1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Uptravi 100 Mikrogramm Filmtabletten
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 100 Mikrogramm Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 100 Mikrogramm Selexipag.

Uptravi 200 Mikrogramm 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 100 Mikrogramm Filmtabletten

Runde, hellgelbe Filmtabletten mit 3,0 mm Durchmesser, die auf einer Seite mit einer „1“ gekennzeichnet sind.

Uptravi 200 Mikrogramm Filmtabletten

Runde, hellgelbe Filmtabletten mit 7,3 mm Durchmesser, die auf einer Seite mit einer „2“ gekennzeichnet sind.

Uptravi 400 Mikrogramm Filmtabletten

Runde, rote Filmtabletten mit 7,3 mm Durchmesser, die auf einer Seite mit einer „4“ gekennzeichnet sind.

Uptravi 600 Mikrogramm Filmtabletten

Runde, hellviolette Filmtabletten mit 7,3 mm Durchmesser, die auf einer Seite mit einer „6“ gekennzeichnet sind.

Uptravi 800 Mikrogramm Filmtabletten

Runde, grüne Filmtabletten mit 7,3 mm Durchmesser, die auf einer Seite mit einer „8“ gekennzeichnet sind.

Uptravi 1 000 Mikrogramm Filmtabletten

Runde, orangefarbene Filmtabletten mit 7,3 mm Durchmesser, die auf einer Seite mit einer „10“ gekennzeichnet sind.

Uptravi 1 200 Mikrogramm Filmtabletten

Runde, dunkelviolette Filmtablette mit 7,3 mm Durchmesser, die auf einer Seite mit einer „12“ gekennzeichnet ist.

Uptravi 1 400 Mikrogramm Filmtabletten

Runde, dunkelgelbe Filmtabletten mit 7,3 mm Durchmesser, die auf einer Seite mit einer „14“ gekennzeichnet sind.

Uptravi 1 600 Mikrogramm Filmtabletten

Runde, braune Filmtabletten mit 7,3 mm Durchmesser, 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 Selexipag 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 Selexipag 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 Selexipag bei PAH-Patienten vor. Es gibt keine Hinweise für einen akuten Rebound.

Sofern die Entscheidung zum Therapieabbruch von Uptravi getroffen wurde, sollte dies jedoch schrittweise erfolgen und währenddessen eine alternative Behandlung initiiert werden.

Dosisanpassungen bei gleichzeitiger Anwendung von moderaten CYP2C8-Inhibitoren
Bei gleichzeitiger Anwendung von moderaten CYP2C8-Inhibitoren (z. B. Clopidogrel, Deferasirox und Teriflunomid) sollte die tägliche Gesamtdosis von Uptravi auf die Hälfte reduziert werden, indem zweimal täglich jeweils die halbe Dosis angewendet wird. Alternativ kann die einmal tägliche Anwendung zur Erreichung der halben täglichen Gesamtdosis von Uptravi bei Patienten fortgesetzt werden, die bereits gut auf ein einmal tägliches Dosierungsschema eingestellt sind oder bei Patienten angewendet werden, für die die geeignete(n) Dosisstärke(n), die eine zweimal tägliche Anwendung mit der Hälfte der Dosis ermöglichen würde, nicht verfügbar ist. Wenn die Therapie in einer angewendeten Dosis nicht vertragen wird, sollte eine symptomatische Behandlung und/oder eine Dosisverringerung auf die nächstgeringere Dosis erwogen werden. Wenn die gleichzeitige Anwendung eines moderaten CYP2C8-Inhibtors beendet wird, sollte die tägliche Gesamtdosis von Uptravi gegebenenfalls erhöht werden. Die Höchstdosis von 1 600 Mikrogramm zweimal täglich sollte nicht überschritten werden (siehe Abschnitt 4.5).

Besondere Patientengruppen

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 moderater Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B) sollte die Anfangsdosis der Behandlung 100 Mikrogramm zweimal täglich betragen. Die anschließende wöchentliche Dosissteigerung in Schritten von 100 Mikrogramm zweimal 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 diesen Patienten beträgt die Höchstdosis 800 Mikrogramm, die zweimal täglich angewendet wird. Alternativ kann die einmal tägliche Anwendung zur Erreichung der halben täglichen Gesamtdosis von Uptravi bei Patienten fortgesetzt werden, die bereits gut auf ein einmal tägliches Dosierungsschema eingestellt sind oder bei Patienten angewendet werden, für die die geeignete(n) Dosisstärke(n), die eine zweimal tägliche Anwendung mit der Hälfte der Dosis ermöglichen würde, nicht verfügbar ist. Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A) ist keine Dosisanpassung erforderlich.

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

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Selexipag bei Kindern von 2 bis unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende vorläufige Daten werden in den Abschnitten 5.1 und 5.2 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden. Die Gabe von Selexipag wird bei Kindern und Jugendlichen nicht empfohlen.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Selexipag bei Kindern im Alter von unter 2 Jahren ist nicht untersucht, da sich in tierexperimentellen Untersuchungen ein erhöhtes Risiko für eine Darminvagination zeigte. Die klinische Relevanz dieses Befundes ist nicht bekannt (siehe Abschnitt 5.3).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Filmtabletten werden oral morgens und abends eingenommen. Um die Verträglichkeit zu verbessern, wird empfohlen, Uptravi zu den Mahlzeiten einzunehmen. Zudem sollte zu Beginn einer jeden Dosissteigerung während der Titrationsphase die erste gesteigerte Dosis abends eingenommen werden.

