erhöhte sich die Exposition mit Selexipag auf etwa das Doppelte, während die Exposition mit dem aktiven Metaboliten von Selexipag unverändert blieb. Angesichts der 37-fach stärkeren Wirksamkeit des aktiven Metaboliten wird dies als klinisch nicht relevant angesehen. Da ein starker Inhibitor von CYP3A4 die Pharmakokinetik des aktiven Metaboliten nicht beeinflusst, scheint der CYP3A4-Signalweg für die Elimination des aktiven Metaboliten nicht von Bedeutung zu sein. Es ist daher auch kein Einfluss eines CYP3A4-Induktors auf die Pharmakokinetik des aktiven Metaboliten zu erwarten.

PAH-spezifische Therapien

In der placebokontrollierten Phase-3-Studie mit PAH-Patienten führte die Gabe von Selexipag in Kombination mit einem ERA und einem PDE-5-Inhibitor zu einer Reduktion der Exposition des aktiven Metaboliten um 30%.

Transporter-Inhibitoren (Lopinavir/Ritonavir)

Bei zusätzlicher Gabe von zweimal täglich 400/100 mg Lopinavir/Ritonavir, einem starken OATP (OATP1B1 und OATP1B3) und P-gp-Inhibitor, erhöhte sich die Exposition mit Selexipag auf etwa das Doppelte, während die Exposition mit dem aktiven Metaboliten von Selexipag unverändert blieb. Da der pharmakologische Effekt von Selexipag hauptsächlich auf dem aktiven Metaboliten beruht, wird dies als klinisch nicht relevant angesehen.

Einfluss von Selexipag auf andere Medikamente

Selexipag und sein aktiver Metabolit sind in klinisch relevanten Konzentrationen keine Inhibitoren der Cytochrom-P450-Enzyme. Selexipag und sein aktiver Metabolit hemmen keine Transportproteine. Es ist nicht zu erwarten, dass Selexipag und sein aktiver Metabolit in klinisch relevanten Konzentrationen Cytochrom-P450-Enzyme in der Leber und Niere induzieren. In vitro-Daten weisen darauf hin, dass Selexipag ein Induktor sowohl von CYP3A4 als auch CYP2C9 im Darm sein könnte.

Antikoagulanzien oder Inhibitoren der Thrombozytenaggregation

Selexipag ist in vitro ein Inhibitor der Thrombozytenaggregation. In der placebokontrollierten Phase-3-Studie

mit PAH-Patienten ließ sich kein erhöhtes Blutungsrisiko im Vergleich mit Placebo feststellen. Das gilt auch, wenn Selexipag mit Antikoagulanzien (wie Heparin, Antikoagulanzien vom Cumarin-Typ) oder Inhibitoren der Thrombozytenaggregation verabreicht wurde. In einer Studie mit gesunden Probanden hatte Selexipag (400 Mikrogramm zweimal täglich) nach Einmalgabe von 20 mg Warfarin keinen Einfluss auf die Exposition mit S-Warfarin (CYP2C9-Substrat) oder R-Warfarin (CYP3A4-Substrat). Der pharmakodynamische Effekt von Warfarin auf die International Normalized Ratio (INR) wurde durch Selexipag nicht beeinflusst.

Hormonale Kontrazeptiva

Es wurden keine spezifischen Studien zu Arzneimittel-Wechselwirkungen mit hormonalen Kontrazeptiva durchgeführt. Da Selexipag nicht die Exposition mit dem CYP3A4-Substrat R-Warfarin oder dem CYP2C9-Substrat S-Warfarin beeinflusste, wird keine reduzierte Wirksamkeit hormonaler Kontrazeptiva erwartet.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter sollten während der Einnahme von Uptravi eine wirksame Methode zur Empfängnisverhütung anwenden.

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten zum Einsatz von Selexipag bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien lassen keine direkten oder indirekten schädlichen Auswirkungen hinsichtlich einer Reproduktionstoxizität erkennen. Selexipag und sein Hauptmetabolit zeigten in in vitro Studien an Tierarten, die zur Untersuchung von Reproduktionstoxizität im Vergleich zum Menschen benutzt werden, eine 20- bis 80-fach niedrigere Prostacyclin (IP)-Rezeptorpotenz. Daher sind die Sicherheitsmargen für potenzielle IP-Rezeptor-vermittelte Effekte auf die Reproduktion dementsprechend niedriger als für nicht-IP-assoziierte Effekte (siehe Abschnitt 5.3).

Uptravi wird nicht während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter empfohlen, die keine Kontrazeption anwenden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Selexipag oder seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Bei Ratten gehen Selexipag oder seine Metaboliten in die Milch über (siehe Abschnitt 5.3). Ein Risiko für den gestillten Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Uptravi sollte während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität

Es liegen keine klinischen Daten vor. Bei Studien mit Ratten führten hohe Dosierungen von Selexipag zu vorübergehenden Störungen des Brunstzyklus, die nicht die Fertilität beeinflussten (siehe Abschnitt 5.3). Die Relevanz für Menschen ist nicht bekannt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Uptravi hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Der klinische Status des Patienten sowie das Nebenwirkungsprofil von Selexipag (wie Kopfschmerzen oder arterielle Hypotonie) sollten bei der Beurteilung der Verkehrstüchtigkeit und der Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen berücksichtigt werden.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen waren Kopfschmerzen, Diarrhoe, Übelkeit und Erbrechen, Kieferschmerzen, Myalgie, Extremitätenschmerz, Arthralgie und Flush. Diese Nebenwirkungen traten häufiger während der Hochtitrierungsphase auf. Die Mehrheit dieser Nebenwirkungen war leichten bis mittleren Schweregrades.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Sicherheit von Selexipag wurde in einer placebokontrollierten Phase-3-Langzeitstudie bei 1.156 Patienten mit symptomatischer PAH untersucht. Die mittlere Therapiedauer betrug 76,4 Wochen (Median 70,7 Wochen) in der Selexipag-Gruppe und 71,2 Wochen (Median 63,7 Wochen) in der Placebo-Gruppe. Die Exposition mit Selexipag betrug bis zu 4,2 Jahre.

