



Landeshauptleute  
Landessanitätsdirektionen  
Österreichische Apothekerkammer  
Österreichische Ärztekammer  
Landesärztekammern  
Anstaltsapotheken d. Universitätskliniken

Datum: 07.06.2017  
Kontakt: Mag. Rudolf Schranz  
Abteilung: Institut LCM / Abteilung: REGA  
Tel. / Fax: +43 (0) 505 55-36246  
E-Mail: rudolf.schranz@ages.at

Mitteilung des Bundesamts für Sicherheit im Gesundheitswesen über Maßnahmen zur Gewährleistung der Arzneimittelsicherheit:

**Information des Bundesamtes für Sicherheit im Gesundheitswesen: Die gleichzeitige Anwendung von Uptravi (Selexipag) mit starken Inhibitoren von CYP2C8 (z.B. Gemfibrozil) ist jetzt kontraindiziert**

<b>Uptravi 1000 Mikrogramm Filmtabletten</b>	Zulassungsnummer: EU/1/15/1083/007
<b>Uptravi 1200 Mikrogramm Filmtabletten</b>	Zulassungsnummer: EU/1/15/1083/008
<b>Uptravi 1400 Mikrogramm Filmtabletten</b>	Zulassungsnummer: EU/1/15/1083/009
<b>Uptravi 1600 Mikrogramm Filmtabletten</b>	Zulassungsnummer: EU/1/15/1083/010
<b>Uptravi 200 Mikrogramm Filmtabletten</b>	Zulassungsnummer: EU/1/15/1083/001-003
<b>Uptravi 400 Mikrogramm Filmtabletten</b>	Zulassungsnummer: EU/1/15/1083/004
<b>Uptravi 600 Mikrogramm Filmtabletten</b>	Zulassungsnummer: EU/1/15/1083/005
<b>Uptravi 800 Mikrogramm Filmtabletten</b>	Zulassungsnummer: EU/1/15/1083/006

Wirksamer Bestandteil: Selexipag

**Zulassungsinhaber:** Actelion

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.



## Zusammenfassung

- Es wurde eine neue Gegenanzeige für die Anwendung von Uptravi® (Selexipag) gemeinsam mit starken CYP2C8-Inhibitoren (z.B. Gemfibrozil) erstellt.
- Eine gleichzeitige Anwendung von Selexipag gemeinsam mit Gemfibrozil führt zu einer Erhöhung der Exposition mit dem aktiven Metaboliten von Selexipag um das 11-Fache und erhöht so das Risiko für Nebenwirkungen mit Selexipag.
- In Fällen, in denen ein mäßiger Inhibitor von CYP2C8 (z.B. Clopidogrel, Deferasirox und Teriflunomid) gleichzeitig angewendet oder abgesetzt wird, sollte eine Anpassung der Dosis von Selexipag in Erwägung gezogen werden.

## Hintergrund für dieses Sicherheitsbedenken:

- Selexipag und sein aktiver Metabolit ACT-333679 sind Prostazyklin(IP)-Rezeptor-Agonisten. Der aktive Metabolit leistet den hauptsächlichen Beitrag zur Wirksamkeit von Selexipag. Die Stimulation des IP-Rezeptors durch Selexipag und seinen aktiven Metaboliten führt zu vasodilatatorischen als auch zu antiproliferativen und antifibrotischen Wirkungen.
- Die Pharmakokinetik von Selexipag und seines aktiven Metaboliten bei Vorliegen von Gemfibrozil, einem starken CYP2C8-Inhibitor, wurde bei gesunden männlichen Probanden untersucht. Dabei erhöhte sich die Exposition mit Selexipag um etwa das 2-Fache, während sich die Exposition mit dem aktiven Metaboliten auf etwa das 11-Fache erhöhte.
- Anzahl und Intensität der in Verbindung mit Prostazyklin beschriebenen unerwünschten Ereignisse war nach einer gemeinsamen Anwendung von Selexipag und Gemfibrozil höher (20/20 [100%] der Probanden) als bei Anwendung von Selexipag alleine (15/20 [75%] der Probanden). Dies entspricht auch dem 11-fachen Anstieg der Exposition mit dem aktiven Metaboliten, der den hauptsächlichen Beitrag zu den pharmakodynamischen Effekten von Selexipag leistet.
- Ein Anstieg der Exposition mit dem aktiven Metaboliten um das 11-Fache bei Vorliegen eines starken CYP2C8-Inhibitors kann mit hoher Wahrscheinlichkeit zu signifikanten Beschwerden und Nebenwirkungen bei den Patienten führen, die auch ein Absetzen der Behandlung bedingen können. Aus diesem Grund wurde eine Gegenanzeige für die gleichzeitige Anwendung von Selexipag gemeinsam mit starken CYP2C8-Inhibitoren (z.B. Gemfibrozil) erstellt.



- Die Wirkung von mäßigen CYP2C8-Inhibitoren (z.B. Clopidogrel, Deferasirox und Teriflunomid) auf die Exposition mit Selexipag und seinem aktiven Metaboliten wurde nicht untersucht. Falls ein mäßiger CYP2C8-Inhibitor gemeinsam angewendet oder abgesetzt wird, sollte eine Anpassung der Dosis von Selexipag in Erwägung gezogen werden.

Die Fachinformation (SmPC) für Selexipag wird entsprechend aktualisiert.

Bitte melden Sie alle unerwünschten Reaktionen im Zusammenhang mit Upravi dem Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen/AGES Medizinmarktaufsicht

Für das Bundesamt

Schranz Rudolf  
am 7.6.2017

	<p>Dieses Dokument wurde amtssigniert. Informationen zur Prüfung der elektronischen Signatur und des Ausdrucks finden Sie unter <a href="http://www.basg.gv.at/amtssignatur">http://www.basg.gv.at/amtssignatur</a>.</p> <p>Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen Traisengasse 5, 1200 Wien</p>
	<p>Signaturwert</p> <p>mprwwnailT00Da5wun5rhPcof Ag5/usiGmke0WezilDgtlsgs5d z2clbloimbbu2WigfsAmflnPfrbGmsBWw A5pDgikeT21gdiih5ccc/Dbfa/AtPD0S uTBrzo2twGmT0lbBp5PwGfpulouD suh05w5inGIToc51fdfPGrgAiW gsfzPevWaecal1Pffg5TmoTWTmo2w</p>