

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ 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.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Uptravi 200 Mikrogramm Filmtabletten.
Uptravi 400 Mikrogramm Filmtabletten.
Uptravi 600 Mikrogramm Filmtabletten.
Uptravi 800 Mikrogramm Filmtabletten.
Uptravi 1.000 Mikrogramm Filmtabletten.
Uptravi 1.200 Mikrogramm Filmtabletten.
Uptravi 1.400 Mikrogramm Filmtabletten.
Uptravi 1.600 Mikrogramm Filmtabletten.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Uptravi 200 µg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 200 Mikrogramm Selexipag.

Uptravi 400 Mikrogramm Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 400 Mikrogramm Selexipag.

Uptravi 600 Mikrogramm Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 600 Mikrogramm Selexipag.

Uptravi 800 Mikrogramm Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 800 Mikrogramm Selexipag.

Uptravi 1.000 Mikrogramm Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 1.000 Mikrogramm Selexipag.

Uptravi 1.200 Mikrogramm Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 1.200 Mikrogramm Selexipag.

Uptravi 1.400 Mikrogramm Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 1.400 Mikrogramm Selexipag.

Uptravi 1.600 Mikrogramm Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 1.600 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 m²) 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, Upravi 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 Upravi 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

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

Hyperthyreose

Unter Upravi 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 Vasodilatoren (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 Upravi beendet werden.

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

Für Patienten über 75 Jahre liegen nur begrenzte klinische Erfahrungen vor. Daher sollte Upravi 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 m²) sollte die Dositration 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.

Antikoagulanzen 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 Antikoagulanzen (wie Heparin, Antikoagulanzen 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

Upravi 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	<u>Sehr häufig</u> ($\geq 1/10$)	<u>Häufig</u> ($\geq 1/100, < 1/10$)	<u>Gelegentlich</u> ($\geq 1/1.000, < 1/100$)
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 Nervensystems	Kopfschmerzen*		
Herzerkrankungen			Sinustachykardien (siehe Abschnitt 4.4)
Gefäßerkrankungen	Flush*	Arterielle Hypotonie (siehe Abschnitt 4.4)	

Erkrankungen der Atemwege, 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 (Thyreoida-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. Elektrokardiographische 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/m² (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 Bindegeweserkrankungen (29 %), PAH in Assoziation mit einfachen korrigierten angeborenen Herzfehlern (10 %) sowie PAH in Assoziation mit anderen Ätiologien (Arzneimittel und Toxine [2 %] und HIV [1 %]).

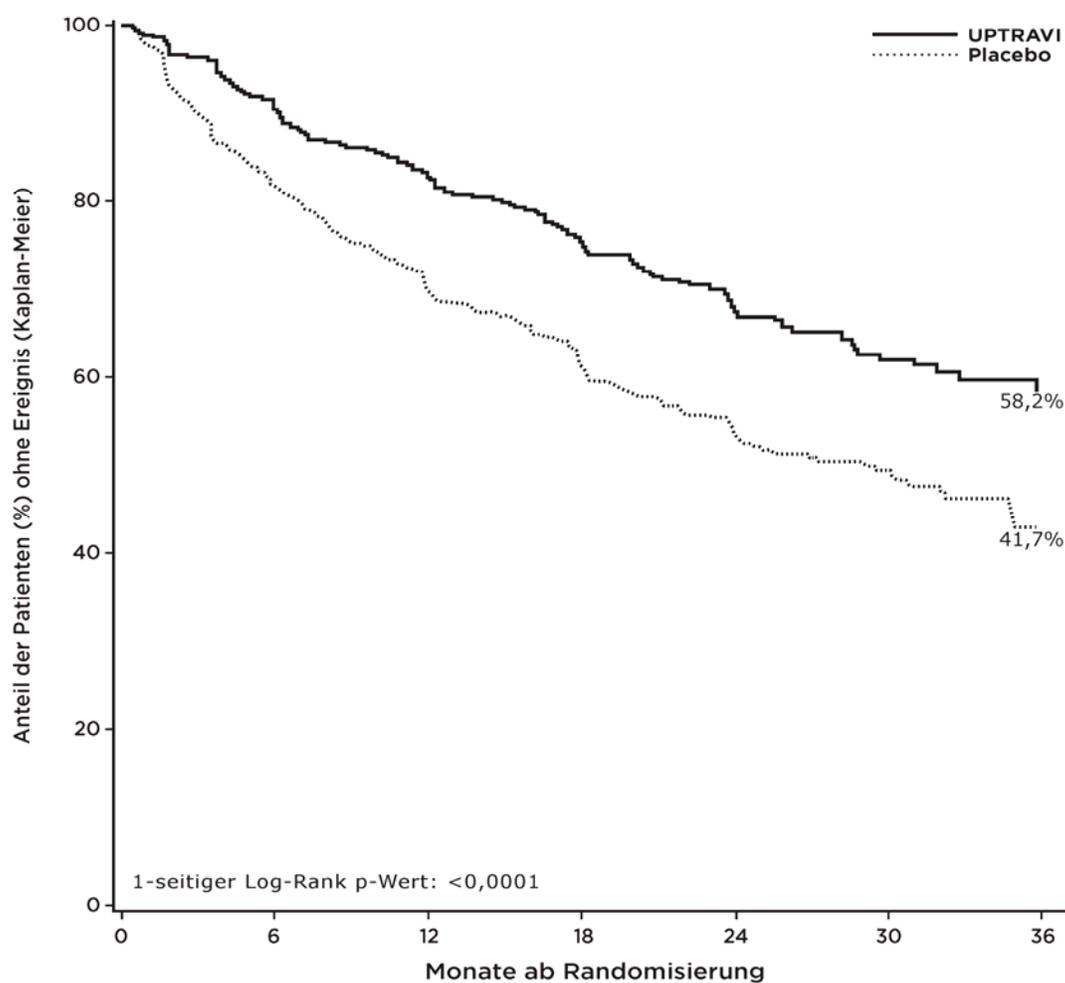
Die Mehrzahl der eingeschlossenen Patienten (80 %) war bei Studienbeginn bereits auf eine spezifische PAH-Therapie mit stabiler Dosis eingestellt, entweder mit einem ERA (15 %) oder einem

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



Zahl der gefährdeten Patienten							
UPTRAVI	574	455	361	246	171	101	40
Placebo	582	433	347	220	149	88	28

Tabelle 1 Zusammenfassung der Ereignisse

Endpunkte und Statistik	Patienten mit einem Ereignis		Therapievergleich: Selexipag vs. Placebo			
	Placebo (n = 582)	Selexipag (n = 574)	Absolute Risiko-reduktion	Relative Risiko-reduktion (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 (%) = $100 \times (1 - \text{Kaplan-Meier-Schätzung})$; 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-Inhibitor).

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 Probanden 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 intra-individuelle 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 m²) 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 Simulationsdaten 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 Zweimalgabe. 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 EP₄-Rezeptors bei Hunden angesehen. Da humane EP₄-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) betragen 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 H₂O (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 H₂O (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 H₂O (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 H₂O (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 H₂O (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 beigemischem 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(N)

EU/1/15/1083/001
EU/1/15/1083/002
EU/1/15/1083/003
EU/1/15/1083/004
EU/1/15/1083/005
EU/1/15/1083/006
EU/1/15/1083/007
EU/1/15/1083/008
EU/1/15/1083/009
EU/1/15/1083/010

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE
VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER
GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES
ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH
Konrad-Goldmann-Straße 5b
79100 Freiburg
Deutschland

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsbericht für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neu eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Vor Inverkehrbringen von Upravi muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen den Inhalt und das Format eines kontrollierten Distributionssystems mit der zuständigen nationalen Behörde jedes Mitgliedsstaates vereinbaren.