Mit Selexipag assoziierte Nebenwirkungen, die in dieser zulassungsrelevanten Studie beobachtet wurden, finden sich in der unten stehenden Tabelle. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen in der Reihenfolge des abnehmenden Schweregrads aufgeführt.

Systemorganklasse	***Sehr häufig (≥ 1/10)***	***Häufig (≥ 1/100, < 1/10)***	***Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)***
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Anämie Abfall der Hämoglobinkonzentration	
Endokrine Erkrankungen		Hyperthyreose Abfall Thyreoidea-stimulierendes Hormon (TSH) (siehe Abschnitt 4.4)	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Reduzierter Appetit Gewichtsverlust	
Erkrankungen des Nerven-	Kopfschmerzen*		

systems			
Herzerkrankungen			Sinustachykardien (siehe Abschnitt 4.4)
Gefäßerkrankungen	Flush*	Arterielle Hypotonie (siehe Abschnitt 4.4)	
Erkrankungen der Atem- wege, des Brustraums und des Mediastinums	Nasopharyngitis (nicht infektiöser Genese)	Verstopfte Nase	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhoe* Übelkeit* Erbrechen*	Abdominelle Schmerzen	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Hautausschlag Urtikaria Erythem	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Kieferschmerzen* Myalgie* Arthralgie* Extremitätenschmerz*		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Schmerzen	

* Siehe Abschnitt „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Pharmakologische Wirkungen während Titration und Erhaltungstherapie

Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der pharmakologischen Wirkung von Selexipag wurden häufig beobachtet, insbesondere während der Phase der individualisierten Dosistitration, und sind in der nachfolgenden Tabelle aufgeführt.

Prostacyclin-typische Nebenwirkungen	Titration		Erhaltungstherapie	
	Selexipag	Placebo	Selexipag	Placebo
Kopfschmerzen	64%	28%	40%	20%
Diarrhoe	36%	12%	30%	13%
Übelkeit	29%	13%	20%	10%
Kieferschmerzen	26%	4%	21%	4%
Myalgie	15%	5%	9%	3%
Extremitätenschmerz	14%	5%	13%	6%
Erbrechen	14%	4%	8%	6%
Flush	11%	4%	10%	3%
Arthralgien	7%	5%	9%	5%

Diese Veränderungen waren üblicherweise vorübergehend oder mit symptomatischer Therapie behandelbar. 7,5% der Patienten unter Selexipag beendeten die Therapie wegen dieser Nebenwirkungen. Die ungefähre Rate schwerer Nebenwirkungen betrug 2,3% in der Selexipag-Gruppe und 0,5% unter Placebo. In der klinischen Praxis sprachen gastrointestinale Ereignisse auf Antidiarrhoika, Antiemetika sowie Mittel gegen Übelkeit und/oder Medikamente gegen funktionelle Magen-Darm-Beschwerden an. Schmerz-assoziierte Ereignisse wurden oft mit Analgetika wie Paracetamol behandelt.

Abfall der Hämoglobinkonzentration

In einer placebokontrollierten Phase-3-Studie mit PAH-Patienten lagen die mittleren Veränderungen des Hämoglobin (Hb)-Wertes bei den regelmäßigen Kontrolluntersuchungen im Vergleich zum Ausgangswert bei −0,34 bis −0,02 g/dl in der Selexipag-Gruppe versus −0,05 bis 0,25 g/dl in der Placebo-Gruppe. Ein Abfall der Hb-Werte versus Ausgangswert unter 10 g/dl wurde bei 8,6% der Patienten unter Selexipag und 5,0% in der Placebo-Gruppe berichtet.

Schilddrüsenfunktionstests

In einer placebokontrollierten Phase-3-Studie mit PAH-Patienten wurde das Auftreten einer Hyperthyreose bei 1,6% der Patienten in der Selexipag-Gruppe beobachtet, was bei keinem Patienten unter Placebo der Fall war (siehe Abschnitt 4.4). Bei den meisten Kontrolluntersuchungen wurde in der Selexipag-Gruppe ein Abfall (bis zu −0,3 mU/l von einem medianen Ausgangswert von 2,5 mU/l) des medianen TSH-Werts (Thyreoidea-stimulierendes Hormon) beobachtet. In der Placebo-Gruppe waren geringe Veränderungen der medianen Werte nachzuweisen. In beiden Gruppen fanden sich keine wesentlichen Veränderungen der Trijodthyronin- oder Thyroxin-Werte.