Die Filmtabletten müssen mit Wasser eingenommen werden. Die Tabletten sollen nicht geteilt oder zerkleinert werden, da die Tablettenbeschichtung den Wirkstoff vor Licht schützt.

Patienten mit eingeschränktem Sehvermögen oder blinde Patienten müssen angewiesen werden, bei der Einnahme von Uptravi während der Titrationsphase von einer anderen Person Unterstützung zu erhalten.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Schwere koronare Herzerkrankung oder instabile Angina pectoris.
- Myokardinfarkt innerhalb der letzten 6 Monate.
- Dekompensierte Herzinsuffizienz, sofern nicht engmaschig überwacht.
- Schwere Arrhythmien.
- Zerebrovaskuläre Ereignisse (z. B. transiente ischämische Attacke, Schlaganfall) innerhalb der letzten 3 Monate.
- Angeborene oder erworbene Klappendefekte mit klinisch relevanten myokardialen Funktionsstörungen, die nicht mit einer pulmonalen Hypertonie in Verbindung stehen.
- Gleichzeitige Anwendung von starken CYP2C8-Inhibitoren (z. B. Gemfibrozil, siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Arterielle Hypotonie

Selexipag hat vasodilatatorische Eigenschaften, die zu einer Blutdrucksenkung führen können. Vor der Verschreibung von Uptravi sollte vom behandelnden Arzt sorgfältig überprüft werden, ob sich bei Patienten mit bestimmten Grunderkrankungen die Therapie mit Uptravi durch vasodilatatorische Effekte nachteilig auswirken könnte (z. B. unter antihypertensiver Therapie oder bei Hypotonie in Ruhe, Hypovolämie, schwerer linksventrikulärer Ausflussobstruktion oder autonomer Dysfunktion) (siehe Abschnitt 4.8).

Hyperthyreose

Unter Uptravi wurde eine Hyperthyreose beobachtet. Schilddrüsenfunktionstests werden je nach klinischer Indikation beim Vorliegen von Anzeichen oder Symptomen einer Hyperthyreose empfohlen (siehe Abschnitt 4.8).

Pulmonale veno-okklusive Erkrankung

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

dies bestätigt, muss die Behandlung beendet werden.

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

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

Eingeschränkte Leberfunktion

Es liegen keine klinischen Erfahrungen zu Selexipag bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung vor (Child-Pugh-Klasse C), daher soll die Behandlung bei diesen Patienten nicht eingesetzt werden. Die Exposition mit Selexipag und seinem aktiven Metaboliten ist bei Patienten mit moderater Leberfunktionsstörung erhöht (z. B. Child-Pugh-Klasse B; siehe Abschnitt 5.2). Bei Patienten mit moderater Leberfunktionsstörung sollte die tägliche Gesamtdosis von Uptravi verringert werden (siehe Abschnitt 4.2).

Nierenfunktionsstörungen

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

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter sollten während der Einnahme von Selexipag eine wirksame Methode zur Empfängnisverhütung anwenden (siehe Abschnitt 4.6).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Einfluss anderer Arzneimittel auf Selexipag

Selexipag wird durch Carboxylesterasen zu seinem aktiven Metaboliten hydrolysiert (siehe Abschnitt 5.2). Selexipag und sein aktiver Metabolit werden beide hauptsächlich durch CYP2C8 und in kleinerem Umfang durch 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 von CYP2C8
Bei zusätzlicher Gabe von zweimal täglich 600 mg Gemfibrozil, einem starken Inhibitor von CYP2C8, erhöhte sich die Exposition mit Selexipag auf etwa das Doppelte, während sich die Exposition mit dem aktiven Metaboliten von Selexipag, der hauptsächlich für die Wirkung verantwortlich ist, um etwa das 11-Fache erhöhte. Die gleichzeitige Anwendung von Uptravi mit starken Inhibitoren von CYP2C8 (z. B. Gemfibrozil) ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Die gleichzeitige Anwendung von Uptravi mit Clopidogrel (Aufsättigungsdosis von 300 mg oder Erhaltungsdosis von 75 mg einmal täglich), einem moderaten Inhibitor von CYP2C8, hatte keine relevante Wirkung auf die Exposition gegenüber Selexipag, erhöhte aber die Exposition gegenüber dem aktiven Metaboliten um etwa das 2,2-Fache (Aufsättigungsdosis) bzw. das 2,7-Fache (Erhaltungsdosis) im Anschluss an die entsprechende Dosisgabe. Bei gleichzeitiger Anwendung mit moderaten CYP2C8-Inhibitoren (z. B. Clopidogrel, Deferasirox, Teriflunomid) sollte die tägliche Gesamtdosis von

Uptravi verringert werden, indem jede Dosis auf die Hälfte reduziert wird. Alternativ kann die einmal tägliche Anwendung zur Erreichung der halben täglichen Gesamtdosis von Uptravi bei Patienten fortgesetzt werden, die bereits gut auf ein einmal tägliches Dosierungsschema eingestellt sind oder bei Patienten angewendet werden, für die die geeignete(n) Dosisstärke(n), die eine zweimal tägliche Anwendung mit der Hälfte der Dosis ermöglichen würde, nicht verfügbar ist. Wenn die gleichzeitige Anwendung eines moderaten CYP2C8-Inhibtors beendet wird, sollte die tägliche Gesamtdosis von Uptravi gegebenenfalls erhöht werden. Die Höchstdosis von 1 600 Mikrogramm zweimal täglich sollte nicht überschritten werden (siehe Abschnitt 4.2).