Mit dem kontrollierten Distributionssystem soll die Identifizierung der Verschreiber ermöglicht werden, um ihnen geeignete Informationen zur sicheren und wirksamen Verwendung von Upravi zukommen zu lassen und ihnen Materialien zur Risikominimierung zur Verfügung zu stellen, insbesondere hinsichtlich des potenziellen Risikos von Medikationsfehlern.

Das kontrollierte Distributionssystem sollte drei Grundkomponenten enthalten, die innerhalb des jeweiligen Systems in allen Mitgliedsstaaten integriert sein werden. Diese Grundkomponenten sind:

- Die Identifizierung und Verwaltung einer Liste mit allen Upravi-Verschreibern;
- Die Versendung von Verschreiber-Kits an alle identifizierten Verschreiber, um insbesondere die Risiken durch Medikationsfehler zu minimieren;
- Nachverfolgung, dass der Verschreiber das Kit erhalten hat.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen hat sicherzustellen, dass in jedem Mitgliedsstaat mit Marktzulassung von Upravi alle Ärzte, die beabsichtigen, Upravi zu verschreiben und/oder abzugeben, ein Verschreiber-Kit erhalten, das folgende Informationen enthält:

- Fachinformation
- Begleitschreiben an die Verschreiber
- Titrationsleitfaden für Verschreiber auf einer laminierten DIN A4-Karte
- Titrationsleitfaden für Patienten
- Gebrauchsinformation

Das Begleitschreiben für die Verschreiber sollte erläutern, dass die Intention der Informationsmaterialien die Risikominimierung von Medikationsfehlern aufgrund der Verfügbarkeit mehrerer Tabletten und Dosisstärken ist. Darüber hinaus sollte das Begleitschreiben eine Auflistung des Inhalts des Verschreiber-Kits enthalten.

Der Titrationsleitfaden für die Verschreiber auf einer laminierten DIN A4-Karte soll das Risiko von Medikationsfehlern während der Titrationsphase zu Beginn der Therapie mit Upravi reduzieren und die folgenden zentralen Elemente enthalten:

- Dosierungs- und Titrationskonzept
- Der Übergang zur Erhaltungsdosis (Titrationsphase)
- Erwartete unerwünschte Ereignisse und deren Management während der Titrationsphase
- Unterstützung und Anleitung der Verschreiber zu einer klaren Kommunikation mit dem Patienten während des Erstkontakts sowie zur Übernahme von Verantwortung den Patienten während der Titrationsphase zu kontaktieren, um die Kommunikation zwischen Verschreiber und dem Patienten zu erleichtern (Notwendigkeit der Kontaktierung und Vereinbarung von Telefonterminen)

Der Titrationsleitfaden für Patienten wird vom Verschreiber während der Besprechung mit dem Patienten verwendet und sollte die folgenden zentralen Elemente enthalten:

- Titrationsleitfaden für Verschreiber auf einer laminierten DIN A4-Karte in laienverständlicher Sprache
- Tagebuch, das die Anwendung von Upravi erleichtert und als Erinnerung für die Patienten dient (z.B. ihren/seinen Arzt zu kontaktieren) sowie die Möglichkeit bietet, die Tabletteneinnahme zu dokumentieren
- Informationen zur sicheren und wirksamen Verwendung von Upravi in laienverständlicher Sprache

Der Titrationsleitfaden für Patienten sollte dem Patienten zusammen mit der Gebrauchsinformation nach der Aufklärung ausgehändigt werden. Zusätzlich erhält der Patient mit jeder Titrationspackung von Upravi einen identischen Titrationsleitfaden sowie die Gebrauchsinformation.

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON – TITRATIONSPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Upravi 200 Mikrogramm Filmtabletten

Selexipag

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 200 Mikrogramm Selexipag

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

140 Filmtabletten

Titrationssackung

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Siehe Packungsbeilage und Titrationsleitfaden.

Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/15/1083/003
EU/1/15/1083/001
EU/1/15/1083/002
EU/1/15/1083/004
EU/1/15/1083/005
EU/1/15/1083/006
EU/1/15/1083/007
EU/1/15/1083/008
EU/1/15/1083/009
EU/1/15/1083/010

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Uptravi 200 Mikrogramm

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Uptravi 200 Mikrogramm Filmtabletten
Uptravi 400 Mikrogramm Filmtabletten
Uptravi 600 Mikrogramm Filmtabletten
Uptravi 800 Mikrogramm Filmtabletten
Uptravi 1.000 Mikrogramm Filmtabletten
Uptravi 1.200 Mikrogramm Filmtabletten
Uptravi 1.400 Mikrogramm Filmtabletten
Uptravi 1.600 Mikrogramm Filmtabletten

Selexipag

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 200 Mikrogramm Selexipag
Jede Filmtablette enthält 400 Mikrogramm Selexipag
Jede Filmtablette enthält 600 Mikrogramm Selexipag
Jede Filmtablette enthält 800 Mikrogramm Selexipag
Jede Filmtablette enthält 1.000 Mikrogramm Selexipag
Jede Filmtablette enthält 1.200 Mikrogramm Selexipag
Jede Filmtablette enthält 1.400 Mikrogramm Selexipag
Jede Filmtablette enthält 1.600 Mikrogramm Selexipag

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

10 Filmtabletten
60 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Vor der Anwendung Packungsbeilage und Titrationsleitfaden beachten.

Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/15/1083/001
EU/1/15/1083/002
EU/1/15/1083/003
EU/1/15/1083/004
EU/1/15/1083/005
EU/1/15/1083/006
EU/1/15/1083/007
EU/1/15/1083/008
EU/1/15/1083/009
EU/1/15/1083/010

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Uptravi 200 Mikrogramm
Uptravi 400 Mikrogramm
Uptravi 600 Mikrogramm
Uptravi 800 Mikrogramm
Uptravi 1.000 Mikrogramm
Uptravi 1.200 Mikrogramm
Uptravi 1.400 Mikrogramm
Uptravi 1.600 Mikrogramm

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTER

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Uptravi 200 Mikrogramm Tabletten
Uptravi 400 Mikrogramm Tabletten
Uptravi 600 Mikrogramm Tabletten
Uptravi 800 Mikrogramm Tabletten
Uptravi 1.000 Mikrogramm Tabletten
Uptravi 1.200 Mikrogramm Tabletten
Uptravi 1.400 Mikrogramm Tabletten
Uptravi 1.600 Mikrogramm Tabletten

Selexipag

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Actelion

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Uptravi 200 Mikrogramm Filmtabletten
Uptravi 400 Mikrogramm Filmtabletten
Uptravi 600 Mikrogramm Filmtabletten
Uptravi 800 Mikrogramm Filmtabletten
Uptravi 1.000 Mikrogramm Filmtabletten
Uptravi 1.200 Mikrogramm Filmtabletten
Uptravi 1.400 Mikrogramm Filmtabletten
Uptravi 1.600 Mikrogramm Filmtabletten

Selexipag

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind (siehe Abschnitt 4).

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Uptravi und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Uptravi beachten?
3. Wie ist Uptravi einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Uptravi aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Uptravi und wofür wird es angewendet

Uptravi ist ein Arzneimittel, das den Wirkstoff Selexipag enthält. Es wirkt auf die Blutgefäße in einer ähnlichen Weise wie die natürliche Substanz Prostacyclin und entspannt und erweitert die Blutgefäße.

Uptravi wird für die Langzeitbehandlung der pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH) bei erwachsenen Patienten eingesetzt, deren Erkrankung mit anderen Arzneimitteln zur PAH-Behandlung wie Endothelin-Rezeptor-Antagonisten und/oder Phosphodiesterase-5-Hemmern unzureichend kontrolliert ist. Wenn ein Patient nicht für eine Behandlung mit diesen Arzneimitteln infrage kommt, kann Uptravi alleine angewendet werden.