Anstieg der Herzfrequenz

In der placebokontrollierten Phase-3-Studie mit PAH-Patienten wurde ein vorübergehender Anstieg der mittleren Herzfrequenz um 3–4 Schläge pro Minute 2–4 Stunden nach der Einnahme beobachtet. Elektrokardio-

graphische Untersuchungen zeigten bei 11,3% der Patienten unter Selexipag eine Sinustachykardie, verglichen mit 8,8% der Patienten in der Placebo-Gruppe (siehe auch Abschnitte 4.4. und 5.1).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es wurde über Einzelfälle einer Überdosierung bis zu 3.200 Mikrogramm berichtet. Eine leichte und vorübergehende Übelkeit war die einzige berichtete Folge. Im Fall der Überdosierung sollten nach Bedarf Supportivmaßnahmen durchgeführt werden. Aufgrund der hohen Proteinbindung von Selexipag und seinem aktiven Metaboliten ist eine Dialyse wahrscheinlich nicht wirksam.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antithrombotische Mittel, Thrombozytenaggregationshemmer exkl. Heparin,

ATC-Code: B01AC27

Wirkmechanismus

Selexipag ist ein selektiver IP-Rezeptor-Agonist, der sich von Prostacyclin und seinen Analoga unterscheidet. Selexipag wird durch CES1 zum aktiven Metaboliten hydrolysiert, der etwa 37-fach wirksamer ist als Selexipag. Selexipag und sein aktiver Metabolit sind hochaffine IP-Rezeptor-Agonisten mit einer hohen Selektivität für den IP-Rezeptor im Vergleich zu anderen Prostanoid-Rezeptoren (EP_1–EP_4, DP, FP und TP). Die Selektivität gegenüber EP_1, EP_3, FP und TP ist wichtig, da diese als Rezeptoren mit kontraktiler Wirkung im Gastrointestinaltrakt und in den Blutgefäßen bekannt sind. Die Selektivität gegenüber EP_2, EP_4 und DP_1 ist wichtig, da diese Rezeptoren immunsuppressive Wirkungen vermitteln.

Die Stimulation des IP-Rezeptors durch Selexipag und seinen aktiven Metaboliten führt zur Vasodilatation sowie zur Hemmung von Zellproliferation und Fibrose. Selexipag verhindert im Rattenmodell der PAH ein kardiales und pulmonales Remodelling und führt zu einer proportionalen Abnahme des pulmonalen und peripheren Drucks. Dies spricht dafür, dass die periphere Vasodilatation die pulmonale pharmakodynamische Wirksamkeit widerspiegelt. Selexipag bewirkt in vitro im Rattenmodell weder eine Desensibilisierung des IP-Rezeptors noch eine Tachyphylaxie.

Pharmakodynamische Wirkungen

Kardiale Elektrophysiologie

In einer QT-Studie bei gesunden Probanden zeigte die wiederholte Gabe von zweimal täglich 800 Mikrogramm und 1.600 Mikrogramm Selexipag keine Auswirkungen auf die kardiale Repolarisation (QT_c-Intervall) oder Überleitung (PR-und QRS-Intervalle) bei geringer Zunahme der Herzfrequenz (der placebokorrigierte, Baseline-adjustierte Anstieg der Herzfrequenz erreichte 6– 7 Schläge pro Minute 1,5–3 Stunden nach Einnahme von 800 Mikrogramm Selexipag und 9– 10 Schläge pro Minute zu den gleichen Zeitpunkten nach Einnahme von 1.600 Mikrogramm Selexipag).

Gerinnungsfaktoren

In Phase-1- und -2-Studien wurde unter Selexipag ein leichter Abfall der Spiegel des Von-Willebrand- Faktors (vWF) im Plasma beobachtet; die vWF-Werte blieben oberhalb des unteren Normwertes.

Pulmonale Hämodynamik

Eine doppelblinde, placebokontrollierte klinische Phase-2-Studie untersuchte die Hämodynamik bei PAH-Patienten der WHO-FC II bis III nach 17 Wochen Therapie mit Selexipag und gleichzeitiger Gabe von ERA und/oder PDE-5-Inhibitoren. Die Patienten, bei denen Selexipag bis zu einer individuell verträglichen Dosierung titriert wurde (Titrationsschritte von zweimal täglich 200 Mikrogramm bis zu zweimal täglich 800 Mikrogramm; n = 33), erzielten eine statistisch signifikante Reduktion des mittleren pulmonalen Gefäßwiderstands von 30,3% (95%-Konfidenzintervall [KI] −44,7%, −12,2%; p = 0,0045) sowie einen Anstieg des Herzindex (medianer Therapieeffekt 0,41 l/min/m^2 (95%-KI: 0,10, 0,71) verglichen mit Placebo (n = 10).

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Wirksamkeit bei Patienten mit PAH

Die Wirkung von Selexipag auf die Progression der PAH wurde in einer doppelblinden, placebokontrollierten, multizentrischen und ereignisgesteuerten Langzeitstudie (maximale Expositionsdauer ca. 4,2 Jahre) der Phase 3 im Parallelgruppendesign bei 1.156 Patienten mit symptomatischer PAH (WHO-FC I–IV) gezeigt. Die Patienten erhielten randomisiert zweimal täglich entweder Placebo (n = 582) oder Selexipag (n = 574). Die Dosis wurde in wöchentlichen Intervallen in Schritten von 200 Mikrogramm zweimal täglich gesteigert, um die individualisierte Erhaltungsdosis festzulegen (200–1.600 Mikrogramm zweimal täglich).