Induktoren von CYP2C8
Die zusätzliche Gabe von einmal täglich 600 mg Rifampicin, einem Induktor von CYP2C8 (und UGT Enzymen), veränderte die Exposition mit Selexipag nicht, während sich die Exposition mit dem aktiven Metaboliten von Selexipag auf die Hälfte reduzierte. Bei gleichzeitiger Gabe von CYP2C8-Induktoren (z. B. Rifampicin, Carbamazepin, Phenytoin) kann eine Dosisanpassung von Selexipag erforderlich sein.

Inhibitoren von UGT1A3 und UGT2B7
Der Einfluss von starken Inhibitoren von UGT1A3 und UGT2B7 (Valproinsäure, Probenicid und Fluconazol) 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 von UGT1A3 und UGT2B7 kann nicht ausgeschlossen werden.

Inhibitoren oder Induktoren von CYP3A4
Bei zusätzlicher Gabe von zweimal täglich 400 mg/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 mg/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.

<u>Einfluss von Selexipag auf andere Medikamente</u>

Selexipag und sein aktiver Metabolit sind in klinisch relevanten Konzentrationen keine Inhibitoren oder Induktoren der Cytochrom-P450-Enzyme und Transportproteine.

Antikoagulanzien oder Inhibitoren der Thrombozytenaggregation
Selexipag ist *in vitro* ein Inhibitor der Thrombozytenaggregation. In der placebokontrollierten Phase-3-Studie mit PAH-Patienten ließ sich kein erhöhtes Blutungsrisiko im Vergleich mit Placebo feststellen. Das gilt auch, wenn Selexipag mit Antikoagulanzien (wie Heparin, Antikoagulanzien vom Cumarin-Typ) oder Inhibitoren der Thrombozytenaggregation angewendet 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.

Midazolam
Im stabilen Gleichgewicht nach Auftitrierung bis zur zweimal täglichen Gabe von 1 600 Mikrogramm Selexipag wurden weder gegenüber Midazolam, einem intestinalen und hepatischen CYP3A4 Substrat, noch gegenüber seinem Metaboliten L-Hydroxymidazolam klinisch relevante Veränderungen beobachtet. Die gleichzeitige Gabe von Selexipag mit CYP3A4 Substraten bedarf keiner Dosisanpassung.

Hormonale Kontrazeptiva
Es wurden keine spezifischen Studien zu Arzneimittel-Wechselwirkungen mit hormonalen Kontrazeptiva durchgeführt. Da Selexipag nicht die Exposition mit den CYP3A4-Substraten Midazolam und 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 Selexipag eine wirksame Methode zur Empfängnisverhütung anwenden (siehe Abschnitt 4.4).

Schwangerschaft

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

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

Stillzeit

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

Fertilität

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

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

Uptravi hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von

Maschinen. Der klinische Status des Patienten sowie das Nebenwirkungsprofil von Selexipag (wie Kopfschmerzen oder arterielle Hypotonie, siehe Abschnitt 4.8) 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.

Die Sicherheit von Selexipag wurde in einer placebokontrollierten Phase-3-Langzeitstudie bei 1 156 erwachsenen Patienten mit symptomatischer PAH untersucht (GRIPHON-Studie). 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.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Mit Selexipag assoziierte Nebenwirkungen, die in dieser zulassungsrelevanten GRIPHON-Studie und nach der Zulassung beobachtet wurden, finden sich in der unten stehenden Tabelle. Die Nebenwirkungen werden innerhalb jeder Systemorganklasse (SOC) nach Häufigkeit und abnehmendem Schweregrad angegeben. Die Häufigkeitskategorien sind folgendermaßen definiert: sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100, < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100); selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000); sehr selten (< 1/10 000).

Systemorganklasse	**Sehr häufig**	**Häufig**	**Gelegentlich**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Anämie* Abfall der Hämoglobin-konzentration*	
Endokrine Erkrankungen		Hyperthyreose* Abfall Thyreoidea-stimulierendes Hormon (TSH)	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Reduzierter Appetit Gewichtsverlust	
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen*		
Herzerkrankungen			Sinustachykardien*

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich
Gefäßerkrankungen	Flush*	Arterielle Hypotonie*	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	Nasopharyngitis (nicht infektiöser Genese)	Verstopfte Nase	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhoe* Übelkeit* Erbrechen*	Abdominelle Schmerzen Dyspepsie*	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		Hautausschlag Urtikaria Erythem Angioödem†	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Kieferschmerzen* Myalgie* Arthralgie* Extremitätenschmerz*		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Schmerzen	

* Siehe Abschnitt „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“

† Fälle von Angioödem mit einer Latenzzeit von mehr als 30 Tagen wurden nach der Zulassung berichtet

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 bei 5,0 % der Patienten in der Placebo-Gruppe berichtet.