Bei der PAH ist der Blutdruck in den Blutgefäßen, durch die das Blut vom Herzen in die Lungen fließt (Pulmonalarterien), erhöht. Bei Patienten mit PAH verengen sich diese Arterien, sodass das Herz stärker arbeiten muss, um das Blut hindurch zu pumpen. Betroffene können deshalb an Müdigkeit, Schwindel, Atemnot oder unter anderen Symptomen leiden.

Durch Nachahmung der Prostacyclin-Wirkung erweitert Uptravi die Pulmonalarterien und reduziert deren Verhärtungen. Das macht es dem Herzen leichter, Blut durch die Pulmonalarterien in die Lunge zu pumpen. Dies kann die Symptome lindern und den Verlauf der Erkrankung verbessern.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Uptravi beachten?

Uptravi darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Selexipag oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind;
- wenn Sie Herzprobleme haben, wie zum Beispiel:
 - gestörte Durchblutung des Herzmuskels (schwere koronare Herzerkrankung oder instabile Angina pectoris); zu den Symptomen können Brustschmerzen gehören;
 - Herzinfarkt innerhalb der letzten 6 Monate;
 - Herzschwäche (dekompensierte Herzinsuffizienz), die nicht engmaschig medizinisch überwacht wird;
 - schwere Herzrhythmusstörungen;
 - Herzklappenfehler (angeboren oder erworben), die zu einer Funktionsstörung des Herzens führen, welche nicht in Verbindung mit der pulmonalen Hypertonie steht.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Uptravi einnehmen, wenn Sie

- Arzneimittel gegen hohen Blutdruck einnehmen;
- unter einem niedrigen Blutdruck mit Symptomen wie Schwindel leiden;
- kürzlich erheblich viel Blut oder Flüssigkeit wie bei schwerem Durchfall oder Erbrechen verloren haben;
- unter Schilddrüsenproblemen leiden;
- an einer schweren Nierenfunktionsstörung leiden oder eine Dialyse durchgeführt wird;
- derzeit oder in der Vergangenheit an einer schweren Leberfunktionsstörung leiden oder gelitten haben.

Wenn bei Ihnen eines dieser Symptome auftritt oder sich Ihr Gesundheitszustand verändert, **informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt.**

Kinder und Jugendliche

Geben Sie dieses Arzneimittel nicht Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahre, da Uptravi nicht bei Kindern und Jugendlichen untersucht worden ist.

Ältere Patienten

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit Uptravi bei Patienten über 75 Jahre vor. Uptravi sollte in dieser Altersgruppe mit Vorsicht eingesetzt werden.

Einnahme von Uptravi zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen.

Die Einnahme anderer Medikamente kann die Wirkung von Uptravi beeinflussen.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen:

- Gemfibrozil (ein Medikament, das die Blutfette {Lipide} senkt)
- Valproinsäure (ein Medikament zur Behandlung der Epilepsie)

- Probenicid (ein Arzneimittel zur Behandlung von Gicht)
- Fluconazol, Rifampicin oder Rifapentin (Antibiotika, die zur Behandlung von Infektionen eingesetzt werden)

Schwangerschaft und Stillzeit

Die Einnahme von Upravi während der Schwangerschaft und Stillzeit wird nicht empfohlen. Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Upravi eine wirksame Methode zur Empfängnisverhütung anwenden. Wenn Sie schwanger sind oder stillen oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Upravi kann Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen und niedrigen Blutdruck hervorrufen (siehe Abschnitt 4), was Ihre Fähigkeit zum Führen eines Fahrzeugs herabsetzen könnte. Auch die Symptome Ihrer Erkrankung können bewirken, dass Ihre Fähigkeit zum Führen eines Fahrzeugs beeinträchtigt ist.

3. Wie ist Upravi einzunehmen

Upravi sollte nur von einem Arzt verordnet werden, der in der Behandlung der PAH erfahren ist. Nehmen Sie Upravi immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Wenn Sie eine Einschränkung der Sehfähigkeit haben oder blind sind, lassen Sie sich während der Titrationsphase von einer anderen Person bei der Einnahme von Upravi helfen.

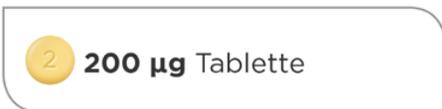
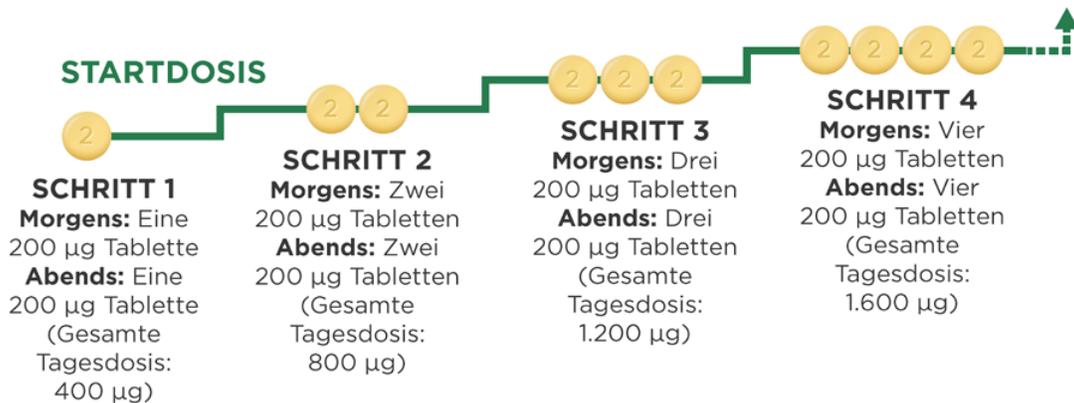
Wie die für Sie richtige Dosis ermittelt wird

Zu Beginn der Behandlung nehmen Sie die niedrigste Dosis von Upravi ein. Dies ist eine **200-Mikrogramm-Tablette morgens und eine weitere 200-Mikrogramm-Tablette abends**, wobei die Behandlung abends begonnen werden sollte. Nach Anweisung Ihres Arztes wird die Dosis schrittweise gesteigert. Dieses Vorgehen nennt man Dosistitration. Damit kann sich Ihr Körper allmählich auf das neue Medikament einstellen. Das Ziel der Dosistitration ist es, die am besten geeignete Dosis zu erreichen. Dieses ist die höchste Dosis, die von Ihnen vertragen wird. Dabei können maximal jeweils 1.600 Mikrogramm morgens und abends erreicht werden.

Die erste Tablettenpackung, die Sie erhalten, enthält die hellgelben 200-Mikrogramm-Tabletten. Ihr Arzt wird Ihnen erklären, in welchen Schritten Sie die Dosierung erhöhen sollen. Dosissteigerungen erfolgen in der Regel wöchentlich, aber möglicherweise auch in längeren Zeitabschnitten,

Mit jedem Schritt fügen Sie eine 200-Mikrogramm-Tablette zu Ihrer Morgen- und eine weitere 200-Mikrogramm-Tablette zu Ihrer Abenddosis hinzu. Die erste Einnahme der erhöhten Dosis sollte abends erfolgen. Die Abbildung unten stellt die Dosis und die Anzahl der Tabletten, die **jeden Morgen** und **jeden Abend** genommen werden, für die ersten 4 Schritte dar.