Der primäre Endpunkt war definiert als die Zeit bis zum Auftreten des ersten Morbiditäts- oder Mortalitätsereignisses bis zum Ende der Behandlung. Diese Ereignisse waren definiert als Tod jeglicher Ursache oder PAH-bedingte Hospitalisierung oder Progression der PAH mit der Notwendigkeit einer Lungentransplantation

oder Ballon-Atrioseptostomie oder Beginn einer parenteralen Prostanoid-Therapie oder dauerhaften Sauerstoff-Gabe oder als „andere Progressionsereignisse“. Andere Progressionsereignisse waren bei Patienten in WHO-FC II oder III zu Studienbeginn definiert durch Reduktion der 6-Minuten-Gehstrecke (6-MWD) vom Ausgangswert um ≥ 15% sowie Verschlechterung der WHO-FC sowie bei Patienten in WHO-FC III oder IV zu Studienbeginn durch Reduktion der 6-Minuten-Gehstrecke (6-MWD) vom Ausgangswert um ≥ 15% und die Notwendigkeit einer zusätzlichen PAH-spezifischen Therapie.
Alle Ereignisse wurden von einem unabhängigen und verblindeten Bewertungskomitee bestätigt.
Das mittlere Alter der Patienten lag bei 48,1 Jahren (Bereich 18–80 Jahre). Die Mehrheit der Studienteilnehmer waren Kaukasier (65,0%) und weiblich (79,8%). Etwa 1%, 46%, 53% und 1% der Patienten befanden sich zu Studienbeginn in der WHO-FC I, II, III und IV.
Die idiopathische/erbliche PAH war in der Studienpopulation die häufigste PAH-Ätiologie (58%), gefolgt von PAH in Assoziation mit Bindegewebserkrankungen (29%), PAH in Assoziation mit einfachen korrigierten angeborenen Herzfehlern (10%) sowie PAH in Assoziation mit anderen Ätiologien (Arzneimittel und Toxine [2%] und HIV [1%]).
Die Mehrzahl der eingeschlossenen Patienten (80%) war bei Studienbeginn bereits auf eine spezifische PAH-Therapie mit stabiler Dosis eingestellt, entweder mit einem ERA (15%) oder einem PDE-5-Inhibitor (32%) oder mit einem ERA und einem PDE-5-Inhibitor (33%).
Die mediane Gesamtdauer der Doppelblindbehandlung betrug 63,7 Wochen für die Placebo-Gruppe und 70,7 Wochen für die Selexipag-Gruppe. 23% der Patienten unter Selexipag erreichten eine Erhaltungsdosis im Bereich von 200 bis 400 Mikrogramm zweimal täglich, 31% eine Dosis zwischen 600 und 1.000 Mikrogramm zweimal täglich und 43% eine Dosis zwischen 1.200 und 1.600 Mikrogramm zweimal täglich.
Die Behandlung mit Selexipag 200–1.600 Mikrogramm zweimal täglich führte im Vergleich zu Placebo zu einer 40%-igen Risikoreduktion für das Auftreten eines Morbiditäts- oder Mortalitätsereignisses bis zu 7 Tage nach der letzten Einnahme (Hazard Ratio [HR] 0,60; 99%-KI: 0,46, 0,78; Logrank p- Wert < 0,0001) (Abbildung 1). Der positive Effekt von Selexipag war in erster Linie auf die Reduktion der PAH-bedingten Hospitalisierungen und eine Reduktion anderer Progressionsereignisse zurückzuführen (Tabelle 1).

Abbildung 1 Kaplan-Meier-Schätzungen für das erste Morbiditäts-Mortalitätsereignis