In einer placebokontrollierten Phase-3-Studie mit Patienten mit neu diagnostizierter PAH lagen die mittleren absoluten Veränderungen des Hämoglobin-Werts bei den regelmäßigen Kontrolluntersuchungen im Vergleich zum Ausgangswert bei -1,77 bis -1,26 g/dl in der Dreifach-Therapie-Gruppe (Selexipag, Macitentan, Tadalafil) versus -1,61 bis -1,28 g/dl in der Zweifach-Therapie-Gruppe (Placebo, Macitentan und Tadalafil). Ein Abfall des Hämoglobin-Werts vom Ausgangswert auf unter 10 g/dl wurde bei 19,0 % der Patienten in der Dreifach-Therapie-Gruppe und bei 14,5 % der Patienten in der Zweifach-Therapie-Gruppe festgestellt. Anämie wurde in der Dreifach-Therapie-Gruppe sehr häufig (13,4 %) und in der Zweifach-Therapie-Gruppe häufig (8,3 %) berichtet.

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

Anstieg der Herzfrequenz
In der placebokontrollierten Phase-3-Studie mit PAH-Patienten wurde ein vorübergehender Anstieg der mittleren Herzfrequenz um 3-4 Schläge pro Minute 2-4 Stunden nach der Einnahme beobachtet. Elektrokardiographische Untersuchungen zeigten bei 11,3 % der Patienten unter Selexipag eine Sinustachykardie, verglichen mit 8,8 % der Patienten in der Placebo-Gruppe (siehe Abschnitt 5.1).

Arterielle Hypotonie
In der placebokontrollierten Phase-3-Studie mit PAH-Patienten wurde das Auftreten einer arteriellen Hypotonie bei 5,8 % der Patienten in der Selexipag-Gruppe und bei 3,8 % in der Placebo-Gruppe beschrieben. Die mittleren absoluten Veränderungen des systolischen Blutdrucks bei regelmäßigen Kontrollen im Vergleich zum Ausgangswert reichten von -2,0 bis -1,5 mmHg in der Selexipag-Gruppe im Vergleich zu -1,3 bis 0,0 mmHg in der Placebo-Gruppe, beim diastolischen Blutdruck reichten diese von -1,6 bis -0,1 mmHg in der Selexipag-Gruppe im Vergleich zu -1,1 bis 0,3 mmHg in der Placebo-Gruppe. Eine Senkung des systolischen Blutdrucks unter 90 mmHg wurde bei 9,7 % der Patienten in der Selexipag-Gruppe verglichen mit 6,7 % der Patienten in der Placebo-Gruppe dokumentiert.

Dyspepsie
In einer placebokontrollierten Phase-3-Studie mit Patienten mit neu diagnostizierter PAH wurde Dyspepsie bei Patienten, die eine Dreifach-Therapie (Selexipag, Macitentan, Tadalafil) erhielten, sehr häufig (16,8 %) berichtet, während sie bei Patienten, die eine Zweifach-Therapie (Placebo, Macitentan und Tadalafil) erhielten, häufig (8,3 %) berichtet wurde.

Langzeitsicherheit
Von den 1 156 Patienten, die an der zulassungsrelevanten Studie teilnahmen, wurden 709 Patienten in eine offene Langzeit-Verlängerungsstudie aufgenommen (330 Patienten aus der GRIPHON-Studie,

die die Anwendung von Selexipag fortsetzten, und 379 Patienten, die in der GRIPHON-Studie Placebo erhalten hatten und auf Selexipag umgestellt wurden). Die Langzeitnachbeobachtung der mit Selexipag behandelten Patienten ergab über eine mediane Behandlungsdauer von 30,5 Monaten bis maximal 103 Monaten ein Sicherheitsprofil, das mit dem in der oben beschriebenen zulassungsrelevanten klinischen Studie vergleichbar war.

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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: http://www.bfarm.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es wurde über Einzelfälle einer Überdosierung bis zu 3 200 Mikrogramm bei Erwachsenen 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 Carboxylesterasen 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 erwachsenen Probanden zeigte die wiederholte Gabe von zweimal täglich 800 Mikrogramm und 1 600 Mikrogramm Selexipag keine Auswirkungen auf die kardiale Repolarisation (QTc-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 nach 17 Wochen Therapie bei erwachsenen PAH-Patienten der WHO-FC II bis III 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 (durchschnittlicher Therapieeffekt 0,48 l/min/m^2 (95 %-KI: 0,13, 0,83) verglichen mit Placebo (n = 10).

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Wirksamkeit bei erwachsenen Patienten mit PAH (GRIPHON)
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 (GRIPHON) 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 %). 17,9 % der Patienten waren ≥ 65 und 1,1 % ≥ 75 Jahre. Etwa 1 %, 46 %, 53 % und 1 % der Patienten befanden sich zu Studienbeginn in der WHO-FC I, II, III und IV.

Die idiopathische/erbliche PAH war in der Studienpopulation die häufigste PAH-Ätiologie (58 %), gefolgt von PAH in Assoziation mit Bindegewebserkrankungen (29 %), PAH in Assoziation mit einfachen korrigierten angeborenen Herzfehlern (10 %) sowie PAH in Assoziation mit anderen Ätiologien (Arzneimittel und Toxine [2 %] und HIV [1 %]).

Die Mehrzahl der eingeschlossenen Patienten (80 %) war bei Studienbeginn bereits auf eine spezifische PAH-Therapie mit stabiler Dosis eingestellt, entweder mit einem ERA (15 %) oder einem PDE-5-Inhibitor (32 %) oder mit einem ERA und einem PDE-5-Inhibitor (33 %).

Die mediane Gesamtdauer der Doppelblindbehandlung betrug 63,7 Wochen für die Placebo-Gruppe und 70,7 Wochen für die Selexipag-Gruppe. 23 % der Patienten unter Selexipag erreichten eine Erhaltungsdosis im Bereich von 200 bis 400 Mikrogramm, 31 % eine Dosis zwischen 600 und 1 000 Mikrogramm und 43 % eine Dosis zwischen 1 200 und 1 600 Mikrogramm.