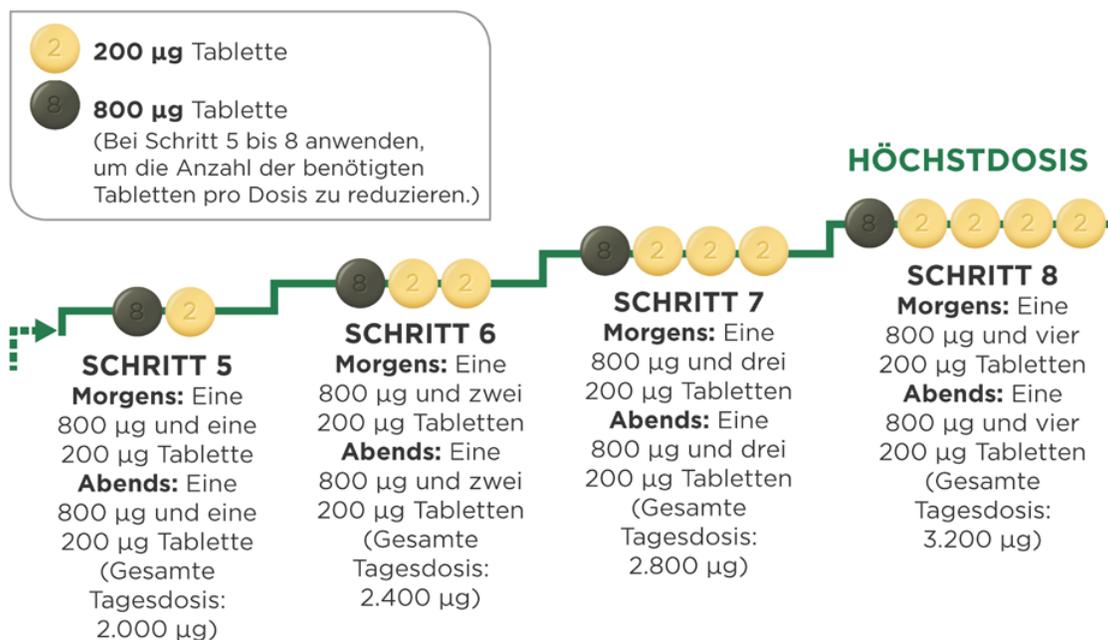
Jeder Dosierungsschritt dauert etwa 1 Woche



Wenn Ihr Arzt entscheidet, Ihre Dosis weiter zu steigern und zu Schritt 5 zu gehen, sollten Sie eine grüne 800-Mikrogramm-Tablette und eine hellgelbe 200-Mikrogramm-Tablette morgens und eine 800-Mikrogramm-Tablette und eine 200-Mikrogramm-Tablette abends einnehmen.

Wenn Ihr Arzt Ihre Dosis weiter steigert, fügen Sie mit jedem neuen Schritt eine 200-Mikrogramm-Tablette zu Ihrer Morgendosis und eine 200-Mikrogramm-Tablette zu Ihrer Abenddosis hinzu. Die erste Einnahme der neuen Dosis sollte wieder abends erfolgen. Die maximale Dosis von Upravi beträgt 1.600 Mikrogramm morgens plus 1.600 Mikrogramm abends. Jedoch erreicht nicht jeder Patient diese Dosis, weil unterschiedliche Patienten unterschiedliche Dosierungen benötigen.

Die Abbildung unten zeigt die die Anzahl der Tabletten, die **jeden Morgen** und **jeden Abend** zu jedem Dosierungsschritt eingenommen werden müssen, beginnend mit Schritt 5.



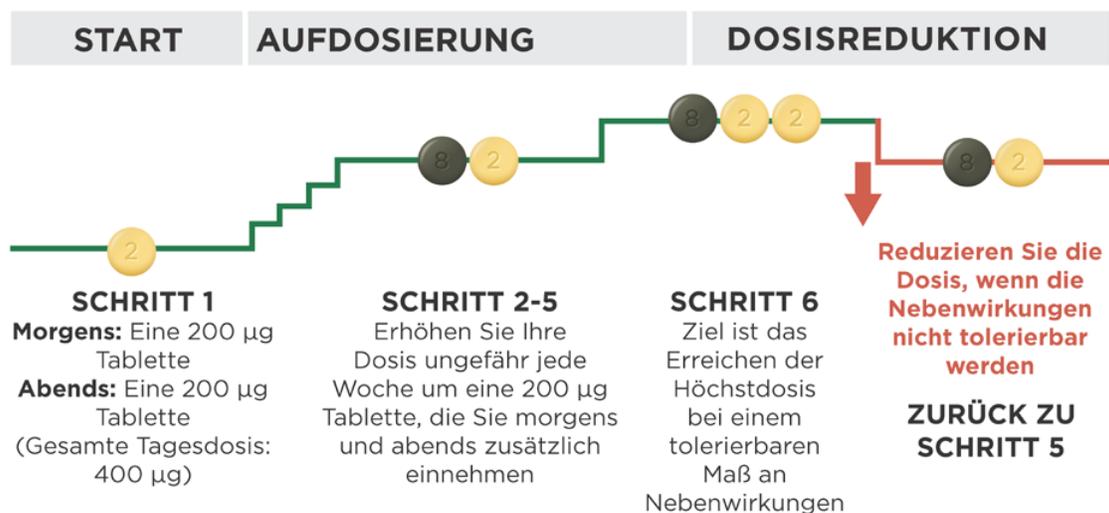
Mit der Titrationspackung erhalten Sie einen Titrationsleitfaden mit Informationen zur Dosissteigerung und der Möglichkeit, die Anzahl der täglich eingenommenen Tabletten zu notieren.

Bitte vergessen Sie nicht, die Anzahl der täglich eingenommenen Tabletten in Ihrem Titrationsleitfaden zu notieren. Die Titrationschritte dauern in der Regel 1 Woche. Wenn Ihr Arzt Sie auffordert, einen Titrationschritt länger als 1 Woche durchzuführen, verwenden Sie bitte die zusätzlichen Seiten zur Dokumentation. **Bitte sprechen Sie regelmäßig mit Ihrem Arzt für PAH oder dem medizinischen Fachpersonal während der Dosistitration.**

Verringerung der Dosis wegen Nebenwirkungen

Während der Titrationsphase können Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen, Durchfall, Übelkeit, Erbrechen, Kieferschmerzen, Muskelschmerzen, Beinschmerzen, Gelenkschmerzen, oder Gesichtsrötung auftreten (siehe Abschnitt 4). Wenn diese Nebenwirkungen für Sie schwer zu tolerieren sind, sprechen Sie bitte mit Ihrem Arzt über geeignete Maßnahmen oder eine geeignete Behandlung. Es gibt Behandlungsmöglichkeiten, mit denen diese Nebenwirkungen gelindert werden können. Zum Beispiel können Schmerzmittel wie Paracetamol hilfreich sein, um Schmerzen und Kopfschmerzen zu behandeln.

Wenn die Nebenwirkungen nicht behandelt werden können oder unter der eingenommenen Dosis nicht allmählich besser werden, wird Ihr Arzt die Dosis anpassen. Dies erfolgt, indem die Anzahl der hellgelben 200-Mikrogramm-Tabletten, von denen Sie eine morgens und eine abends einnehmen, verringert wird. Die unten stehende Abbildung zeigt die schrittweise Verringerung der Dosis. Bitte nehmen Sie die Dosisverringering nur nach Rücksprache mit Ihrem Arzt vor.



Sofern die Nebenwirkungen nach der Dosisverringering beherrschbar sind, entscheidet Ihr Arzt möglicherweise, dass Sie auf dieser Dosis verbleiben. Für mehr Informationen, siehe nachstehenden Abschnitt „Erhaltungsdosis“.

Erhaltungsdosis

Die höchste Dosis, die Sie während der Titrationsphase vertragen, wird Ihre Erhaltungsdosis werden. Die Erhaltungsdosis ist die Dosis, die Sie regelmäßig einnehmen.

Ihr Arzt wird Ihnen die Tablette mit der entsprechenden Wirkstärke für Ihre Erhaltungsdosis verschreiben. **So müssen Sie in Zukunft anstatt mehrerer Tabletten nur eine Tablette am Morgen und eine Tablette am Abend einnehmen.**

Die vollständige Beschreibung einschließlich der Auflistung der Farben und Zahlprägungen, siehe Abschnitt 6 dieser Gebrauchsinformation.

Je nach Bedarf kann Ihr Arzt im Laufe der Behandlung Ihre Erhaltungsdosis anpassen.