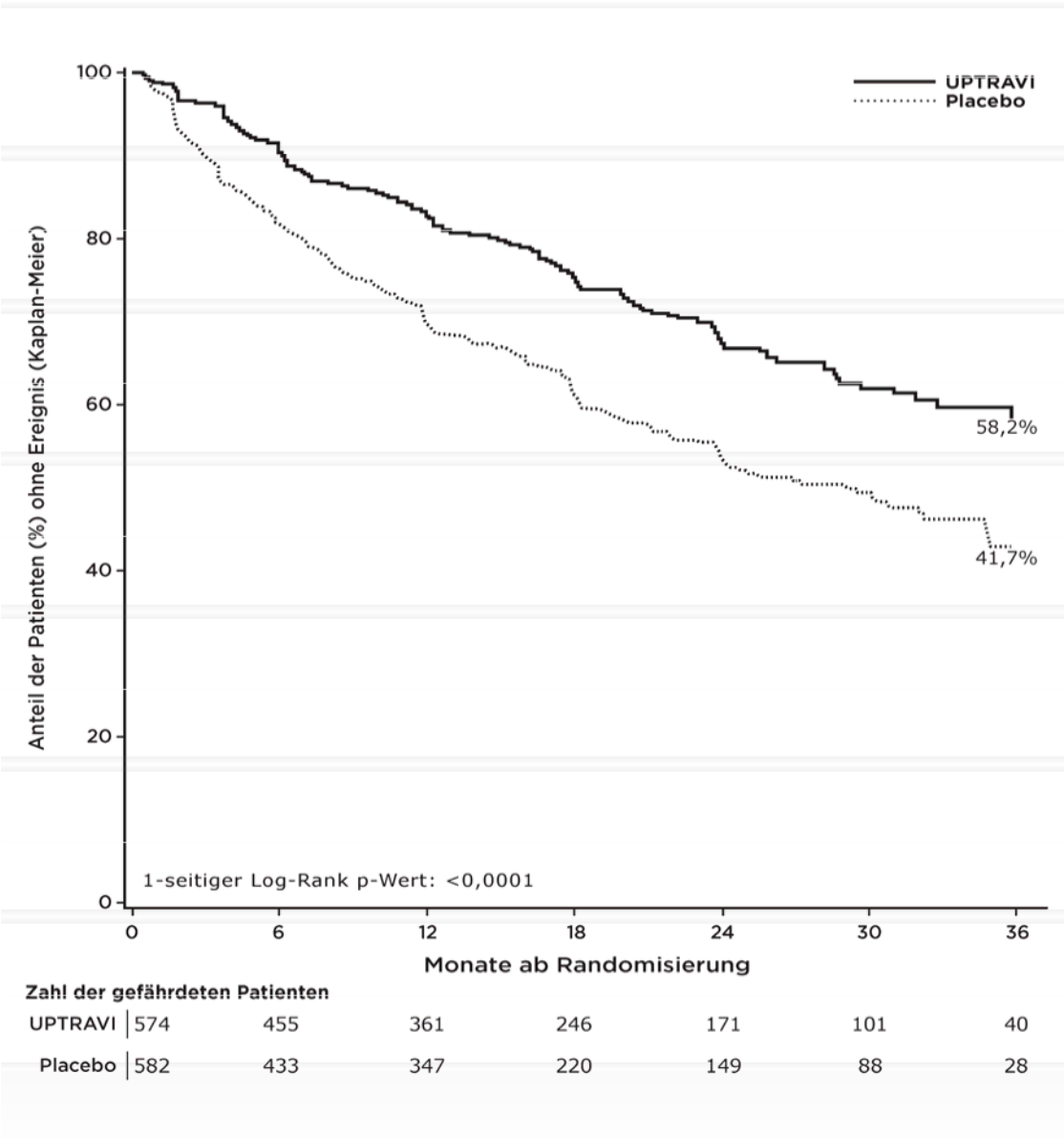

Tabelle 1 Zusammenfassung der Ereignisse

Endpunkte und Statistik	***Patienten mit einem Ereignis***		***Therapievergleich: Selexipag vs. Placebo***			
	Placebo (n = 582)	***Selexipag (n = 574)***	***Absolute Risikoreduktion***	***Relative Risikoreduktion (99%-KI)***	***HR (99%-KI)***	***p-Wert***
Morbiditäts- Mortalitätsereignis[a]	58,2%	41,7%	16,5%	40% (22%; 54%)	0,60 (0,46; 0.78)	< 0,0001
Hospitalisierung[b] aufgrund von PAH n (%)	109 (18,7%)	78 (13,6%)	5,1%	33% (2%; 54%)	0,67 (0,46; 0,98)	0,04
Erkrankungsprogression[b] n (%)	100 (17,2%)	38 (6,6%)	10,6%	64% (41%; 78%)	0,36 (0,22; 0,59)	< 0,0001
Beginn Prostanoid- i.v./s.c. oder Sauerstofftherapien[b, c] n (%)	15 (2,6%)	11 (1,9%)	0,7%	32% (–90%; 76%)	0,68 (0,24; 1,90)	0,53
Tod bis zum EOT + 7 Tage[d] n (%)	37 (6,4%)	46 (8,0%)	–1,7%	–17% (–107%;34%)	1,17 (0,66, 2,07)	0,77

Tod bis zum Studienende[d] n (%)	105 (18,0%)	100 (17,4%)	0,6%	3% (–39%; 32%)	0,97 (0,68; 1,39)	0,42

KI = Konfidenzintervall; EOT = Therapieende; HR = Hazard Ratio; i.v. = intravenös; PAH = pulmonal arterielle Hypertonie;
s.c. = subkutan

[a] Anteil der Patienten mit einem Ereignis nach 36 Monaten (%) = 100 × (1 – Kaplan-Meier-Schätzung); Hazard Ratio geschätzt mittels Cox' Proportional-Hazard-Modell; nicht stratifizierter einseitiger Logrank-p-Wert

[b] Anteil der Patienten mit einem Ereignis als Teil des primären Endpunkts bis zum EOT + 7 Tage; Hazard Ratio geschätzt mittels Aalen-Johansen-Methode; zweiseitiger Gray's-Test-p-Wert

[c] Umfasst „Notwendigkeit einer Lungentransplantation oder atrialen Septostomie" (1 Patient in der Selexipag-Gruppe und 2 in der Placebo-Gruppe)

[d] Anteil der Patienten mit einem Ereignis bis zum EOT + 7 Tage (Studienende) (%); Hazard Ratio geschätzt mittels Cox' Proportional-Hazard-Modell; nicht stratifizierter einseitiger Logrank-p-Wert

Der numerische Anstieg der Todesfälle bis zum Ende der Behandlung + 7 Tage, aber nicht bis zum Studienende, wurde weiter mithilfe mathematischer Modellierung untersucht. Diese Untersuchung zeigte, dass das Ungleichgewicht der Todesfälle in Übereinstimmung mit der Vermutung eines neutralen Effekts auf die PAH-Mortalität und Reduktion der nicht-tödlichen Ereignisse ist.

Der für Selexipag versus Placebo beobachtete Therapieeffekt auf den primären Endpunkt war über die individualisierten Erhaltungsdosen hinweg konsistent, wie die Hazard Ratio für die drei vordefinierten Gruppen (0,60 für 200–400 Mikrogramm zweimal täglich, 0,53 für 600–1.000 Mikrogramm zweimal täglich und 0,64 für 1.200–1.600 Mikrogramm zweimal täglich) zeigte. Dies war konsistent zu dem gesamten Behandlungseffekt (0,60).