Die Behandlung mit Selexipag 200-1 600 Mikrogramm zweimal täglich führte im Vergleich zu Placebo zu einer 40 %-igen Risikoreduktion für das Auftreten eines Morbiditäts- oder Mortalitätsereignisses bis zu 7 Tage nach der letzten Einnahme (Hazard Ratio [HR] 0,60; 99 %-KI: 0,46, 0,78; Logrank p-Wert < 0,0001) (Abbildung 1). Der positive Effekt von Selexipag war in erster Linie auf die Reduktion der PAH-bedingten Hospitalisierungen und eine Reduktion anderer Progressionsereignisse zurückzuführen (Tabelle 1).

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

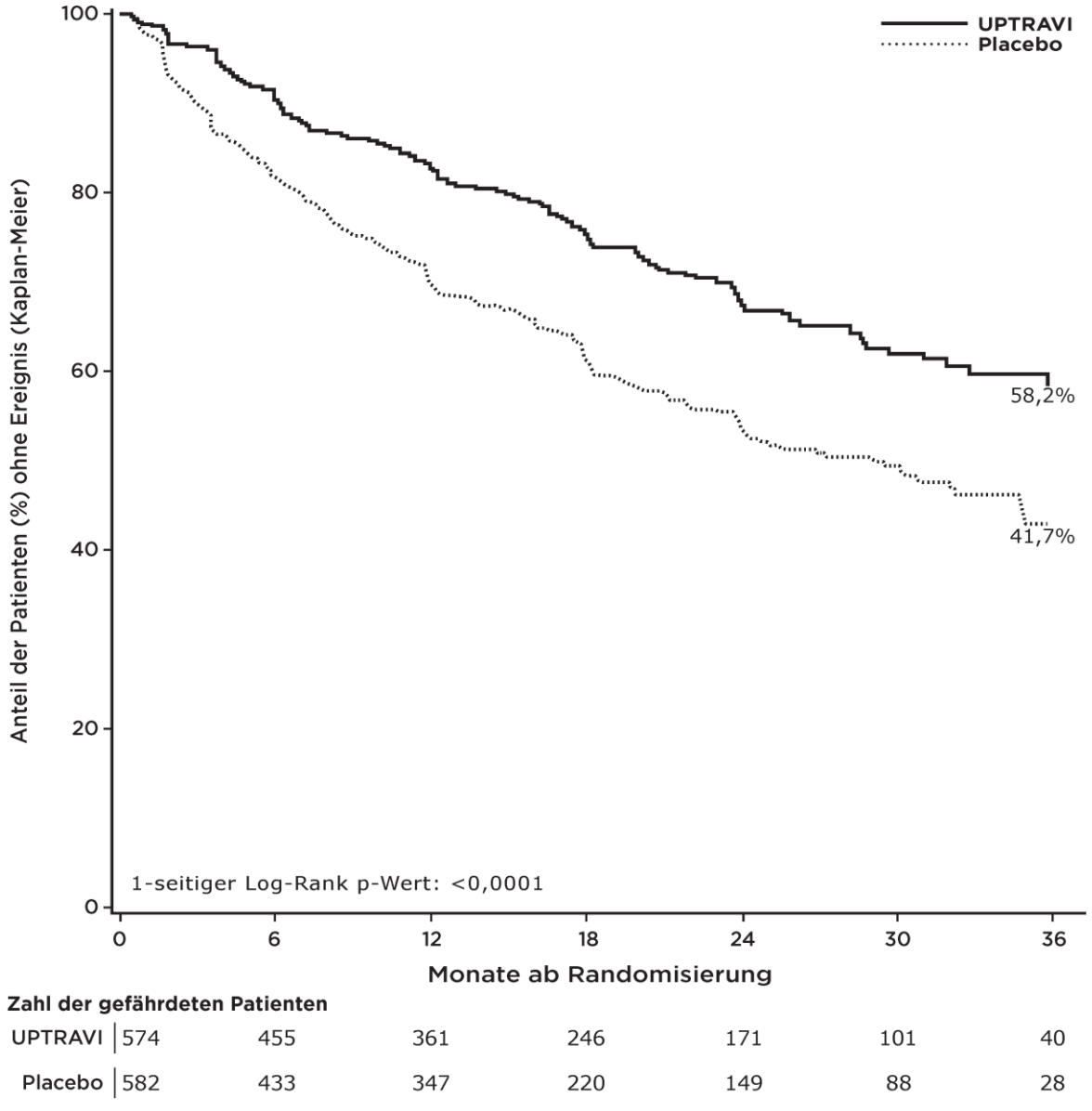

Tabelle 1 Zusammenfassung der Ereignisse

Endpunkte und Statistik	Patienten mit einem Ereignis		Therapievergleich: Selexipag vs. Placebo			
	Placebo (n = 582)	Selexipag (n = 574)	Absolute Risiko-reduktion	Relative Risiko-reduktion (99 %-KI)	HR (99 %-KI)	p-Wert
Morbiditäts-Mortalitäts-ereignis[a]	58,3 %	41,8 %	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
Erkrankungs-progression[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 Sauerstoff-therapien[b, c] n (%)	15 (2,6 %)	11 (1,9 %)	0,7 %	32 % (–90 %; 76 %)	0,68 (0,24; 1,90)	0,53
Tod bis zum EOT + 7 Tage[d] n (%)	37 (6,4 %)	46 (8,0 %)	–1,7 %	–17 % (–107 %;34 %)	1,17 (0,66, 2,07)	0,77
Tod bis zum Studienende[d] n (%)	105 (18,0 %)	100 (17,4 %)	0,6 %	3 % (–39 %; 32 %)	0,97 (0,68; 1,39)	0,42