Sofern nach Einnahme der gleichen Dosis über eine lange Zeit zu irgendeinem Zeitpunkt Nebenwirkungen auftreten, die für Sie nicht tolerierbar sind oder die Ihre normalen Alltagsaktivitäten beeinträchtigen, kontaktieren Sie bitte Ihren behandelnden Arzt, da die Dosis möglicherweise reduziert werden muss. Ihr Arzt kann Ihnen dann eine Tablette mit einer geringeren Wirkstärke verschreiben. Bitte achten Sie darauf, die nicht verwendeten Tabletten entsprechend zu entsorgen (siehe Abschnitt 5).

Nehmen Sie Uptravi einmal morgens und einmal abends ein; der Abstand zwischen den Einnahmen sollte ungefähr 12 Stunden betragen.

Nehmen Sie die Tabletten zu den Mahlzeiten ein, da die Verträglichkeit damit besser sein kann. Nehmen Sie die Tabletten unzerkaut mit etwas Wasser ein. Zerteilen, zerkleinern oder zerkauen Sie die Tabletten nicht.

Wenn Sie eine größere Menge von Uptravi eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie mehr Tabletten eingenommen haben, als Sie sollten, fragen Sie Ihren Arzt um Rat.

Wenn Sie die Einnahme von Uptravi vergessen haben

Falls Sie die Einnahme von Uptravi vergessen haben, nehmen Sie Ihre Dosis, sobald Sie daran denken, und setzen Sie dann die Einnahme der Tabletten zu den gewohnten Zeiten fort. Wenn der Zeitraum bis zur nächsten regulären Dosis kürzer als 6 Stunden ist, nehmen Sie die vergessene Dosis nicht ein und setzen Sie die Einnahme der Tabletten zur gewohnten Zeit fort. Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie die Einnahme von Uptravi abbrechen

Eine abrupte Beendigung Ihrer Behandlung mit Uptravi kann zu einer Verschlechterung Ihrer Symptome führen. Beenden Sie nicht die Einnahme von Uptravi, es sei denn auf ärztliche Anweisung. Ihr Arzt wird Sie möglicherweise anweisen, die Dosis schrittweise zu reduzieren, bevor Ihre Behandlung von Uptravi endgültig beendet wird.

Wenn Sie aus irgendwelchen Gründen Uptravi an mehr als 3 aufeinanderfolgenden Tagen (wenn Sie 3 Dosen am Morgen- und 3 Dosen am Abend oder 6 Dosen oder mehr hintereinanderwegvergessen haben) nicht eingenommen haben, **setzen Sie sich umgehend mit Ihrem Arzt in Verbindung, da Ihre Dosis möglicherweise angepasst werden muss, um Nebenwirkungen zu vermeiden.** Ihr Arzt wird darüber entscheiden, ob die Wiederaufnahme der Behandlung eventuell in einer niedrigeren Dosis erfolgen muss, die schrittweise auf Ihre vorherige Erhaltungsdosis gesteigert wird.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich

Wie alle Arzneimittel kann auch Uptravi Nebenwirkungen verursachen. Diese können nicht nur während der Phase der Dosistitration bei Steigerung der Dosis, sondern auch später auftreten, wenn Sie die gleiche Dosis schon über einen langen Zeitraum eingenommen haben.

Wenn bei Ihnen eine dieser Nebenwirkungen auftritt: Kopfschmerzen, Durchfall, Übelkeit, Erbrechen, Kieferschmerzen, Muskelschmerzen, Beinschmerzen, Gelenkschmerzen oder

Gesichtsröte, die für Sie nicht zu tolerieren oder zu behandeln ist, sollten Sie mit Ihrem Arzt in Verbindung setzen. Die eingenommene Dosis ist möglicherweise zu hoch für Sie und muss verringert werden.

Sehr häufige Nebenwirkungen (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Kopfschmerzen
- Flush (Gesichtsröte)
- Übelkeit und Erbrechen
- Durchfall
- Kieferschmerzen, Muskelschmerzen, Gelenkschmerzen, Beinschmerzen
- Nasopharyngitis (verstopfte Nase)

Häufige Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Anämie (niedrige Anzahl roter Blutkörperchen)
- Hyperthyreose (Überfunktion der Schilddrüse)
- Reduzierter Appetit
- Gewichtsverlust
- Hypotonie (niedriger Blutdruck)
- Magenschmerzen
- Schmerzen
- Veränderungen einiger Blutwerte, einschließlich der roten Blutkörperchen und der Schilddrüsenfunktion
- Hautausschlag, einschließlich Nesselsucht mit brennendem oder stechendem Gefühl und Hautrötung

Gelegentliche Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Anstieg der Herzfrequenz

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Uptravi aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen Uptravi nach dem auf dem Umkarton nach „Verwendbar bis“ und auf der Blisterpackung nach "EXP" angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Uptravi enthält

- Der Wirkstoff ist Selexipag.
Uptravi 200 Mikrogramm Filmtabletten enthalten 200 Mikrogramm Selexipag
Uptravi 400 Mikrogramm Filmtabletten enthalten 400 Mikrogramm Selexipag
Uptravi 600 Mikrogramm Filmtabletten enthalten 600 Mikrogramm Selexipag

Uptravi 800 Mikrogramm Filmtabletten enthalten 800 Mikrogramm Selexipag
Uptravi 1.000 Mikrogramm Filmtabletten enthalten 1.000 Mikrogramm Selexipag
Uptravi 1.200 Mikrogramm Filmtabletten enthalten 1.200 Mikrogramm Selexipag
Uptravi 1.400 Mikrogramm Filmtabletten enthalten 1.400 Mikrogramm Selexipag
Uptravi 1.600 Mikrogramm Filmtabletten enthalten 1.600 Mikrogramm Selexipag

- Die sonstigen Bestandteile sind

Im Tablettkern:

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

Im Filmüberzug:

Hypromellose, Propylenglycol, Titandioxid (E171), Carnaubawachs und Eisenoxide (siehe unten).

Uptravi 200 Mikrogramm Filmtabletten enthalten Eisenoxid gelb (E172)

Uptravi 400 Mikrogramm Filmtabletten enthalten Eisenoxid rot (E172)

Uptravi 600 Mikrogramm Filmtabletten enthalten Eisenoxid rot und Eisenoxid schwarz (E172)

Uptravi 800 Mikrogramm Filmtabletten enthalten Eisenoxid gelb und Eisenoxid schwarz (E172)

Uptravi 1.000 Mikrogramm Filmtabletten enthalten Eisenoxid rot und Eisenoxid schwarz (E172)

Uptravi 1.200 Mikrogramm Filmtabletten enthalten Eisenoxid schwarz (E172) und Eisenoxid rot

Uptravi 1.400 Mikrogramm Filmtabletten enthalten Eisenoxid gelb (E172)

Uptravi 1.600 Mikrogramm Filmtabletten enthalten Eisenoxid schwarz, Eisenoxid rot und Eisenoxid gelb (E172)

Wie Uptravi aussieht und Inhalt der Packung

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 Filmtabletten, die auf einer Seite mit einer „12“ gekennzeichnet sind.

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, auf die auf einer Seite „16“ gekennzeichnet sind.

Uptravi 200 Mikrogramm Filmtabletten sind in Blisterpackungen mit 10 oder 60 Tabletten oder 140 Tabletten (Titrationspackung) erhältlich.