Die Wirksamkeit von Selexipag auf den primären Endpunkt war über alle Subgruppen hinweg konsistent (Alter, Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit, PAH-Ätiologie, geographische Region, WHO-FC sowie unter Monotherapie oder in Kombination mit einem ERA oder PDE-5-Inhibitor oder als Triple-Therapie sowohl mit ERA als auch PDE-5-Inhibtor).

Die Zeit bis zum PAH-assoziierten Todesfall oder bis Hospitalisierung aufgrund einer PAH wurde als sekundärer Endpunkt untersucht. Das Risiko für ein Ereignis dieses Endpunkts wurde unter Selexipag um 30% versus Placebo reduziert (HR 0,70, 99%-KI: 0,50, 0,98; einseitiger Logrank p = 0,0031).

Der prozentuale Anteil von Patienten mit einem Ereignis bis Monat 36 betrug 28,9% unter Selexipag und 41,3% unter Placebo, das entspricht einer absoluten Risikoreduktion von 12,4%.

Die Anzahl der Patienten, die als erstes Ereignis in Folge ihrer PAH verstarben oder aufgrund der PAH hospitalisiert werden mussten, betrug am Therapieende (EOT) 102 (17,8%) in der Selexipag-Gruppe und 137 (23,5%) unter Placebo. PAH-bedingt verstarben 16 (2,8%) Patienten nach Gabe von Selexipag und 14 (2,4%) Patienten im Placebo-Arm. 86 (15,0%) Patienten unter Selexipag und 123 (21,1%) Patienten unter Placebo mussten PAH-bedingt stationär behandelt werden. Selexipag reduzierte im Vergleich mit Placebo das Risiko für eine Hospitalisierung aufgrund von PAH als erstem Ereignis (HR 0,67, 99%-KI: 0,46, 0,98; einseitiger Logrank p = 0,04).

Die Gesamtzahl der Todesfälle jedweder Ursache bis Studienende (EOS) betrug unter Selexipag 100 (17,4%) und 105 (18,0%) unter Placebo (HR 0,97, 99%-KI: 0,68, 1,39). Die Anzahl der PAH- assoziierten Todesfälle bis Studienende (EOS) lag bei 70 (12,2%) unter Selexipag und 83 (14,3%) in der Placebo-Gruppe.

Symptomatische Endpunkte

Als ein sekundärer Endpunkt wurde die körperliche Leistungsfähigkeit evaluiert. Die mediane 6-Minuten-Gehstrecke (6 minute walk distance; 6-MWD) zu Studienbeginn betrug in der Selexipag-Gruppe 376 m (Bereich: 90–482 m) und 369 m (Bereich: 50–515 m) unter Placebo. Die Behandlung mit Selexipag führte zu einer placebokorrigierten mittleren Steigerung der 6-MWD, gemessen zum Zeitpunkt der niedrigsten Wirkstoffkonzentration (etwa 12 Stunden nach Einnahme), um 12 Meter bis Woche 26 (99%-KI: 1,24 m; einseitiger Logrank p = 0,0027). Bei Patienten ohne begleitende PAH-spezifische Therapie betrug der Behandlungseffekt zum Zeitpunkt der niedrigsten Wirkstoffkonzentration 34 m (99%-KI: 10, 63 m).

Bei einer Subgruppe von Patienten der GRIPHON-Studie wurde die Lebensqualität mittels des CAMPHOR-Fragebogens (Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review) erfasst. Es zeigte sich kein signifikanter Behandlungseffekt vom Ausgangswert bis Woche 26.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Behörde hat für Uptravi eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung der pulmonalen Hypertonie gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Selexipag und seinem aktiven Metaboliten wurde hauptsächlich an gesunden Pro-

banden untersucht. Die Pharmakokinetik von Selexipag und seinem aktiven Metaboliten war nach Verabreichung von Einzel- und Mehrfachdosen bis zu einer Einzeldosis von 800 Mikrogramm und Mehrfachdosen bis zu 1.800 Mikrogramm jeweils zweimal täglich Dosis-proportional. Nach Mehrfachdosierung wurde für Selexipag und seinen aktiven Metaboliten innerhalb von 3 Tagen ein Steady-state erreicht. Nach Mehrfachgabe kam es weder für Selexipag noch für seinen aktiven Metaboliten zu einer Akkumulation im Plasma.
Bei gesunden Probanden betrug die interindividuelle Variabilität der Exposition (Fläche unter der Kurve im Dosierungsintervall) im Steady-state für Selexipag 43% und für seinen aktiven Metaboliten 39%. Die intraindividuelle Variabilität der Exposition lag bei 24% für Selexipag und 19% für seinen aktiven Metaboliten.
Die Exposition mit Selexipag und seinem aktiven Metaboliten im Steady-state war bei PAH-Patienten und gesunden Probanden vergleichbar. Die Pharmakokinetik von Selexipag und seinem aktiven Metaboliten wurde bei PAH-Patienten nicht von dem Schweregrad der Erkrankung beeinflusst und blieb über den Zeitverlauf unverändert.

Resorption

Selexipag wird schnell resorbiert und durch CES1 in der Leber zu seinem aktiven Metaboliten hydrolysiert.
Die maximalen Plasmakonzentrationen von Selexipag und seinem aktiven Metaboliten werden innerhalb von 1 bis 3 Stunden bzw. 3 bis 4 Stunden nach oraler Einnahme erreicht.
Die absolute Bioverfügbarkeit von Selexipag bei Menschen liegt bei etwa 49%. Dies ist höchstwahrscheinlich auf einen First-Pass-Effekt von Selexipag zurückzuführen, da Plasmakonzentrationen des aktiven Metaboliten nach derselben oralen und intravenösen Gabe ähnlich sind.
Bei Kaukasiern wird die Verfügbarkeit von Selexipag nach einer Einzeldosis von 400 Mikrogramm durch Nahrungsmittel um 10% gesteigert und bei Japanern um 15% reduziert, während die Verfügbarkeit des aktiven Metaboliten durch Nahrungsmittel um 27% (Kaukasier) bzw. 12% (Japaner) reduziert wird. Es berichteten mehr Patienten über das Auftreten von Nebenwirkungen nach Einnahme von Selexipag im nüchternen Zustand als nach den Mahlzeiten.

