



Freiburg, den 9. Juni 2017

▼ **Uptravi® (Selexipag): Gleichzeitige Anwendung mit starken CYP2C8-Inhibitoren (z. B. Gemfibrozil) jetzt kontraindiziert**

Sehr geehrte Damen und Herren,

in Abstimmung mit der Europäischen Arzneimittelagentur EMA (European Medicines Agency) und dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) möchte Actelion Sie über folgende wichtige Information in Kenntnis setzen:

Zusammenfassung

- **Eine Kontraindikation wurde für die gleichzeitige Anwendung von Uptravi® (Selexipag) mit starken Inhibitoren von CYP2C8 (z. B. Gemfibrozil) eingeführt.**
- **Die gleichzeitige Anwendung von Selexipag in Kombination mit Gemfibrozil führt zu einer 11-fach höheren Exposition mit dem aktiven Metaboliten von Selexipag, wodurch das Risiko von Nebenwirkungen erhöht wird.**
- **Eine Dosisanpassung von Selexipag sollte bei der gleichzeitigen Anwendung oder dem Absetzen von moderaten Inhibitoren von CYP2C8 (z. B. Clopidogrel, Deferasirox, Teriflunomid) in Erwägung gezogen werden.**

Hintergrund zu den Sicherheitsbedenken

Uptravi® mit dem Wirkstoff Selexipag ist indiziert für die Langzeitbehandlung der pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH) bei erwachsenen Patienten der WHO-Funktionsklasse (WHO-FC) II bis III.

Selexipag und sein aktiver Metabolit ACT-333679 sind Prostacyclin (IP)-Rezeptoragonisten. Der aktive Metabolit ist hauptverantwortlich für die Wirksamkeit von Selexipag. Die Stimulation des IP-Rezeptors durch Selexipag und seines aktiven Metaboliten führt neben einer Vasodilatation auch zu antiproliferativen und antifibrotischen Effekten.

Die Pharmakokinetik von Selexipag und seinem aktiven Metaboliten wurde bei gesunden männlichen Probanden mit gleichzeitiger Gabe von Gemfibrozil, einem starken CYP2C8-Inhibitor, untersucht. Die Ergebnisse zeigen, dass die Selexipag-Exposition sich unter Gemfibrozil annähernd verdoppelte, während die Exposition mit dem aktiven Metaboliten auf etwa das 11-Fache anstieg.

Anzahl und Intensität der prostacyclinassoziierten unerwünschten Ereignisse, die nach der Kombination von Selexipag mit Gemfibrozil berichtet wurden, waren höher (20/20 [100%] der Probanden) als nach alleiniger Gabe von Selexipag (15/20 [75,0%] der Probanden). Dieses Ergebnis steht auch im Einklang mit dem 11-fachen Anstieg der Exposition gegenüber dem aktiven Metaboliten, der maßgeblich zur pharmakodynamischen Wirkung von Selexipag beiträgt.

Bei einem 11-fachen Anstieg der Exposition mit dem aktiven Metaboliten bei gleichzeitiger Gabe eines starken CYP2C8-Inhibitors ist von signifikanten Beschwerden und Nebenwirkungen bei den Patienten auszugehen, die zu einem Therapieabbruch führen können. Daher wird eine Kontraindikation für die Kombination von Selexipag mit starken CYP2C8-Inhibitoren (z. B. Gemfibrozil) eingeführt.

Der Effekt moderater CYP2C8-Inhibitoren (z. B. Clopidogrel, Deferasirox, Teriflunomid) auf die Exposition gegenüber Selexipag und seines aktiven Metaboliten ist nicht untersucht worden. Sollte ein moderater Inhibitor von CYP2C8 gleichzeitig angewendet oder abgesetzt werden, ist eine Dosisanpassung von Selexipag in Erwägung zu ziehen.

Die Produktinformation von Selexipag wird dementsprechend angepasst.

Meldung von Nebenwirkungen

Bitte melden Sie Verdachtsfälle unerwünschter Arzneimittelwirkungen, die in Verbindung mit der Anwendung von Upravi® stehen, an den pharmazeutischen Unternehmer (siehe unten) oder an das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) elektronisch über das Internet <http://www.bfarm.de> > Pharmakovigilanz > Formulare oder schriftlich an die Postadresse Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn oder per Telefax 0228 207-5207.

▼ Upravi® 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.

Kontakt

Für weitere Fragen zu diesem Informationsschreiben steht Ihnen die medizinisch-wissenschaftliche Abteilung von Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH gerne zur Verfügung.

Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH
Konrad-Goldmann-Straße 5b
79100 Freiburg im Breisgau
Website: <http://www.actelion.de>

Infoline: 0800 87225337
Fax 0761 / 4564-21
E-Mail: medinfo_de@actelion.com

Mit freundlichen Grüßen,

Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH



Thomas Zuther
General Manager



i. V. Dr. Gregory Daskos
Medical Director



i. A. Dr. Albena Hoffmann-Yoneva
Stufenplanbeauftragte