Uptravi 400 Mikrogramm, 600 Mikrogramm, 800 Mikrogramm, 1.000 Mikrogramm, 1.200 Mikrogramm, 1.400 Mikrogramm und 1.600 Mikrogramm Filmtabletten sind in Packungen mit Blisterpackungen mit 60 Tabletten erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

Actelion Registration Ltd
Chiswick Tower 13th Floor
389 Chiswick High Road
London W4 4AL
Vereinigtes Königreich Tel: +44 20 8987 3320

Hersteller

Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH
Konrad-Goldmann-Straße 5b
79100 Freiburg
Deutschland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

Actelion Pharmaceuticals Belgium N.V.
Tél/Tel: +32-(0)15 284 777

Lietuva

UAB ALGOL PHARMA
Tel: +370 37 40 86 81

България

Аквахим АД
Тел.: +359 2 807 50 00

Luxembourg/Luxemburg

Actelion Pharmaceuticals Belgium N.V.
Tél/Tel: +32-(0)15 284 777

Česká republika

Actelion Pharmaceuticals CZ, s.r.o.
Tel: +420 221 968 006

Magyarország

Actelion Pharmaceuticals Hungaria Kft.
Tel: +36-1-413-3270

Danmark

Actelion Danmark,
Filial af Actelion Pharmaceuticals Sverige AB,
Sverige
Tlf: +45 3694 45 95

Malta

Actelion Pharmaceuticals Ltd
Tel: +44 208 987 3333

Deutschland

Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH
Tel: +49 761 45 64 0

Nederland

Actelion Pharmaceuticals Nederland B.V.
Tel: +31 (0)348 435950

Eesti

Algol Pharma OÜ
Tel: +372 605 6014

Norge

Actelion Pharmaceuticals Sverige AB,
Filial Norge
Tlf: +47 22480370

Ελλάδα

Actelion Pharmaceuticals Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 675 25 00

Österreich

Actelion Pharmaceuticals Austria GmbH
Tel: +43 1 505 4527

España

Actelion Pharmaceuticals España S.L.
Tel: +34 93 366 43 99

Polska

Actelion Pharma Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 (22) 262 31 00

France

Actelion Pharmaceuticals France SAS
Tél: +33 1 58 62 32 32

Hrvatska

Medis Adria d.o.o.
Tel: + 385 (0) 1 2303 446

Ireland

Actelion Pharmaceuticals UK Ltd
Tel: +44 208 987 3333

Ísland

Actelion Pharmaceuticals Sverige AB
Sími: +46 (0)8 544 982 50

Italia

Actelion Pharmaceuticals Italia S.r.l.
Tel: +39 0542 64 87 40

Κύπρος

Actelion Pharmaceuticals Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 675 25 00

Latvija

Algol Pharma SIA
Tel: +371 6761 9365

Portugal

Actelion Pharmaceuticals Portugal Lda.
Tel: +351 21 358 6120

România

Geneva Romfarm International SRL
Tel: + 40 (021) 231 3561

Slovenija

Medis d.o.o.
Tel: +386-(0)1 589 69 00

Slovenská republika

Actelion Pharmaceuticals SK, s.r.o.
Tel: +420 221 968 006

Suomi/Finland

Actelion Pharmaceuticals Sverige AB,
Filial Finland
Puh/Tel: +358 9 2510 7720

Sverige

Actelion Pharmaceuticals Sverige AB
Tel: +46 8 544 982 50

United Kingdom

Actelion Pharmaceuticals UK Ltd
Tel: +44 208 987 3333

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet [Monat JJJJ]

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

TITRATIONSLEITFADEN — TITRATIONSPACKUNG

Seite 1

Uptravi Filmtabletten
Selexipag

Titrationseleitfaden

Beginn der Therapie mit Uptravi

Bitte lesen Sie vor Beginn der Therapie die beigefügte Gebrauchsinformation.

Seite 2

Inhalt

Wie soll Uptravi eingenommen werden?.....4
Wie soll die Dosis gesteigert werden?.....6
Wie sehen die Schritte aus?.....8
Wann sollten Sie die Dosis verringern?10
Verringerung der Dosis.....12

Seite 3

Übergang zur Erhaltungsdosis.....14
Wenn Sie die Einnahme von Uptravi vergessen
haben.....16
Wenn Sie die Einnahme von Uptravi abbrechen.....17
Titrationstagebuch18

Seite 4

Wie soll Uptravi eingenommen werden?

Uptravi ist ein Medikament, das jeden Morgen und
Abend zur Behandlung der pulmonal arteriellen
Hypertonie, abgekürzt PAH, eingenommen wird.

Die Anfangsdosis von Uptravi beträgt
200 Mikrogramm **einmal morgens und einmal
abends**. Die erste Einnahme von Uptravi sollte abends
erfolgen.

Bitte nehmen Sie die Tablette jeweils mit einem Glas
Wasser ein, am besten zu einer Mahlzeit.

Seite 5

Die Behandlung mit Uptravi besteht aus 2 Phasen:

Titration

In den ersten Wochen werden Sie zusammen mit
Ihrem behandelnden Arzt die für Sie richtige
Dosierung von Uptravi ermitteln. Eventuell wird Ihr
Arzt die Anfangsdosis stufenweise auf höhere
Dosierungen von Uptravi oder später wieder auf
niedrigere Dosierungen umstellen. Diese stufenweise
Anpassung der Dosis nennt man Titration. Damit
kann sich Ihr Körper allmählich auf das Medikament
einstellen.

Erhaltung

Wenn Ihr Arzt die für Sie richtige Dosis ermittelt hat,
werden Sie diese Dosis regelmäßig einnehmen. Dies
nennt man die Erhaltungsdosis.

Wie soll die Dosis gesteigert werden?

Sie beginnen die Behandlung mit der 200-Mikrogramm-Dosierung morgens und abends. Anschließend wird Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal die Dosis auf die nächste Stufe steigern.

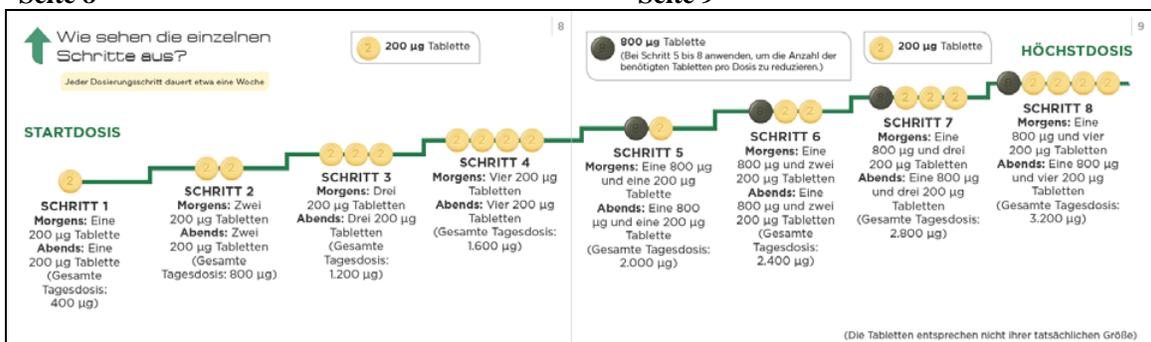
Die erste Einnahme der gesteigerten Dosis sollte abends erfolgen. Jeder Dosierungsschritt dauert in der Regel 1 Woche. Es kann mehrere Wochen dauern, bis die für Sie richtige Dosierung ermittelt wird.

Ziel ist es, die für Ihre Behandlung am besten geeignete Dosierung zu erreichen.

Diese Dosis wird Ihre Erhaltungsdosis sein.

Jeder PAH-Patient ist anders. **Daher haben nicht alle Patienten die gleiche Erhaltungsdosis.** Bei einigen Patienten wird die Erhaltungsdosis 200 Mikrogramm morgens und abends sein, während einige die höchste Dosis von 1.600 Mikrogramm morgens und abends erreichen.

Bei anderen wird die Erhaltungsdosis irgendwo dazwischen liegen. Wichtig ist, dass Sie die für Ihre Behandlung am besten geeignete Dosis erreichen

**↓ Wann sollten Sie die Dosis verringern?**

Wie mit allen Medikamenten können auch unter Uptravi Nebenwirkungen auftreten, wenn Sie auf höhere Dosierungen umstellen.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, wenn bei Ihnen Nebenwirkungen auftreten. Es gibt Behandlungsmöglichkeiten, mit denen diese Nebenwirkungen gelindert werden können.