Verteilung

Selexipag und sein aktiver Metabolit werden stark an Plasmaproteine gebunden (ca. 99% insgesamt und im gleichen Ausmaß an Albumin und Alpha-1-Glykoprotein). Das Verteilungsvolumen von Selexipag im Steady-state beträgt 11,7 l.

Biotransformation

Durch die enzymatische Hydrolysierung des Acyl-Sulfonamids durch CES1 wird der aktive Metabolit gebildet. Die oxidative Metabolisierung wird durch CYP3A4 und CYP2C8 katalysiert und resultiert in der Bildung von hydroxylierten und dealkylierten Substanzen. UGT1A3 und UGT2B7 sind bei der Glukuronisierung des aktiven Metaboliten involviert. Mit Ausnahme des aktiven Metaboliten macht keiner der im humanen Plasma zirkulierenden Metabolite mehr als 3% der gesamten Wirkstoffmenge aus. Sowohl bei gesunden Probanden als auch bei PAH-Patienten ist die Exposition mit dem aktiven Metaboliten im Steady-state ca. 3- bis 4-fach höher als die Ausgangssubstanz.

Elimination

Selexipag wird hauptsächlich nach Metabolisierung ausgeschieden. Die mittlere terminale Halbwertszeit beträgt für Selexipag 0,8–2,5 Stunden und für den aktiven Metaboliten 6,2–13,5 Stunden. Die Gesamt-Clearance von Selexipag beträgt 17,9 l/h. Bei gesunden Probanden war 5 Tage nach Einnahme die Ausscheidung vollständig beendet und erfolgte primär über die Faeces (macht 93% der eingenommenen Dosierung aus), verglichen mit 12% über den Urin.

Besondere Populationen

Bei gesunden Probanden und bei PAH-Patienten haben Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit, Lebensalter oder Körpergewicht keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Selexipag und seinem aktiven Metaboliten.

Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR < 30 ml/min/1,73 m^2) zeigte sich ein Anstieg der Exposition mit Selexipag und seinem aktiven Metaboliten um das 1,4- bzw. 1,7-Fache (maximale Plasmakonzentration und Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeitkurve).

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit leichter (Child-Pugh-Klasse A) oder mittlerer (Child-Pugh-Klasse B) Leberfunktionsstörung war die Exposition mit Selexipag um das 2- bzw. 4-Fache im Vergleich mit gesunden Probanden erhöht. Die Exposition mit dem aktiven Metaboliten blieb bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung nahezu unverändert und verdoppelte sich bei Patienten mit mittlerer Leberfunktionsstörung. Nur 2 Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) wurden mit Selexipag behandelt. Die Exposition mit Selexipag und seinem aktiven Metaboliten war bei diesen 2 Patienten vergleichbar mit der bei Patienten mit mittlerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B).
Basierend auf Modell- und Simulierungsdaten einer Studie bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen wird die Exposition mit Selexipag im Steady-state bei Patienten mit mittlerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B) nach täglicher Einmalgabe etwa 2-fach höher als bei Gesunden unter täglicher Zweimalgabe angenommen. Die Exposition mit dem aktiven Metaboliten im Steady state ist bei diesen Patienten nach täglicher Einmalgabe voraussichtlich vergleichbar mit der bei gesunden Probanden während täglicher Zwei-

malgabe. Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) zeigten eine vergleichbare vorausgesagte Exposition im Steady-state wie Patienten mit mittlerer Leberfunktionsstörung unter täglicher Einmalgabe.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Toxizitätsstudien mit wiederholter Verabreichung bei Nagetieren führte die verstärkte pharmakologische Wirkung zu einem starken Blutdruckabfall und vorübergehenden klinischen Symptomen sowie reduzierter Nahrungsaufnahme und verminderter Gewichtszunahme.

Bei erwachsenen und jungen Hunden konnten der Intestinaltrakt sowie der Knochen / das Knochenmark als Hauptzielorgane unter Behandlung mit Selexipag identifiziert werden. Bei jungen Hunden wurde ein verzögerter Verschluss der femoralen und/oder tibialen Wachstumsfugen beobachtet. Ein NOAEL (No Observed Adverse Effect Level; Dosis ohne beobachtete schädigende Wirkung) wurde nicht etabliert. Bei jungen Hunden wurde sporadisch eine Darminvagination aufgrund von Prostacyclin-assoziierten Effekten auf die intestinale Motilität beobachtet. Der für die Potenz des IP-Rezeptors adaptierte Sicherheitsspielraum für den aktiven Metaboliten betrug das 2-Fache (basierend auf der Gesamtexposition) im Verhältnis zur humantherapeutischen Exposition. Diese Beobachtung ließ sich nicht bei Toxizitätsstudien mit Mäusen oder Ratten nachweisen. Aufgrund der Spezies-spezifischen Sensitivität bei Hunden, eine Darminvagination zu entwickeln, wird dieser Befund als für erwachsene Menschen nicht relevant angesehen.