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

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

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

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

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

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

Der für Selexipag versus Placebo beobachtete Therapieeffekt auf den primären Endpunkt war über die individualisierten Erhaltungsdosen hinweg konsistent, wie die Hazard Ratio für die drei vordefinierten Gruppen (0,60 für 200-400 Mikrogramm zweimal täglich, 0,53 für 600-1 000 Mikrogramm zweimal täglich und 0,64 für 1 200-1 600 Mikrogramm zweimal täglich) zeigte. Dies war konsistent zu dem gesamten Behandlungseffekt (0,60).

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

Die Zeit bis zum PAH-assoziierten Todesfall oder bis Hospitalisierung aufgrund einer PAH wurde als sekundärer Endpunkt untersucht. Das Risiko für ein Ereignis dieses Endpunkts wurde unter Selexipag um 30% versus Placebo reduziert (HR 0,70, 99 %-KI: 0,50, 0,98; einseitiger Logrank p = 0,0031). Der prozentuale Anteil von Patienten mit einem Ereignis bis Monat 36 betrug 28,9 % unter Selexipag und 41,3 % unter Placebo, das entspricht einer absoluten Risikoreduktion von 12,4 %.

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

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

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

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

Langzeitdaten bei PAH
Patienten, die in die zulassungsrelevante Studie (GRIPHON) aufgenommen worden waren, konnten an einer offenen Langzeit-Verlängerungsstudie teilnehmen. Insgesamt wurden 574 Patienten in der GRIPHON-Studie mit Selexipag behandelt; von diesen setzten 330 Patienten die Selexipag-Behandlung in der offenen Verlängerungsstudie fort. Die mediane Nachbeobachtungsdauer betrug 4,5 Jahre und die mediane Exposition gegenüber Selexipag 3 Jahre. Während der Nachbeobachtung wurde bei 28,4 % der Patienten neben Selexipag mindestens ein weiteres PAH-Arzneimittel angewendet. Der größte Teil der Behandlungsexposition (86,3 %) bei allen 574 Patienten wurde jedoch ohne Zugabe weiterer PAH-Arzneimittel erreicht. Die Überlebensschätzungen nach Kaplan-Meier betrugen für diese 574 Patienten in der GRIPHON-Studie und der Langzeit-Verlängerungsstudie nach 1, 2, 5 und 7 Jahren 92 %, 85 %, 71 % bzw. 63 %. Das Überleben nach 1, 2, 5 und 7 Jahren betrug bei 273 Patienten mit WHO-FC II zu Beginn der Zulassungsstudie 97 %, 91 %, 80 % bzw. 70 % und bei 294 Patienten mit WHO-FC III zu Studienbeginn 88 %, 80 %, 62 % bzw. 56 %. Da bei einem kleinen Patientenanteil eine zusätzliche PAH-Behandlung eingeleitet wurde und es in der Verlängerungsstudie keine Kontrollgruppe gab, kann der Überlebensvorteil von Selexipag anhand dieser Daten nicht bestätigt werden.

Initiale Dreifach-Kombinationsbehandlung mit Selexipag, Macitentan und Tadalafil bei Patienten mit neu diagnostizierter PAH
In einer doppelblinden, placebokontrollierten Studie wurden insgesamt 247 Patienten mit neu diagnostizierter PAH randomisiert, um den Behandlungseffekt einer initialen Dreifach-Therapie

(Selexipag, Macitentan und Tadalafil) (N = 123) gegenüber einer initialen Zweifach-Therapie (Placebo, Macitentan und Tadalafil) (N = 124) zu beurteilen. Der primäre Endpunkt, die Veränderung des pulmonalen Gefäßwiderstands (PVR) gegenüber dem Ausgangswert in Woche 26, wies keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen auf, zeigte jedoch in beiden Behandlungsgruppen eine Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert (relative Verringerung um 54 % in der Gruppe mit initialer Dreifach-Therapie gegenüber 52 % in der Gruppe mit initialer Zweifach-Therapie). Im medianen Nachbeobachtungszeitraum von 2 Jahren starben 4 Patienten (3,4 %) in der Dreifach-Therapie-Gruppe und 12 Patienten (9,4 %) in der Zweifach-Therapie-Gruppe.

Kinder und Jugendliche

Vorläufige Wirksamkeit und Sicherheit bei pädiatrischen Patienten mit PAH (SALTO)
Die Wirksamkeit und Sicherheit bei pädiatrischen Patienten im Alter von ≥ 2 bis < 18 Jahren mit PAH wurde deskriptiv in einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten, Phase-3-Studie im Parallelgruppendesign (SALTO) untersucht. Insgesamt wurden 138 Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert, die entweder Selexipag (N = 69) oder Placebo (N = 69) zweimal täglich erhielten. Die Selexipag-Dosen von 100, 150 oder 200 Mikrogramm wurden je nach Gewichtsklasse und Verträglichkeit auf 800, 1 200 oder 1 600 Mikrogramm zweimal täglich auftitriert (siehe Abschnitt 5.2). Die Zwischenanalyse wurde durchgeführt, als 92 Patienten eine Behandlungsdauer von 24 Wochen erreicht hatten.