Zu den häufigsten Nebenwirkungen von Uptravi gehören (kann mehr als 1 von 10 Personen betreffen):

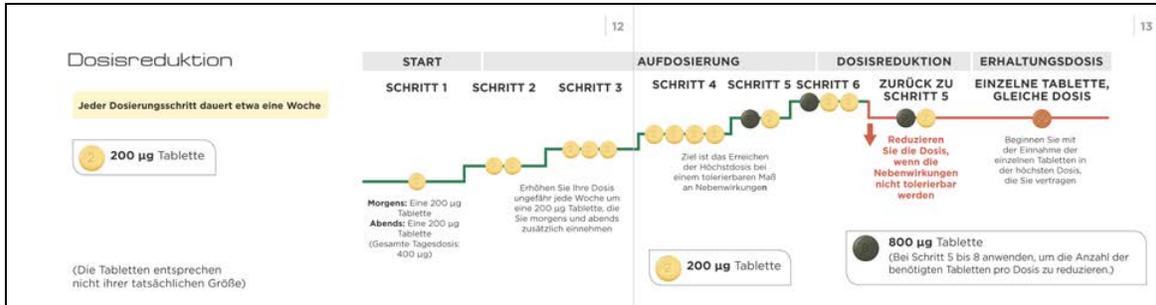
- Kopfschmerzen • Durchfall • Übelkeit • Erbrechen
- Kieferschmerzen • Muskelschmerzen
- Beinschmerzen • Gelenkschmerzen • Gesichtsröte

Für die vollständige Auflistung aller Nebenwirkungen lesen Sie bitte die Packungsbeilage.

Sofern die Nebenwirkungen trotz Behandlungsversuchen für Sie nicht zu tolerieren sind, wird Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal eine niedrigere Dosis empfehlen.

Wenn Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal eine niedrigere Dosis empfiehlt, nehmen Sie bitte eine 200-Mikrogramm-Tablette weniger morgens und eine weniger abends ein.

Bitte verringern Sie die Dosis nur nach Rücksprache mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal. Dieses Vorgehen der Dosisreduktion hilft, die für Sie geeignete Dosis zu ermitteln, die Ihre Erhaltungsdosis ist.



Übergang zur Erhaltungsdosis

Die höchste für Sie verträgliche Dosis während der Titrationsphase wird **Ihre Erhaltungsdosis** werden. Dies ist die Dosis, die Sie regelmäßig einnehmen. Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal kann eine **Einzel-Tablette mit der entsprechenden Wirkstärke** für Ihre Erhaltungsdosis verschreiben. **So müssen Sie nur eine Tablette am Morgen und eine Tablette am Abend einnehmen anstatt mehrerer Tabletten für jede Dosis.**

Dazu ein Beispiel, wenn Ihre höchste verträgliche Dosis während der Titrationsphase bei 1.200 Mikrogramm einmal morgens und einmal abends lag:



Im weiteren Verlauf wird Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal die Erhaltungsdosis nach Bedarf anpassen.

Wenn Sie die Einnahme von Uptravi vergessen haben

Falls Sie eine Dosis vergessen haben, nehmen Sie die verpasste Dosis ein, sobald Sie daran denken, und setzen Sie dann die Einnahme der Tabletten zu den gewohnten Zeiten fort. Wenn der Zeitraum bis zur nächsten regulären Dosis kürzer als 6 Stunden ist, lassen Sie die vergessene Dosis aus und setzen Sie die Einnahme zur gewohnten Zeit fort.

Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie die Einnahme von Uptravi abbrechen

Beenden Sie die Einnahme von Uptravi nicht ohne Rücksprache mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal. Wenn Sie aus irgendwelchen Gründen Uptravi mehr als 3 aufeinanderfolgende Tage (6 hintereinander verpasste Tabletten) nicht eingenommen haben, **kontaktieren Sie bitte umgehend Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Ihre Dosis muss möglicherweise angepasst werden, um Nebenwirkungen zu vermeiden.**

Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal muss die Behandlung eventuell in einer niedrigeren Dosis wiederaufnehmen, die schrittweise auf Ihre vorherige Erhaltungsdosis gesteigert wird.

Seite 18

Titrationstagebuch

Bitte lesen Sie die Packungsbeilage sorgfältig.

Die folgenden Tagebuchseiten sollen Ihnen eine Übersicht über die Anzahl der Tabletten geben, die Sie während der Titrationphase morgens und abends einnehmen müssen.

Verwenden Sie diese täglich, um die Anzahl der Tabletten, die Sie morgens und abends einnehmen, einzutragen.

Jeder Dosierungsschritt dauert rund 1 Woche, außer Ihr behandelnder Arzt oder das medizinische Fachpersonal gibt Ihnen anders lautende Anweisungen. Wenn Ihre Titrationsschritte länger als 1 Woche dauern, finden Sie zusätzliche Seiten für die Dokumentation.



Verwenden Sie bitte die Seiten 19 bis 27 für die ersten Behandlungswochen, in denen Sie nur 200-Mikrogramm-Tabletten einnehmen (Schritte 1-4).



Wenn Ihnen sowohl 200-Mikrogramm- als auch 800-Mikrogramm-Tabletten verordnet wurden, verwenden Sie bitte die Seiten 28 bis 37 (Schritte 5-8).

Seite 19

Denken Sie daran, regelmäßig mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal zu sprechen.

Notieren Sie hier die Anordnungen Ihres Arztes oder des medizinischen Fachpersonals:

Telefonnr. und E-Mail-Adresse der Praxis Ihres Arztes:

Telefonnr. der Apotheke:

Notizen:

Seite 20

WOCHE NR. 1	Tragen Sie jeden Tag in den untenstehenden Kästchen ein, wie viele Tabletten Sie morgens und abends einnehmen. Ich habe mit meinem Arzt/meiner Ärztin oder dem medizinischen Fachpersonal am <u> </u> gesprochen.							20
Morgens	200 µg	0	#	#	#	#	#	#
Abends	200 µg	#	#	#	#	#	#	#
Mit der Einnahme von Upravil sollte am Abend begonnen werden								

Seite 21

WOCHE NR. #	Tragen Sie die Nummer der Behandlungswoche in der linken oberen Ecke ein. Tragen Sie jeden Tag in den untenstehenden Kästchen ein, wie viele Tabletten Sie morgens und abends einnehmen. Ich habe mit meinem Arzt/meiner Ärztin oder dem medizinischen Fachpersonal am <u> </u> gesprochen.							21
Morgens	200 µg	#	#	#	#	#	#	#
Abends	200 µg	#	#	#	#	#	#	#
Mit der Einnahme einer höheren Dosis von Upravil sollte am Abend begonnen werden								

Seite 22

WOCHE NR. #	Tragen Sie die Nummer der Behandlungswoche in der linken oberen Ecke ein. Tragen Sie jeden Tag in den untenstehenden Kästchen ein, wie viele Tabletten Sie morgens und abends einnehmen. Ich habe mit meinem Arzt/meiner Ärztin oder dem medizinischen Fachpersonal am <u> </u> gesprochen.							22
Morgens	200 µg	#	#	#	#	#	#	#
Abends	200 µg	#	#	#	#	#	#	#

Seite 23

WOCHE NR. #	Tragen Sie die Nummer der Behandlungswoche in der linken oberen Ecke ein. Tragen Sie jeden Tag in den untenstehenden Kästchen ein, wie viele Tabletten Sie morgens und abends einnehmen. Ich habe mit meinem Arzt/meiner Ärztin oder dem medizinischen Fachpersonal am <u> </u> gesprochen.							23
Morgens	200 µg	#	#	#	#	#	#	#
Abends	200 µg	#	#	#	#	#	#	#
Gehen Sie zu Seite 28, wenn Ihr Arzt/Ihre Ärztin Ihnen 800 µg Tabletten verschreibt								