Eine gesteigerte Verknöcherung und damit verbundene Veränderungen des Knochenmarks in Studien bei Hunden werden als Folge der Aktivierung des EP_4-Rezeptors bei Hunden angesehen. Da humane EP_4-Rezeptoren durch Selexipag oder seinen aktiven Metaboliten nicht aktiviert werden, ist dieser Effekt Spezies-spezifisch und daher bei Menschen nicht relevant.

Selexipag und sein aktiver Metabolit sind nach Basis der Gesamtevidenz aus Genotoxizitätsstudien nicht genotoxisch.

In einer zweijährigen Karzinogenitätsstudie kam es unter Gabe von Selexipag bei Mäusen zu einem Anstieg der Inzidenz von Schilddrüsen-Adenomen sowie Leydigzell-Adenomen bei Ratten. Die zugrunde liegenden Mechanismen sind Nager-spezifisch. Nur bei Ratten zeigte sich nach 2 Jahren Behandlung eine Tortuosität der retinalen Arteriolen. Mechanistisch betrachtet wird dieser Befund als eine Folge der dauerhaften Vasodilatation und konsekutiven Veränderungen der okulären Hämodynamik angesehen. Weitere histopathologische Befunde unter Selexipag wurden nur bei Expositionen beobachtet, die ausreichend über den maximalen humantherapeutischen Expositionen lagen. Dies weist auf eine nur geringe Relevanz für Menschen hin.

In einer bei Ratten durchgeführten Fertilitätsstudie erhöhte die Verlängerung des Brunstzyklus die Zahl der Tage bis zu Kopulation. Dies wurde bei Expositionen beobachtet, die 173-fach höher als die therapeutischen Expositionen waren (basierend auf der Gesamtexposition); der NOAEL lag 30-fach über den therapeutischen Expositionen. Andere Fertilitätsparameter wurden nicht beeinflusst.

Selexipag war bei Ratten und Kaninchen nicht teratogen (Expositionsabstände 13-fach über der therapeutischen Exposition mit Selexipag und 43-fach über der mit dem aktiven Metaboliten, basierend auf der Gesamtexposition). Die Sicherheitsmargen für potenzielle Prostacyclin(IP)-Rezeptor-assoziierte Effekte auf die Reproduktion (basierend auf der freien Exposition) betrugen 20 für die Fertilität sowie 5 und 1 für die embryofetale Entwicklung bei Ratten bzw. Kaninchen, angepasst an die Unterschiede der Rezeptorpotenz. In der prä- und postnatalen Entwicklungsstudie mit Ratten hatte Selexipag keine Auswirkung auf die Fortpflanzungsfunktion von Mutter- und Jungtieren.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Mannitol (E421),
Maisstärke,
niedrig substituierte Hyprolose,
Hydroxypropylcellulose,
Magnesiumstearat.

Filmüberzug

Uptravi 200 Mikrogramm Filmtablette

Hypromellose,
Propylenglycol,
Titandioxid (E171),
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O (E172),
Carnaubawachs.

Uptravi 400 Mikrogramm Filmtablette

Hypromellose,
Propylenglycol,
Titandioxid (E171),
Eisen(III)-oxid (E172),
Carnaubawachs.

Uptravi 600 Mikrogramm Filmtablette
Hypromellose,
Propylenglycol,
Titandioxid (E171),
Eisen(III)-oxid (E172),
Eisen(II,III)-oxid (E172),
Carnaubawachs.
Uptravi 800 Mikrogramm Filmtablette
Hypromellose,
Propylenglycol,
Titandioxid (E171),
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O (E172),
Eisen(II,III)-oxid (E172),
Carnaubawachs.
Uptravi 1.000 Mikrogramm Filmtablette
Hypromellose,
Propylenglycol,
Titandioxid (E171),
Eisen(III)-oxid (E172),
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O (E172),
Carnaubawachs.
Uptravi 1.200 Mikrogramm Filmtablette
Hypromellose,
Propylenglycol,
Titandioxid (E171),
Eisen(II,III)-oxid (E172),
Eisen(III)-oxid (E172),
Carnaubawachs.
Uptravi 1.400 Mikrogramm Filmtablette
Hypromellose,
Propylenglycol,
Titandioxid (E171),
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O (E172),
Carnaubawachs.
Uptravi 1.600 Mikrogramm Filmtablette
Hypromellose,
Propylenglycol
Titandioxid (E171),
Eisen(II,III)-oxid (E172),
Eisen(III)-oxid (E172),
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O (E172),
Carnaubawachs.

6.2 Inkompatibilitäten
Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit
3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung
Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses
Polyamide/Aluminium/HDPE/PE mit beigemischtem Trocknungsmittel/HDPE-Blisterpackung versiegelt mit einer Aluminiumfolie.
Uptravi 200 Mikrogramm Filmtabletten
Umkarton mit 10 oder 60 Filmtabletten oder 140 Filmtabletten (Titrationspackung).
Uptravi 400 Mikrogramm, 600 Mikrogramm, 800 Mikrogramm, 1.000 Mikrogramm, 1.200 Mikrogramm, 1.400 Mikrogramm und 1.600 Mikrogramm Filmtabletten
Umkarton mit 60 Filmtabletten.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung
Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

7. Inhaber der Zulassung
Actelion Registration Ltd

Chiswick Tower 13th Floor
389 Chiswick High Road
London W4 4AL
Vereinigtes Königreich

8. Zulassungsnummer

EU/1/15/1083/004

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

12. Mai 2016

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.