Der primäre Endpunkt der Studie war die Zeit bis zur ersten vom Clinical Events Committee (CEC) bestätigten Krankheitsprogression bis zu 7 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung. Zu den sekundären und explorativen Endpunkten gehörten die Sicherheit und Verträglichkeit, die Veränderung der 6-Minuten-Gehstrecke (6-MWD), der WHO-FC und der Werte des N-terminalen Prohormons des natriuretischen Peptids (NT-proBNP) sowie der Echokardiographie, der körperlichen Aktivität und der Beurteilungen der Lebensqualität.

Insgesamt betrug die mediane Behandlungsdauer 50 Wochen und etwa 50 % der Patienten erreichten eine Behandlungsdauer von 12 Monaten. Die Mehrheit der Patienten hatte idiopathische PAH (55,8 %), erhielt eine Hintergrund-Kombinationstherapie (74,6 %) und gehörte der WHO-FC II an (76,8 %). Das Durchschnittsalter betrug 11,8 Jahre (Bereich 3–18 Jahre).

In der Selexipag-Gruppe wurden bei 16 Patienten (23,2 %) und in der Placebo-Gruppe bei 11 Patienten (15,9 %) vom CEC bestätigte Progressionsereignisse berichtet.

Die Art der berichteten unerwünschten Ereignisse entsprach dem bekannten Sicherheitsprofil von Selexipag (vorwiegend Prostacyclin-ähnliche Nebenwirkungen; siehe Abschnitt 4.8) und den erwarteten Ereignissen bei einer PAH-Patientenpopulation einschließlich unerwünschter Ereignisse im Zusammenhang mit der Progression der PAH. Während der Titrationsphase wurde die Nebenwirkung Erbrechen häufiger gemeldet (bei 19 Patienten [27,5 %] in der Selexipag-Gruppe und bei 5 Patienten [7,2 %] in der Placebo-Gruppe) im Vergleich zu Erwachsenen (siehe Abschnitt 4.8). Die Progression der PAH war das am häufigsten gemeldete schwerwiegende unerwünschte Ereignis bei 8 Patienten (11,6 %) in der Selexipag-Gruppe im Vergleich zu 4 Patienten (5,8 %) in der Placebo-Gruppe. Die Gesamtzahl der Todesfälle jeglicher Ursache betrug 7 (10,1 %) in der Selexipag-Gruppe und 5 (7,2 %) in der Placebo-Gruppe, von denen 5 (7,2 %) während der Behandlung mit Selexipag bzw. 3 (4,3 %) unter Placebo auftraten. Alle Todesfälle, bis auf einen, waren mit PAH assoziiert.

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 Anwendung 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 Carboxylesterasen 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

Selexipag wird in der Leber und im Darm durch Carboxylesterasen zu seinem aktiven Metaboliten hydrolysiert. Die oxidative Metabolisierung wird hauptsächlich durch CYP2C8 und im kleineren Umfang von CYP3A4 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. Nach der oralen Gabe ist sowohl bei gesunden Probanden als auch bei PAH-Patienten 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, mit einer mittleren terminalen Halbwertszeit von 0,8-2,5 Stunden. Der aktive Metabolit hat eine Halbwertszeit von 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.

Kinder und Jugendliche
Die Pharmakokinetik von Selexipag bei pädiatrischen Patienten im Alter von ≥ 2 bis < 18 Jahren mit PAH wurde in der offenen, einarmigen Phase-2-Studie (AC-065A203 [N = 62]) und in der SALTO-Studie (N = 36) untersucht (siehe Abschnitt 5.1).

Bei pädiatrischen Patienten wurde Selexipag in einer Anfangsdosis von 100 Mikrogramm zweimal täglich (Körpergewicht ≥ 9 kg und < 25 kg), 150 Mikrogramm zweimal täglich (Körpergewicht ≥ 25 kg und < 50 kg) und 200 Mikrogramm zweimal täglich (Körpergewicht ≥ 50 kg) angewendet. Die Dosis wurde bis zur höchsten individuell verträglichen Dosis auftitriert, bis zu einem Maximum von 800 Mikrogramm zweimal täglich (Körpergewicht ≥ 9 kg und < 25 kg), 1 200 Mikrogramm zweimal täglich (Körpergewicht ≥ 25 kg und < 50 kg) und 1 600 Mikrogramm zweimal täglich (Körpergewicht ≥ 50 kg). Das angewandte, an das Körpergewicht angepasste Dosierungsschema führte zu einer kombinierten Exposition von Selexipag und seinem aktiven Metaboliten, die mit der bei erwachsenen Patienten beobachteten vergleichbar war.

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

Eingeschränkte Leberfunktion
Bei Patienten mit leichter (Child-Pugh-Klasse A) oder moderater (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 moderater 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 moderater Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B).