Seite 24

WOCHE NR. #	Tragen Sie die Nummer der Behandlungswoche in der linken oberen Ecke ein. Tragen Sie jeden Tag in den untenstehenden Kästchen ein, wie viele Tabletten Sie morgens und abends einnehmen. Ich habe mit meinem Arzt/meiner Ärztin oder dem medizinischen Fachpersonal am DD.MM.JJ gesprochen.							24								
	Datum:	Datum:	Datum:	Datum:	Datum:	Datum:	Datum:									
Morgens ☀️	200 µg	#	#	#	#	#	#	Morgens ☀️	200 µg	#	#	#	#	#	#	#
Abends 🌙	200 µg	#	#	#	#	#	#	Abends 🌙	200 µg	#	#	#	#	#	#	#
Gehen Sie zu Seite 28, wenn Ihr Arzt/Ihre Ärztin Ihnen 800 µg Tabletten verschreibt								Gehen Sie zu Seite 28, wenn Ihr Arzt/Ihre Ärztin Ihnen 800 µg Tabletten verschreibt								

Seite 25

Seite 26

WOCHE NR. #	Tragen Sie die Nummer der Behandlungswoche in der linken oberen Ecke ein. Tragen Sie jeden Tag in den untenstehenden Kästchen ein, wie viele Tabletten Sie morgens und abends einnehmen. Ich habe mit meinem Arzt/meiner Ärztin oder dem medizinischen Fachpersonal am DD.MM.JJ gesprochen.							26								
	Datum:	Datum:	Datum:	Datum:	Datum:	Datum:	Datum:									
Morgens ☀️	200 µg	#	#	#	#	#	#	Morgens ☀️	200 µg	#	#	#	#	#	#	#
Abends 🌙	200 µg	#	#	#	#	#	#	Abends 🌙	200 µg	#	#	#	#	#	#	#
Gehen Sie zu Seite 28, wenn Ihr Arzt/Ihre Ärztin Ihnen 800 µg Tabletten verschreibt								Gehen Sie zu Seite 28, wenn Ihr Arzt/Ihre Ärztin Ihnen 800 µg Tabletten verschreibt								

Seite 27

Seite 28

Bitte verwenden Sie die folgenden Tagebuchseiten, wenn Ihnen Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal zusätzlich zu den 200-Mikrogramm-Tabletten noch 800-Mikrogramm-Tabletten verordnet hat.

Haken Sie bitte ab, dass Sie **eine** 800-Mikrogramm-Tablette täglich morgens und abends mit der verordneten Anzahl von 200-Mikrogramm-Tabletten eingenommen haben.



Seite 29

Denken Sie daran regelmäßig mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal zu sprechen.

Notieren Sie hier die Anordnungen Ihres Arztes oder des medizinischen Fachpersonals:

Telefonnr. und E-Mail-Adresse der Praxis Ihres Arztes:

Telefonnr. der Apotheke:

Notizen:

Seite 30

WOCHE NR. #	Tragen Sie die Nummer der Behandlungswoche in der linken oberen Ecke ein. Tragen Sie jeden Tag in den untenstehenden Kästchen ein, wie viele Tabletten Sie morgens und abends einnehmen. Ich habe mit meinem Arzt/meiner Ärztin oder dem medizinischen Fachpersonal am DD.MM.JJ gesprochen.							30								
	Datum:	Datum:	Datum:	Datum:	Datum:	Datum:	Datum:									
Morgens ☀️	200 µg	#	#	#	#	#	#	Morgens ☀️	200 µg	#	#	#	#	#	#	#
	800 µg	1	1	1	1	1	1		800 µg	1	1	1	1	1	1	1
Abends 🌙	200 µg	#	#	#	#	#	#	Abends 🌙	200 µg	#	#	#	#	#	#	#
	800 µg	1	1	1	1	1	1		800 µg	1	1	1	1	1	1	1

Seite 31

Seite 32

WOCHENR. 32

Tragen Sie die Nummer der Behandlungswoche in der linken oberen Ecke ein. Tragen Sie jeden Tag in den untenstehenden Kästchen ein, wie viele Tabletten Sie morgens und abends einnehmen. Ich habe mit meinem Arzt/meiner Ärztin oder dem medizinischen Fachpersonal am .. gesprochen.

Datum: Datum: Datum: Datum: Datum: Datum: Datum:

Morgens	200 µg	#	#	#	#	#	#	#
	800 µg	1	1	1	1	1	1	1
Abends	200 µg	#	#	#	#	#	#	#
	800 µg	1	1	1	1	1	1	1

Seite 33

WOCHENR. 33

Tragen Sie die Nummer der Behandlungswoche in der linken oberen Ecke ein. Tragen Sie jeden Tag in den untenstehenden Kästchen ein, wie viele Tabletten Sie morgens und abends einnehmen. Ich habe mit meinem Arzt/meiner Ärztin oder dem medizinischen Fachpersonal am .. gesprochen.

Datum: Datum: Datum: Datum: Datum: Datum: Datum:

Morgens	200 µg	#	#	#	#	#	#	#
	800 µg	1	1	1	1	1	1	1
Abends	200 µg	#	#	#	#	#	#	#
	800 µg	1	1	1	1	1	1	1

Seite 34

WOCHENR. 34

Tragen Sie die Nummer der Behandlungswoche in der linken oberen Ecke ein. Tragen Sie jeden Tag in den untenstehenden Kästchen ein, wie viele Tabletten Sie morgens und abends einnehmen. Ich habe mit meinem Arzt/meiner Ärztin oder dem medizinischen Fachpersonal am .. gesprochen.

Datum: Datum: Datum: Datum: Datum: Datum: Datum:

Morgens	200 µg	#	#	#	#	#	#	#
	800 µg	1	1	1	1	1	1	1
Abends	200 µg	#	#	#	#	#	#	#
	800 µg	1	1	1	1	1	1	1

Seite 35

WOCHENR. 35

Tragen Sie die Nummer der Behandlungswoche in der linken oberen Ecke ein. Tragen Sie jeden Tag in den untenstehenden Kästchen ein, wie viele Tabletten Sie morgens und abends einnehmen. Ich habe mit meinem Arzt/meiner Ärztin oder dem medizinischen Fachpersonal am .. gesprochen.

Datum: Datum: Datum: Datum: Datum: Datum: Datum:

Morgens	200 µg	#	#	#	#	#	#	#
	800 µg	1	1	1	1	1	1	1
Abends	200 µg	#	#	#	#	#	#	#
	800 µg	1	1	1	1	1	1	1

Seite 36

WOCHENR. 36

Tragen Sie die Nummer der Behandlungswoche in der linken oberen Ecke ein. Tragen Sie jeden Tag in den untenstehenden Kästchen ein, wie viele Tabletten Sie morgens und abends einnehmen. Ich habe mit meinem Arzt/meiner Ärztin oder dem medizinischen Fachpersonal am .. gesprochen.

Datum: Datum: Datum: Datum: Datum: Datum: Datum:

Morgens	200 µg	#	#	#	#	#	#	#
	800 µg	1	1	1	1	1	1	1
Abends	200 µg	#	#	#	#	#	#	#
	800 µg	1	1	1	1	1	1	1

Seite 37

WOCHENR. 37

Tragen Sie die Nummer der Behandlungswoche in der linken oberen Ecke ein. Tragen Sie jeden Tag in den untenstehenden Kästchen ein, wie viele Tabletten Sie morgens und abends einnehmen. Ich habe mit meinem Arzt/meiner Ärztin oder dem medizinischen Fachpersonal am .. gesprochen.

Datum: Datum: Datum: Datum: Datum: Datum: Datum:

Morgens	200 µg	#	#	#	#	#	#	#
	800 µg	1	1	1	1	1	1	1
Abends	200 µg	#	#	#	#	#	#	#
	800 µg	1	1	1	1	1	1	1

Seite 38

Notizen

Seite 39

Seite 40

Actelion Pharmaceuticals Ltd