

Baden, Juli 2017

WICHTIGE SICHERHEITSRELEVANTE INFORMATION

Uptravi® (Selexipag), Filmtabletten

Neue Kontraindikation: Gleichzeitige Anwendung von Selexipag mit starken CYP2C8 Inhibitoren kontraindiziert.

Sehr geehrte Damen und Herren

In Abstimmung mit Swissmedic möchte Actelion Sie über wichtige neue Informationen zur Sicherheit von Uptravi® (Selexipag) in Kenntnis setzen.

Zusammenfassung

- **Die gleichzeitige Anwendung von Uptravi® (Selexipag) mit starken Inhibitoren von CYP2C8 (z.B. Gemfibrozil) wird als neue Kontraindikation in die Arzneimittelinformation aufgenommen.**
- **Die gleichzeitige Anwendung von Selexipag und Gemfibrozil, führte zu einer 11-fach höheren Exposition mit dem aktiven Metaboliten von Selexipag und einem erhöhten Risiko von unerwünschten Wirkungen.**
- **Bei der gleichzeitigen Anwendung mässig starker Inhibitoren von CYP2C8 (z.B. Clopidogrel, Deferasirox, Teriflunomid) sollte eine Dosisanpassung von Selexipag erwogen werden.**

Hintergrundinformation

Uptravi®, das als aktive Substanz Selexipag enthält, ist indiziert für die Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie (PAH) bei Patienten mit fortgeschrittener funktioneller Einschränkung (NYHA-Funktionsklassen III/IV) zur Verzögerung der Krankheitsprogression.

Selexipag und sein aktiver Metabolit ACT-333679 sind Prostazyklin-(IP)-Rezeptor-Agonisten. Die Wirkung wird hauptsächlich durch den aktiven Metaboliten vermittelt. Die Stimulation des IP-Rezeptors durch Selexipag und den aktiven Metaboliten ruft sowohl vasodilatatorische, als auch antiproliferative und antifibrotische Wirkungen hervor.

Die Pharmakokinetik von Selexipag und seinem aktiven Metaboliten wurde bei gesunden Probanden bei gleichzeitiger Verabreichung von Gemfibrozil, einem starken Inhibitor von CYP2C8, untersucht. Die Selexipag-Exposition verdoppelte sich annähernd unter Gemfibrozil, während die Exposition gegenüber dem aktiven Metaboliten auf ungefähr das 11-Fache anstieg.

Die Anzahl und Intensität der Prostazyklin-bedingten unerwünschten Wirkungen war bei gleichzeitiger Verabreichung von Selexipag und Gemfibrozil erhöht [20/20 (100%) der Probanden] im Vergleich zu Selexipag allein [15/20 (75%) der Probanden]. Dies ist im

Einklang mit der 11-fach erhöhten Exposition gegenüber dem aktiven Metaboliten, der hauptsächlich für die pharmakodynamische Wirkung von Selexipag verantwortlich ist.

Bei einem 11-fachen Anstieg der Exposition gegenüber dem aktiven Metaboliten bei gleichzeitiger Verabreichung von starken CYP2C8 Inhibitoren ist von signifikanten Beschwerden und unerwünschten Wirkungen bei den Patienten auszugehen. Namentlich ist am häufigsten mit folgenden unerwünschten Wirkungen zu rechnen: Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen. Diese können ein Absetzen der Therapie erfordern. Deshalb ist die gleichzeitige Verabreichung von Selexipag mit starken Inhibitoren von CYP2C8 (z. B. Gemfibrozil) neu kontraindiziert.

Die Wirkung von mässig starken CYP2C8 Inhibitoren (z.B. Clopidogrel, Deferasirox, Teriflunomid) auf die Exposition gegenüber Selexipag und seinem aktiven Metaboliten wurde nicht untersucht. Sollte ein moderater Inhibitor von CYP2C8 gleichzeitig angewendet werden, ist eine Dosisanpassung von Selexipag in Erwägung zu ziehen. Auf die genannten Symptome einer Überdosierung ist zu achten.

Massnahmen

Die Fach- und Patienteninformation werden entsprechend angepasst.

Die aktuelle Arzneimittelinformation wird auf der Website von Swissmedic aufgeschaltet unter www.swissmedicinfo.ch.

Meldung unerwünschter Wirkungen

Für Meldungen über unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) empfiehlt Swissmedic, das dafür entwickelte Meldeportal zu verwenden. Mit dem sogenannten Electronic Vigilance System (EIViS) können UAW gemeldet werden. Alle erforderlichen Informationen sind zu finden unter www.swissmedic.ch > Marktüberwachung > Pharmacovigilance.

Auskunftsstelle

Sollten Sie Fragen haben oder zusätzliche Informationen benötigen, kontaktieren Sie uns bitte unter der Telefonnummer 056 200 29 53 oder per E-Mail drugsafety_baden@actelion.com.

Freundliche Grüsse

Actelion Pharma Schweiz AG

Dr. Etienne Bucher
General Manager

Dr. Jörg Beron
Medical Manager