Basierend auf Modell- und Simulierungsdaten einer Studie bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen wird die Exposition mit Selexipag im Steady-state bei Patienten mit moderater 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 moderater Leberfunktionsstörung unter täglicher Einmalgabe.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Toxizitätsstudien mit wiederholter Anwendung bei Nagetieren führte die verstärkte pharmakologische Wirkung zu einem starken Blutdruckabfall und vorübergehenden klinischen Symptomen sowie reduzierter Nahrungsaufnahme und verminderter Gewichtszunahme.
Bei erwachsenen und jungen Hunden konnten der Intestinaltrakt sowie der Knochen / das Knochenmark als Hauptzielorgane unter Behandlung mit Selexipag identifiziert werden. Bei jungen Hunden wurde ein verzögerter Verschluss der femoralen und/oder tibialen Wachstumsfugen beobachtet. Ein NOAEL (*No*

Observed Adverse Effect Level; Dosis ohne beobachtete schädigende Wirkung) wurde nicht etabliert. Bei jungen Hunden wurde sporadisch eine Darminvagination aufgrund von Prostacyclin-assoziierten Effekten auf die intestinale Motilität beobachtet. Der für die Potenz des IP-Rezeptors adaptierte Sicherheitsspielraum für den aktiven Metaboliten betrug das 2-Fache (basierend auf der Gesamtexposition) im Verhältnis zur humantherapeutischen Exposition. Diese Beobachtung ließ sich nicht bei Toxizitätsstudien mit Mäusen oder Ratten nachweisen. Aufgrund der Spezies-spezifischen Sensitivität bei Hunden, eine Darminvagination zu entwickeln, wird dieser Befund als für erwachsene Menschen nicht relevant angesehen.

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

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

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

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

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern
Mannitol (Ph.Eur.) (E421)
Maisstärke
Niedrig substituierte Hydroxypropylcellulose
Hydroxypropylcellulose (Ph.Eur.)
Magnesiumstearat

Filmüberzug
Uptravi 100 Mikrogramm Filmtablette
Hypromellose (E464)

Propylenglycol (E1520)
Titandioxid (E171)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O (E172)
Eisen(II,III)-oxid (E172)
Carnaubawachs
Talkum

Uptravi 200 Mikrogramm Filmtablette
Hypromellose (E464)
Propylenglycol (E1520)
Titandioxid (E171)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O (E172)
Carnaubawachs

Uptravi 400 Mikrogramm Filmtablette
Hypromellose (E464)
Propylenglycol (E1520)
Titandioxid (E171)
Eisen(III)-oxid (E172)
Carnaubawachs

Uptravi 600 Mikrogramm Filmtablette
Hypromellose (E464)
Propylenglycol (E1520)
Titandioxid (E171)
Eisen(III)-oxid (E172)
Eisen(II,III)-oxid (E172)
Carnaubawachs

Uptravi 800 Mikrogramm Filmtablette
Hypromellose (E464)
Propylenglycol (E1520)
Titandioxid (E171)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O (E172)
Eisen(II,III)-oxid (E172)
Carnaubawachs

Uptravi 1 000 Mikrogramm Filmtablette
Hypromellose (E464)
Propylenglycol (E1520)
Titandioxid (E171)
Eisen(III)-oxid (E172)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H2O (E172)
Carnaubawachs

Uptravi 1 200 Mikrogramm Filmtablette
Hypromellose (E464)
Propylenglycol (E1520)
Titandioxid (E171)
Eisen(II,III)-oxid (E172)
Eisen(III)-oxid (E172)
Carnaubawachs

Uptravi 1 400 Mikrogramm Filmtablette
Hypromellose (E464)

Propylenglycol (E1520)
Titandioxid (E171)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H2O (E172)
Carnaubawachs

Uptravi 1 600 Mikrogramm Filmtablette
Hypromellose (E464)
Propylenglycol (E1520)
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

Blisterpackung: 4 Jahre.
Ungeöffnete Flasche: 2 Jahre. Nach dem ersten Öffnen der Flasche: 5 Monate oder bis zum Verfalldatum haltbar (je nachdem, was zuerst eintritt).

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Uptravi 100 Mikrogramm Filmtabletten

Flasche aus hochdichtem Polyethylen (HDPE) mit kindersicherem Drehverschluss, die eine Kapsel mit 1 g Silica-Trockenmittel im Deckel enthält, und einer Heißsiegelfolie.

Umkarton mit 60 Filmtabletten (Flaschen).
Umkarton mit 140 Filmtabletten (Titrationspackung, Flasche).

Uptravi 200 Mikrogramm Filmtabletten

Polyamide/Aluminium/HDPE/PE mit eingebettetem Trocknungsmittel/HDPE-Blisterpackung versiegelt mit einer Aluminiumfolie.
Jeder Blisterpackungsstreifen enthält 10 Filmtabletten.

Umkarton mit 10 oder 60 Filmtabletten (1 oder 6 Blisterpackungsstreifen).
Umkarton mit 60 oder 140 Filmtabletten (Titrationspackungen, 6 oder 14 Blisterpackungsstreifen).

Uptravi 400 Mikrogramm, 600 Mikrogramm, 800 Mikrogramm, 1 000 Mikrogramm, 1 200 Mikrogramm, 1 400 Mikrogramm und 1 600 Mikrogramm Filmtabletten

Polyamide/Aluminium/HDPE/PE mit eingebettetem Trocknungsmittel/HDPE-Blisterpackung versiegelt mit einer Aluminiumfolie.
Jeder Blisterpackungsstreifen enthält 10 Filmtabletten.

Umkarton mit 60 Filmtabletten (6 Blisterpackungsstreifen).

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgien

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
EU/1/15/1083/011
EU/1/15/1083/012
EU/1/15/1083/013

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 12. Mai 2016
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 14. Dezember 2020

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2026

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

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig