

BILAG I
PRODUKTRESUME

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Thelin 100 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmovertrukken tablet indeholder 100 mg sitaxentannatrium.

Hjælpestof(fer):

Indeholder også 166,3 mg lactosemonohydrat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukne tabletter.

Gule til orange, kapselformede filmovertrukne tabletter, præget med T-100 på den ene side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Behandling af patienter med pulmonal arteriel hypertension (PAH) klassificeret som WHO-funktionsklasse III for at forbedre fysisk funktionsevne. Der er påvist effekt i primær pulmonal hypertension og i pulmonal hypertension forbundet med bindevævssygdom.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Behandling bør kun indledes og monitoreres af en læge med erfaring i behandling af PAH.

Thelin skal tages oralt som en dosis på 100 mg én gang dagligt. Den kan tages med eller uden mad uden hensyntagen til tidspunktet på dagen.

Ved klinisk forværring på trods af Thelinbehandling i mindst 12 uger bør andre behandlingsmuligheder overvejes. En række patienter, som ikke udviste nogen reaktion ved uge 12 af behandling med Thelin, reagerede dog favorabelt ved uge 24. 12 ugers yderligere behandling kan derfor overvejes.

Højere doser gav ikke flere fordele, som var tilstrækkelige til at opveje den øgede risiko for bivirkninger, særligt leverskader (se pkt. 4.4).

Seponering af behandling:

Der er begrænset erfaring med pludselig afbrydelse af behandling med sitaxentannatrium. Der er ikke observeret tegn på akut forværring.

Dosering ved nedsat leverfunktion:

Der er ikke blevet udført forsøg med patienter med prækksisterende nedsat leverfunktion. Thelin er kontraindiceret til patienter med forhøjede leveraminotransferaser inden påbegyndelse af behandling ($> 3 \times$ øvre normalgrænse (ULN)) eller med forhøjet direkte bilirubin inden påbegyndelse af behandling ($> 2 \times$ ULN) (se pkt. 4.3).

Dosering ved nedsat nyrefunktion:

Der kræves ikke dosisjustering hos patienter med nedsat nyrefunktion.

Børn og unge (< 18 år):

Thelin bør ikke anvendes til børn under 18 år pga. manglende dokumentation for sikkerhed og effekt.

Ældre patienter:

Der kræves ingen dosisjustering hos patienter over 65 år.

Patienter, som tager anden medicin:

Effekten og sikkerheden af samtidig indgivelse af Thelin med andre behandlinger for PAH (f.eks. epoprostenol, sildenafil, iloprost) er ikke blevet undersøgt i kontrollerede kliniske forsøg. Det anbefales derfor, at der udvises forsigtighed ved kombinationsbehandling.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne.

Mildt til alvorligt nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse A-C).

Forhøjede aminotransferaser inden påbegyndelse af behandling (aspartat-aminotransferase (ASAT) og/eller alanin-aminotransferase (ALAT) > 3 x ULN).

Forhøjet direkte bilirubin inden påbegyndelse af behandling (> 2 x ULN)

Samtidig behandling med ciclosporin (se pkt. 4.5).

Amning (se pkt. 4.6)

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Thelins effekt som monoterapi er ikke blevet fastslået hos patienter med NYHA/WHO-funktionsklasse IV PAH. Skift til en behandling, som anbefales i sygdommens meget svære stadie (f.eks. epoprostenol), bør overvejes, hvis den kliniske tilstand forværres (se pkt. 4.2).

Leverfunktion:

Abnormiteter i leverfunktion er blevet forbundet med PAH. Endothelinreceptor-antagonister er, som klasse, blevet forbundet med leverfunktionsabnormiteter.

Forhøjelse af ASAT og/eller ALAT forbundet med Thelin forekommer både tidligt og sent i behandlingen. Forhøjelserne udvikles som regel langsomt og er typisk asymptomatiske. Disse ændringer var som regel reversible i kliniske forsøg, når retningslinjerne for monitorering og behandlingsafbrydelse blev fulgt. Ved fortsat sitaxentannatrium-behandling er forhøjelse af leveraminotransferaser spontant reversible.

Mekanismen ved levertoksicitet er ikke fuldstændigt dokumenteret og kan variere mellem endothelinreceptor-antagonisterne. Der bør tages relevante forholdsregler, når sitaxentanbehandling initieres hos patienter, der har afbrudt behandling med andre endothelinreceptor-antagonister pga. leverenzym-abnormiteter (se pkt. 4.8).

Da behandlingsrelaterede forhøjelse af ASAT og/eller ALAT er en markør for potentielt alvorlige leverskader, skal leveraminotransferaseniveauer måles, inden behandlingen påbegyndes og derefter månedligt. Brug af Thelin er kontraindiceret, hvis ASAT og/eller ALAT er > 3 x ULN, inden behandling påbegyndes eller hvis direkte bilirubin er > 2 x ULN (se pkt. 4.3).

Anbefalinger i tilfælde af ALAT/ASAT forhøjelse, som opstår under behandling:

Hvis ALAT-/ASAT-målinger stiger til følgende niveauer, bør der foretages ændringer af monitorering eller behandling:

> 3 og $\leq 5 \times$ ULN: Bekræft med en ny levertest. Ved bekræftelse bør det på individuel basis afgøres, om Thelin-behandlingen skal fortsættes eller standses. Monitorering af aminotransferaser fortsættes mindst hver fjortende dag. Hvis aminotransferaseniveauerne vender tilbage til niveauerne inden indledning af behandlingen, bør genoptagelse af den initiale dosering ud fra betingelserne beskrevet nedenfor overvejes.

> 5 og $\leq 8 \times$ ULN: Bekræft med ny levertest. Ved bekræftelse skal behandlingen afbrydes, og aminotransferaseniveauer monitoreres mindst hver fjortende dag, indtil niveauerne normaliseres. Hvis aminotransferaseniveauerne returnerer til værdierne inden behandling, kan genoptagelse af Thelinbehandling overvejes i henhold til omstændighederne beskrevet nedenfor.

> 8 x ULN: Behandlingen skal afbrydes, og behandling med Thelin bør ikke genoptages.

Hvis forhøjelse af transferase i leveren er ledsaget af kliniske symptomer på leverskade (såsom kvalme, opkastning, anoreksi, feber, mavesmerter, gulsot, eller usædvanlig apati eller træthed) eller af forhøjelse af total-bilirubin $> 2 \times$ ULN, skal behandlingen afbrydes, og behandling med Thelin bør ikke genoptages.

Genoptagelse af behandling:

Genoptagelse af behandling med Thelin bør kun overvejes, hvis de potentielle fordele ved behandling med Thelin opvejer de potentielle risici derved, og når aminotransferaseniveauer i leveren er inden for værdierne inden behandling. Rådgivning fra en hepatolog anbefales. Genoptagelse af behandling skal ske i henhold til de retningslinjer, der er beskrevet i detaljer i pkt. 4.2. Aminotransferaseniveauer skal derefter kontrolleres inden for 3 dage efter genoptagelse af behandling. Efterfølgende skal aminotransferaseniveauerne kontrolleres igen efter endnu 2 uger. Kontrollen foregår derefter i henhold til ovenstående anbefalinger.

Præeksisterende nedsat leverfunktion:

Der er ikke blevet udført forsøg med patienter med præeksisterende nedsat leverfunktion. Thelin er kontraindiceret hos patienter med forhøjede levertransferaser inden påbegyndelse af behandling ($> 3 \times$ ULN) eller med forhøjet direkte bilirubin inden påbegyndelse af behandling ($> 2 \times$ ULN), se pkt. 4.3.

Blødning:

Der er forøget risiko for blødning med Thelin, fortrinsvis i form af epistaxis og gingival blødning.

Vitamin K-antagonister:

Thelin forhøjer plasmaniveauerne af vitamin K-antagonister, såsom warfarin, acenocoumarol og fenprocoumon (se pkt. 4.5).

Lægemidler, som hæmmer organisk anion-transport-polypeptider (OATP):

Graden af interaktion med potente OATP-hæmmere (f.eks. visser statiner, proteinasehæmmere, tuberkulostatika) er ukendt. Da det kan resultere i forhøjede plasmaniveauer af sitaxentannatrium, skal patienter, som behøver kombinationen, monitoreres omhyggeligt for bivirkninger forbundet med sitaxentannatrium (se pkt. 4.5).

Orale kontræptiva:

Thelin øger eksponering for østrogen, når det gives samtidigt med orale kontræptiva (se pkt. 4.5). Der er derfor en forøget risiko for tromboembolisme. Det gælder særligt for kvinder, som ryger. Med den teoretisk højere risiko for tromboembolisme taget i betragtning, bør traditionel samtidig brug af vitamin K-antagonister overvejes.

Graviditet:

På grund af mulig teratogenicitet må Thelinbehandling ikke påbegyndes hos kvinder i den fertile alder, med mindre de anvender sikker kontraktion under behandlingen. Om nødvendigt skal der foretages en graviditetstest (se pkt. 4.6).

Pulmonal veneokklusiv sygdom (PVOD):

Der foreligger ingen data om brugen af Thelin hos patienter med pulmonal hypertension i forbindelse med pulmonal veneokklusiv sygdom. Der er dog blevet rapporteret om tilfælde af livstruende lungeødem ved anvendelse af vasodilatorer (hovedsagligt prostacyclin) hos denne type patienter. Hvis der forekommer tegn på lungeødem under Thelinbehandling hos patienter med pulmonal hypertension, bør muligheden for associeret veneokklusiv sygdom overvejes.

Hæmoglobinkoncentration:

Behandling med Thelin var forbundet med et dosisrelateret fald i hæmoglobin (se pkt. 4.8). Hovedparten af faldet i hæmoglobinkoncentration blev påvist i løbet af de første få uger af behandlingen, og hæmoglobinniveauet stabiliseredes efter 4 ugers behandling med Thelin. Det anbefales, at hæmoglobinkoncentrationen kontrolleres inden behandling, igen efter 1 og 9 måneder, og derefter hver tredje måned. Hvis der forekommer et markant fald i hæmoglobinkoncentration, skal der foretages yderligere evaluering for at fastslå årsagen og behovet for specifik behandling.

Hjælpstoffer:

Thelintabletter indeholder lactosemonohydrat. Thelin bør derfor ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, en særlig form af hereditær lactasemangel (Lapp Lactase deficiency) eller glucose/galactosemalabsorption.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Sitaxentannatrium metaboliseres i leveren af cytochrom P450-, CYP2C9- og CYP3A4/5-isoenzymer. Sitaxentannatrium er en hæmmer af CYP2C9 og i mindre grad af CYP2C19, CYP3A4/5 og CYP 2C8. Plasmakoncentrationen af lægemidler, der hovedsagligt metaboliseres af CYP2C9, kan være forhøjet ved samtidig anvendelse af sitaxentannatrium. Samtidig administration med lægemidler, der metaboliseres af CYP2C19 eller CYP3A4/5, forventes ikke at resultere i klinisk signifikante lægemiddelinteraktioner. Sitaxentannatrium påvirker ikke p-glycoprotein-transportstoffet, men det er et substrat af OATP-transportproteinet.

Virksomheder af andre lægemidler på Thelin

Organisk anion-transport-polypeptid (OATP)-hæmmere: Samtidig administration af Thelin og ciclosporin, der er en potent OATP-hæmmer, resulterede i en stigning på 6-gange i sitaxentans C_{\min} og en stigning på 67 % i sitaxentans AUC. Brug af Thelin hos patienter, som får systemisk ciclosporin, er derfor kontraindiceret. Clearance af ciclosporin er uændret.

Graden af interaktion med andre OATP-hæmmere (visse HMG CoA-reduktasehæmmere, f.eks. atorvastatin, proteasehæmmere, f.eks. ritonavir, tuberkulostatika, f.eks. rifamycin) er ikke kendt, men kan resultere i en stigning i sitaxentans plasmakoncentration. Den kliniske betydning af dette er ikke kendt. De patienter, der har behov for en kombination, bør monitoreres omhyggeligt. Derudover resulterede kliniske interaktionsforsøg med nelfinavir, en moderat potent OATP-hæmmer, og pravastatin, en OATP-hæmmer med lav affinitet, ikke i klinisk signifikante ændringer i sitaxentans plasmakoncentration.

Fluconazol (CYP2C19- og CYP2C9-, og CYP3A4/5-hæmmer): Samtidig administration af Thelin og fluconazol havde ingen effekt på clearance af sitaxentannatrium.

Ketoconazol (CYP3A4/5-substrat og -hæmmer): Samtidig administration af Thelin og ketoconazol forårsagede ikke en klinisk signifikant ændring af hverken sitaxentannatriums eller ketoconazols clearance.

Nelfinavir (CYP2C19- og CYP3A4/5-substrat): Samtidig administration af Thelin og nelfinavir forårsagede ikke en klinisk signifikant ændring i clearance af sitaxentannatrium eller af nelfinavir. Nelfinavirs clearance blev ikke klinisk signifikant ændret hos en patient, som var klassificeret som en dårlig omsætter af CYP2C19.

Virksomheder af Thelin på andre andre lægemidler

Warfarin (vitamin K-antagonist, CYP2C9-substrat): Samtidig behandling med sitaxentannatrium resulterede i en forøgelse af S-warfarins eksponering på 2,4 gange. Patienter, som får warfarin, opnår terapeutisk antikoagulation (International normaliseret ratio (INR) mål) med lavere doser af antikoagulant ved tilstedeværelsen af sitaxentannatrium. Det forventes, at en lignende forøgelse af antikoagulationsvirkningen vil blive set med warfarinanaloger, herunder acenocoumarol, phenprocoumon og fluindion. Ved indledning af behandling med vitamin K-antagonister hos patienter, som tager sitaxentannatrium, anbefales det at begynde ved den lavest mulige dosis af vitamin K-antagonisten. Hos patienter, som allerede tager en vitamin K-antagonist, anbefales det, at dosis af vitamin K-antagonisten reduceres ved indledning af sitaxentannatrium-behandling. INR skal i alle tilfælde monitoreres regelmæssigt. Stigning i dosis af vitamin K-antagonisten skal foretages lidt efter lidt for at nå et passende mål-INR. Hvis INR ikke monitoreres omhyggeligt, og stigning i dosis af vitamin K-antagonister forbliver uopdaget, kan der opstå alvorlige eller livstruende blødningstilfælde.

Orale kontræptiva (CYP3A4/5-substrat): Samtidig administration af Thelin og Ortho-Novum 1/35 (1 mg norethindron/ 0,035 mg ethinylestradiol) resulterede i stigning i eksponering for ethinylestradiol (CYP3A4/5-substrat) og norethindron (CYP3A4/5) på henholdsvis 59 % og 47 %. Thelin påvirkede imidlertid ikke de orale kontræptivas antiovlationsaktivitet vurderet ved plasmakoncentrationen af det follikelstimulerende hormon (FSH), luteiniserende hormon (LH) og progesteron (se pkt. 4.4).

Sildenafil (CYP3A4-substrat): En enkeltdosis af sildenafil på 100 mg indgivet samtidig med Thelin øgede sildenafilens C_{max} og AUC_{∞} med henholdsvis 18 % og 28 %. Der var ingen ændring i C_{max} eller AUC for den aktive metabolit n-desmethylsildenafil. Disse ændringer i sildenafilens plasmakoncentration blev ikke betragtet som klinisk signifikante. Interaktion med sildenafil kan være alvorlig, hvis der forekommer hypotension udover et sikkert niveau. Forsøgsresultater antyder, at dosis af sildenafil ikke behøver at blive justeret ved samtidig administration af sitaxentannatrium.

Nifedipin (CYP3A4/5-substrat): Nifedipins clearance var ikke klinisk signifikant ændret ved indgivelse samtidig med Thelin. Dette blev kun undersøgt for en lav dosis af nifedipin. En forøgelse i eksponering kan derfor ikke udelukkes ved højere nifedipindoser.

Omeprazol (CYP2C19-substrat): Samtidig administration af Thelin og omeprazol øgede omeprazols AUC_{0-24} med 30 %; C_{max} var uændret. Ændringen i AUC blev ikke betragtet som klinisk signifikant.

Digoxin (p-glykoprotein-substrat): Samtidig administration af Thelin ændrede ikke digoxins farmakokinetik, hvilket indikerer, at der ingen indvirkning var på p-glykoprotein-transportstof.

Der er ikke udført kliniske interaktionsforsøg med et CYP2C8-substrat. Interaktion med et sådant lægemiddel kan derfor ikke udelukkes.

4.6 Graviditet og amning

Graviditet:

Der er ingen humane data for anvendelse af sitaxentannatrium under graviditet. Sitaxentannatrium forårsagede teratogenicitet hos rotter (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt. Thelin bør ikke anvendes under graviditet, medmindre det er strengt nødvendigt, og der ikke er andre behandlingsmuligheder.

Amning:

Sitaxentannatrium blev påvist i plasma fra rotteunger, som havde diet hos hunrotter behandlet med sitaxentannatrium, hvilket indikerer, at sitaxentannatrium var til stede i brystmælken. Det vides ikke,

om sitaxentannatrium udskilles i rmælk hos mennesker. Kvinder bør ikke amme under brugen af Thelin.

Kvinder i den fertile alder:

Pga. mulig teratogenicitet må behandling ikke påbegyndes hos kvinder i den fertile alder, medmindre de anvender sikker kontraception. Om nødvendigt skal der foretages en graviditetstest.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Der er ikke foretaget undersøgelser af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. En kendt bivirkning er svimmelhed, som kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Thelins sikkerhed er vurderet i kliniske forsøg med mere end 1200 patienter med PAH, såvel som i sikkerhedsdata efter markedsføring. I placebo-kontrollerede forsøg af PAH med den anbefalede dosis var den mest almindelige bivirkning, som blev vurderet til muligvis at være relateret til Thelin, hovedpine hos 15 % af patienterne, og perifert ødem og nasal kongestion, hver hos 9 % af patienterne. Inden for hver frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først. Hyppighederne er rapporteret som *meget almindelig* ($\geq 1/10$), *almindelig* ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), *ikke almindelig* ($\geq 1/1.000$ til $\leq 1/100$), *sjælden* ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$) og *meget sjælden* ($< 1/10.000$).

Bivirkninger

System organklasse / Bivirkninger	Hyppighed
<i>Blod og lymfesystem</i>	
Fald i hæmoglobin (resulterer sjældent i anæmi), fald i hæmatokrit	Ikke almindelig
<i>Nervesystemet</i>	
Hovedpine	Meget almindelig
Insomni, svimmelhed	Almindelig
<i>Vaskulære sygdomme</i>	
Gingival blødning, rødmen	Almindelig
<i>Luftveje, thorax og mediastinum</i>	
Nasal kongestion, epistaxis	Almindelig
<i>Mave-tarmkanalen</i>	
Kvalme, obstipation, øvre abdominalsmerter, opkastning, dyspepsi og diarré	Almindelig

<i>Lever og galdeveje</i>	
Stigninger i lever-aminotransferase, stigning i bilirubin (forbundet med lever-aminotransferase)	Almindelig
Symptomatisk hepatitis	Sjælden
<i>Hud og subkutane væv</i>	
Udslæt (forskellige former)	Sjælden
<i>Knogler, led, muskler og bindevæv</i>	
Muskelkramper	Almindelig
<i>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</i>	
Træthed, ødemer (sædvanligvis perifere)	Almindelig
<i>Undersøgelser</i>	
Stigning i INR (ved samtidig behandling med vitamin K-antagonist). Stigning i protrombintid (PT) (ved samtidig behandling med vitamin K-antagonist).	Almindelig

Forhøjede levertransferaser (se pkt. 4.4):

Forhøjet ASAT og/eller ALAT er forbundet med sitaxentanatrium. I fase 2 og 3 orale forsøg hos patienter med PAH blev forhøjelse af ALAT og/eller ASAT > 3 ULN observeret hos 5 % af patienterne, der blev behandlet med placebo (N=155) og hos 7 % af patienterne behandlet med Thelin 100 mg (N=887). Forhøjelserne i ALAT-værdierne > 5 ULN var 4 % (36/887) for sitaxentan 100 mg én gang dagligt og 0,6 % i placebogruppen (1/155).

Sitaxentanpopulationen omfattede også patienter (N=53), hvor behandling med en anden endothelinreceptor-antagonist var seponeret pga. leverfunktionsabnormiteter. Denne specifikke gruppe havde en større risiko (19 %; N=10/53) for udvikling af ALAT-stigning og/eller ASAT-stigning > 3 x ULN. Dette tyder på, at der bør udvises forsigtighed, når sitaxentan initieres i denne population.

Fald i hæmoglobin (se pkt. 4.4):

Det samlede gennemsnitlige fald i hæmoglobinkoncentration var 0,5 g/dl (ændring fra start til behandlingsafslutning) for patienter behandlet med Thelin. I placebo-kontrollerede undersøgelser blev markerede fald i hæmoglobin (> 15 % fald fra baseline med værdi < nedre normalgrænse) observeret i 7 % af patienter behandlet med Thelin (N = 149) og 3 % af patienter behandlet med placebo (N = 155). Et fald i hæmoglobinkoncentration med mindst 1 g/dl blev observeret i 60 % af patienter behandlet med Thelin sammenlignet med i 32 % af patienter behandlet med placebo.

Erfaring efter markedsføring

Der er rapporteret om bivirkninger i perioden efter markedsføring og indtil i dag. Disse bivirkninger er de samme som dem, der blev rapporteret i de kliniske forsøg. Der er set tilfælde af samtidige stigninger i niveauerne af aminotransferaser (ALAT og/eller ASAT) > 8 x ULN og total-bilirubin > 2 x ULN efter administration af sitaxentanatrium. Dette kan føre til leversvigt, som kan være fatalt, og understreger behovet for regelmæssig monitorering af transaminaser og bilirubin.

4.9 Overdosering

Der er ingen specifik erfaring med håndtering af overdosering af Thelin. I tilfælde af overdosering skal der tages understøttende foranstaltninger.

I de kliniske forsøg blev Thelin givet som en daglig oral dosis på 1.000 mg i 7 dage til raske frivillige. De mest almindelige bivirkninger ved denne dosis var hovedpine, kvalme og opkastning.

I et åbent hypertensionsforsøg fik 10 patienter 480 mg 2 gange dagligt (dvs. en cirka 10 gange højere daglig dosis sammenlignet med den maksimalt anbefalede humane dosis) i op til 2 uger. Hovedpine (nogen gange kraftig), perifert ødem og anæmi var de mest almindelige bivirkninger rapporteret hos disse patienter; ingen bivirkninger blev betragtet som alvorlige.

I et åbent PAH-forsøg blev der rapporteret om et fatalt tilfælde af leversvigt efter kronisk dosering af 600 mg sitaxentan dagligt givet som 300 mg 2 gange dagligt.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Andre antihypertensiver, ATC-kode C02KX03

Virkningsmekanisme:

Endothelin-1 (ET-1) er et potent vaskulært parakrint og autokrint peptid i lungen. Det kan desuden fremme fibrose, celleproliferation, hjertehypertrofi og remodelering og er pro-inflammatorisk. ET-1-koncentrationen er forhøjet i plasma og lungevæv hos patienter, der lider af pulmonal arteriel hypertension (PAH), såvel som andre kardiovaskulære sygdomme og bindevævssygdomme, inklusive sklerodermi, akut og kronisk hjerteinsufficiens, myokardiiskæmi, systemisk hypertension og aterosklerose. Dette tyder på, at ET-1 spiller en patologisk rolle i disse sygdomme. Ved fravær af endothelinreceptor-antagonisme er forhøjede ET-1-koncentrationer stærkt korreleret med sværhedsgraden af PAH og hjertesvigt og prognosen for disse sygdomme. Endvidere er PAH ligeledes karakteriseret ved reduceret dinitrogenoxidaktivitet.

ET-1's virkning medieres gennem endothelin A-receptorer (ETA) på celler i glatte muskelceller og endothelin B-receptorer (ETB) på endotelceller. Den fremherskende virkning af ET-1 binding til ETA er vasokonstriktion og vaskulær remodelering, mens binding til ETB resulterer i ET-1 clearance og vasodilator-/antispretningsvirkninger. Dette skyldes til dels frigivelse af dinitrogenoxid og prostacyclin.

Thelin er en potent (K_i 0,43 nM) og yderst selektiv ETA-antagonist (omkring 6.500 gange mere selektiv for ETA sammenlignet med ETB).

Effekt:

To randomiserede, dobbelt-blindede, multicenter, placebo-kontrollerede forsøg blev foretaget for at påvise effekten. STRIDE-1, som omfattede 178 patienter, sammenlignede 2 orale doser af Thelin (100 mg én gang dagligt og 300 mg én gang dagligt) med placebo under 12 ugers behandling. STRIDE-2-forsøget på 18 uger foretaget med 246 patienter omfattede 4 behandlingsarme: placebo én gang dagligt; Thelin 50 mg én gang dagligt, Thelin 100 mg én gang dagligt, og åbent bosentan to gange dagligt (effekten vurderet blindet, indgivet i henhold til godkendt indlæggsseddel). STRIDE-4 omfattede 98 patienter randomiseret til sitaxentannatrium 50 mg, 100 mg og placebo én gang dagligt i 18 uger.

Effektendepunkter inkluderede nedsat maksimal fysisk funktionsevne, WHO-funktionsklasse og tiden til klinisk forværring (Time to Clinical Worsening) i alle studier og hæmodynamiske parametre i STRIDE-1.

Patienterne havde moderat til svær (NYHA/WHO- funktionsklasse I-IV) PAH som et resultat af idiopatisk PAH (IPAH, også betegnet primær pulmonal hypertension), bindevævssygdom (CTD) eller medfødt hjertesygdom (CHD).

I disse forsøg blev forsøgsmedicinen føjet til patientens aktuelle behandling, som kunne have inkluderet en kombination af digoxin, antikoagulantia, diuretika, ilt og vasodilatorer (f.eks. kalciumkanalblokkere, ACE-hæmmere). Patienter med præeksisterende leversygdom og patienter, som fik ikke-konventionelle PAH-behandlinger (f.eks. iloprost), var ekskluderede.

Nedsat fysisk funktionsevne blev bedømt ved at måle den distance, patienten kunne gå på 6 minutter (6 min gangtest) efter 12 uger for STRIDE-1 og 18 uger for STRIDE-2 og STRIDE-4. I både STRIDE-1 og STRIDE-4 resulterede behandling med Thelin i betydelig forøgelse af fysisk funktionsevne. De placebo-korrigerede forøgelser i gangdistance for hele kohorten sammenlignet med baseline var henholdsvis 35 meter ($p=0,006$; ANCOVA) og 31 meter ($p<0,05$; ANCOVA). I STRIDE-4 blev der observeret en statistisk ikke-signifikant placebo-korrigeret gennemsnitlig forøgelse på 24,3 meter ($p=0,2078$) for hele kohorten. Blandt patienter med PAH samt CTD i STRIDE-1 og STRIDE-2, blev der observeret en statistisk signifikant forskel *versus* placebo (37,73 meter, $p<0,05$).

Hæmodynamiske parametre blev bedømt i STRIDE-1 for både funktionsklasse II og III-patienter. Sammenlignet med placebobehandling resulterede Thelin i en statistisk signifikant forbedring af lungekarmodstand (PVR) og hjerteindeks (CI) efter 12-ugers behandling (se nedenfor).

Sammenligning af ændringer i PVR og CI fra baseline ved uge 12 opdelt efter funktionsklasse – STRIDE-1: sitaxentan 100 mg *versus* placebo

Funktionsklasse	Median forskel fra placebo (95% CI)	p-værdi
	PVR ($\text{dyn}\cdot\text{sek}/\text{cm}^5$)	
II	-124 (-222,7; -17,8)	0,032
III	-241,2 (-364,6; -136,4)	<0,001
	CI ($\text{l}/\text{min}/\text{m}^2$)	
II	0,5 (0,2; 0,8)	0,003
III	0,3 (0,1; 0,5)	0,015

Systemisk vaskulær modstand ($-276 \text{ dyn}\cdot\text{sek}/\text{cm}^5$ (16%)) blev forbedret efter 12 ugers behandling. Reduktionen i gennemsnitlig lungearterietryk på 3 mmHg (6 %) var ikke statistisk signifikant.

Virkingen af Thelin på udfaldet af sygdommen kendes ikke.

Funktionsklasse: en reduktion i PAH-symptomer blev set efter behandling med sitaxentannatrium 100 mg. Forbedring af funktionsklasse blev set i alle studier (STRIDE-1, STRIDE-2 og STRIDE-4).

Langtidsoverlevelse: Der er ingen randomiserede forsøg til at påvise gunstig virkning på overlevelse ved behandling med sitaxentannatrium. Patienter, som fuldførte STRIDE-2, var dog kvalificerede til at blive inkluderet i åbne forsøg (STRIDE-2X og STRIDE-3). I alt 145 patienter blev behandlet med sitaxentannatrium 100 mg, og deres langtidsoverlevelsesstatus blev vurderet efter minimum 3 år. I denne samlede population var Kaplan-Meier-skønnet for overlevelse efter 1, 2 og 3 år henholdsvis 96 %, 85 % og 78 %. Disse overlevelsesestimater svarede til estimerne i undergruppen af patienter med PAH sammen med CTD for gruppen behandlet med Thelin (henholdsvis 98 %, 78 % og 67 %). Skønnene kan være påvirket af initiering af nye eller supplerende PAH-behandlinger, som forekom hos 24 % af patienter efter 1 år

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption:

Sitaxentannatrium absorberes hurtigt efter oral indgivelse. Hos PAH patienter blev den maksimale plasmakoncentration sædvanligvist opnået inden for 1-4 timer. Den absolutte biotilgængelighed af Thelin er mellem 70 og 100 %. Ved indgivelse med et måltid rigt på fedt blev absorptionshastigheden

(C_{max}) af Thelin reduceret med 43 % og T_{max} forsinket (dobbelte forøgelse) sammenlignet med fastende tilstand, men graden af absorption var den samme.

Distribution:

Sitaxentannatrium er mere end 99 % proteinbundet til plasmaproteiner, hovedsagligt til albumin. Bindingsgraden er uafhængig af koncentration inden for det klinisk relevante værdiområde. Sitaxentannatrium penetrerer ikke ind i erythrocytter og lader ikke til at krydse blod-hjerne-barrieren.

Metabolisme og eliminering:

Sitaxentannatrium er yderst omsætteligt efter oral indgivelse til raske frivillige. De mest almindelige metaboliske produkter er mindst 10 gange mindre potente som ET_A-antagonister end sitaxentannatrium i en standard *in vitro*-aktivitetstest. Sitaxentannatrium metaboliseres *in vitro* af CYP2C9 og CYP3A4/5.

In vitro-forsøg med menneskelige levermikrosomer eller primære hepatocytter viser, at sitaxentannatrium hæmmer CYP2C9, og i mindre grad CYP 2C8, CYP2C19 og CYP3A4/5.

Omkring 50-60 % af en oral dosis udskilles i urinen, og resten elimineres via fæces. Mindre end 1 % af dosen udskilles som uændret aktivt stof. Den afsluttende elimineringshalveringstid (t_{1/2}) er 10 timer. Steady state hos frivillige nås inden for cirka 6 dage.

Ingen uventet ophobning i plasma blev observeret efter flere doseringer ved den anbefalede dosis på 100 mg én gang dagligt. Ved doser på 300 mg eller mere resulterer ikke-lineær farmakokinetik dog i uproportionelt højere koncentrationer af sitaxentannatrium i plasma.

Specielle populationer:

Det blev på grundlag af resultaterne af den farmakokinetiske populationsanalyse samt de farmakokinetiske data kombineret fra flere forsøg fundet, at køn, race og alder ikke påvirker farmakokinetikken af sitaxentannatrium i klinisk betydelig grad.

Nedsat leverfunktion:

Indflydelsen af nedsat leverfunktion på farmakokinetikken af sitaxentannatrium er ikke blevet evalueret. Der henvises til pkt. 4.3.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

I gentagne dosistoksicitetsforsøg sås der dosisrelaterede leverændringer (vægt, centrilobulær hypertrofi, undertiden nekrose), induktion af enzymer til metabolisering af hepatiske lægemidler og en anelse reducerede erytrophparametre i mus, rotter og hunde. Ved høje doser sås endvidere dosisrelaterede stigninger i protrombintid (PT) og aktiveret delvis tromboplastintid (APTT). Dette sås tydeligst i rotter. Desuden sås koagulopati (blødninger) i rotter og hunde, men ikke i mus. Betydningen af disse fund for mennesker kendes ikke.

Testikulær tubulær atrofi blev observeret i rotter, men ikke i mus eller hunde. I en 26-ugers forsøg sås der en meget lav incidens af moderat til markeret diffus atrofi af sædkanalerne. I 99-ugers forsøg sås der derimod en dosisrelateret, lettere forøget incidens af minimal til mild fokal atrofi ved doser, der yder 29 til 94 gange den menneskelige eksponering.

Reproduktionstoksicitet er kun blevet evalueret i rotter. Thelin påvirkede ikke frugtbarheden hverken hos hanner eller hunner.

Thelin var teratogent ved den lavest testede dosis i rotter, svarende til eksponering på mere end 30 gange den menneskelige eksponering. Dosisafhængige misdannelser af hovedet, munden, ansigtet og store blodkar forekom. En NOAEL er ikke blevet fastlagt.

Indgivelse af Thelin til hunrotter fra sen-graviditet gennem laktation reducerede ungerens overlevelse og forårsagede aplasi af testis tubularis og forsinket åbning af vagina ved den laveste testede

eksponering (17-45 gange den menneskelige eksponering). Større/unormalt formede lever, en forsinkelse i præputal separation og en reduktion i antallet af embryonale implantater forekom ved større maternale doser.

In vitro- og *in vivo*-test af genetisk toksikologi gav ingen beviser på et klinisk relevant genotoksisk potentiale.

Thelin var ikke karcinogent ved administration til rotter i 97-99 uger eller ved administration til p53(+/-) transgeniske mus i 6 måneder.

6 FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjælpestoffer

Tabletterne:

Cellulose, mikrokrySTALLINSK (E460)
Lactosemonohydrat
Hypromellose (E464)
Natriumstivelsesglycolat
Magnesiumstearat (E470b)
Dinatriumphosphat, vandfri (E339)
Ascorbylpalmitat (E304)
Dinatriumedetat
Natriumdihydrogenphosphatdihydrat (E339)

Filmovertræk:

Stearinsyre (E570b)
Hypromellose (E464)
Cellulose, mikrokrySTALLINSK (E460)
Titandioxid (E171)
Gul jernoxid-dehydrat (E172)
Rød jernoxid-dehydrat (E172)
Talcum (E553b)

6.2 Uforligneligheder

Ikke relevant

6.3 Opbevaringstid

24 måneder

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares ved temperaturer under 25 °C.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

PVC/ACLAR/papirbagbeklædte aluminium-blisterkort indeholdende 14 tabletter.
Kartonerne indeholder 14, 28, 56, eller 84 tabletter.
Polyethylen (HDPE)-beholder indeholdende 28 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer Limited
Sandwich
Kent, CT13 9NJ
Storbritannien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/06/353/001
EU/1/06/353/002
EU/1/06/353/003
EU/1/06/353/004
EU/1/06/353/005

9. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

10 August 2006.

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

BILAG II

- A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstillerne ansvarlige for batchfrigivelse

Pfizer Service Company
Hoge Wei 10
B-1930
Zaventem
Belgien

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER PÅLAGT INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN VEDRØRENDE UDLEVERING OG BRUG**

Lægemidlet må kun udleveres efter begrænset recept. (jfr. bilag I: Produktresumé; pkt. 4.2)

- **BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL EN SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal etablere et overvågningsprogram, der indsamler information om: demografien for de patienter, der ordineres Thelin, alle uønskede hændelser samt årsager til ophør med Thelin. Enkelthederne i et sådant overvågningsprogram bør aftales med de kompetente nationale myndigheder i hver enkelt medlemsstat og være på plads før markedsføring af produktet.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal aftale enkelthederne i et kontrolleret distributionssystem med de kompetente nationale myndigheder og skal implementere et sådan program nationalt for at sikre, at alle læger, der har til hensigt at ordinere Thelin før ordinerings får tilsendt en lægeinformationspakke, som indeholder følgende:

- Produktinformation
- Lægens information om Thelin
- Informationskort til patienten
- Informationskort til patientens partner

Lægens information om Thelin bør indeholde følgende hovedelementer:

- At Thelin er teratogent
 - Brug af sikker kontraception hos kvinder i den fertile alder.
 - Mulig interaktion med orale kontrceptiva samt øget risiko for tromboemboli.
 - Nødvendigheden af at informere kvindelige patienter om risikoen for teratogenicitet, kontraception og om nødvendigt nødvendigheden af graviditetstests, samt om hvad de skal gøre, hvis de bliver gravide.
 - Henvielse af patienter, der bliver gravide, til en læge, der er specialist i eller har erfaring med teratologi samt dens diagnose, for evaluering og råd.
- At Thelin er hepatotoksisk
 - Nødvendigheden af leverfunktionstests før og i løbet af behandlingen.
 - Kontraindikation hos patienter med allerede eksisterende nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse A-C).
 - Kontraindikation hos patienter med forhøjet direkte bilirubin inden påbegyndelse af behandlingen (> 2 x ULN).

- Nødvendigheden af tæt overvågning, hvis leverenzymene er $> 3 \times$ den øvre normalgrænse (ULN).
 - $> 3 \leq 5 \times$ ULN: Bekræft med ny levertest. Ved bekræftelse bør det på individuel basis afgøres, om Thelin-behandlingen skal fortsættes eller standses. Monitorering af aminotransferaser fortsættes mindst hver fjortende dag. Hvis aminotransferaseniveauerne vender tilbage til niveauerne, inden indledning af behandlingen, bør genoptagelse af initial-dosering overvejes.
 - $> 5 \text{ og } \leq 8 \times$ ULN: Bekræft med ny levertest. Ved bekræftelse skal behandlingen afbrydes, og aminotransferaseniveauer monitoreres mindst hver fjortende dag, indtil niveauerne normaliseres. Hvis aminotransferaseniveauerne returnerer til værdierne inden behandling, kan genoptagelse af Thelinbehandling overvejes.
 - $> 8 \times$ ULN: Behandlingen skal afbrydes, og behandling med Thelin bør ikke genoptages.
- At behandling med Thelin ofte forårsager et fald i hæmoglobin og tilknyttede røde blodlegemers parametre
 - Nødvendigheden af undersøgelse af det samlede blodbillede før brug og kontrol med klinisk hensigtsmæssige intervaller.
- Thelins effekt på blødning
 - Interaktion med warfarin- og vitamin K-antagonister; der fører til en øget INR.
 - Behov for dosisreduktion af vitamin K-antagonister efter initiering af sitaxentanbehandling.
 - Start behandling med vitamin K-antagonister i reduceret dosis, hvis patienten er i behandling med sitaxentannatrium.
 - Behov for regelmæssig kontrol af INR.
 - Vær opmærksom på risikoen for hæmoragi og undersøg det, der er relevant
 - Forøget risiko for epistaxis og gingivalblødning.
- At der er interaktion med ciclosporin, som kan medføre højere blodkoncentrationer af Thelin og således en øget risiko for bivirkninger.
- At sikkerhedsdatabasen for Thelin er begrænset, og at læger opfordres til at indskrive patienter i et overvågningsprogram med henblik på at øge kendskabet til forekomsten af væsentlige bivirkninger (ADR'er). Overvågningsprogrammet bør tilskynde læger til at indberette alvorlige bivirkninger og visse bestemte bivirkninger, som er nævnt nedenfor, øjeblikkeligt samt andre ikke-alvorlige bivirkninger med tre måneders intervaller.

Den indhentede information bør omfatte:

- Anonymiserede patientoplysninger – alder, køn og ætiologi for PAH
- Anden medicin
- Årsager til ophør
- Bivirkninger
- Alle alvorlige bivirkninger
- Stigning i leverenzymet til $> 3 \times$ ULN
- Forhøjet direkte bilirubin $> 2 \times$ ULN
- Anæmi
- Hæmoragi
- Graviditet og udfald
- Lungeødem (forbundet med veneokklusiv sygdom)
- Formodede interaktioner
- Uventede bivirkninger i henhold til produktresumé.

Informationskortet til patienten bør omfatte følgende information:

- At Thelin er teratogent.
- At kvinder i den fødedygtige alder skal bruge sikker prævention, og at de skal informere deres læge om mulig graviditet, før udskrivning af en ny recept.
- Nødvendigheden af at kvindelige patienter kontakter deres behandlingslæge, straks efter at de får mistanke om, at de er gravide.
- At Thelin er levertoksisk, og at de er nødt til at møde op til regelmæssig blodprøvetagning.
- Nødvendigheden af at fortælle deres læge om alle uønskede hændelser.
- Nødvendigheden af at fortælle deres læge, at de tager Thelin.

Informationskortet til patientens partner bør omfatte følgende information:

- At Thelin er teratogent, og at kvinder i den fødedygtige alder skal bruge sikker prævention.

ANDRE BETINGELSER

Pharmacovigilancesystem

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sikre, at det pharmacovigilancesystem, der er beskrevet i version 2.0 og er præsenteret i Modul 1.8.2 af markedsføringstilladelsen, er på plads og fungerer før, og mens produktet er på markedet.

Risk Management Plan

Indehaveren af markedsføringstilladelsen forpligter sig til at udføre forsøg og yderligere pharmacovigilanceaktiviteter. Disse er specificeret i den pharmacovigilanceplan, der er vedtaget i version 5 af Risk Management Planen (RMP), som er præsenteret i Modul 1.8.2 af markedsføringstilladelsen, og enhver følgende opdatering af RMP, som er vedtaget af CHMP.

I henhold til ”CHMP Guideline on Risk Management Systems for Medicinal Products for Human Use” skal den opdaterede RMP indsendes samtidig med den næste periodiske sikkerhedsopdateringsrapport (PSUR).

Yderligere skal en opdateret RMP indsendes:

- Når der modtages ny information, som kan påvirke den gældende sikkerhedsspecifikation, pharmacovigilanceplanen eller risikominimeringsaktiviteter
- Inden for 60 dage efter at en vigtig milepæl er nået i forbindelse med pharmacovigilance eller risikominimering
- Efter anmodning fra det Europæiske Lægemiddelagentur.

BILAG III

ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

BLISTER-KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Thelin 100 mg filmovertrukne tabletter.
Sitaxentannatrium.

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFF(ER)

Hver tablet indeholder 100 mg sitaxentannatrium.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactosemonohydrat.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE

14 filmovertrukne tabletter i blisterkort.
28 filmovertrukne tabletter i blisterkort.
56 filmovertrukne tabletter i blisterkort.
84 filmovertrukne tabletter i blisterkort.

5. ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVÆJ(E)

Til oral brug.
Læs indlægssedlen inden brug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP: {MM.ÅÅÅÅ}:

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares under 25°C.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer Limited
Sandwich
Kent, CT13 9NJ
Storbritannien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/06/353/001 (14 filmovertrukne tabletter i blisterkort).
EU/1/06/353/002 (28 filmovertrukne tabletter i blisterkort).
EU/1/06/353/003 (56 filmovertrukne tabletter i blisterkort).
EU/1/06/353/004 (84 filmovertrukne tabletter i blisterkort).

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot: {nummer}

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Sitaxentan

Skal skrives i braille-skrift på fremstillingstidspunktet.

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS
PVC/ACLAR/ aluminiumblister med papirbagbeklædning**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Thelin 100 mg fillovertrukne tabletter
Sitaxentannatrium

2. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer Limited

3. UDLØBSDATO

EXP: {MM/ÅÅÅÅ}:

4. BATCHNUMMER

Lot: {nummer}

5. ANDET

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

Flaskeetiket (fix-a-form etiket)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Thelin 100 mg filmovertrukne tabletter
Sitaxentannatrium

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFF(ER)

Hver tablet indeholder 100 mg sitaxentannatrium

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactosemonohydrat.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE

28 filmovertrukne tabletter.

5. ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVÆJ(E)

Til oral brug.
Læs indlægssedlen inden brug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP:

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares under 25°C.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer Limited
Sandwich
Kent, CT13 9NJ
Storbritannien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/06/353/005

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receiptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Sitaxentan

Skal skrives i braille-skrift på fremstillingstidspunktet.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

B. INDLÆGSSEDDEL

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

INDLÆGSSEDDEL: INFORMATION TIL BRUGEREN

Thelin 100 mg filmovertrukne tabletter sitaxentannatrium

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden De begynder at tage medicinen.

- Gem indlægssedlen. De kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er mere, De vil vide.
- Lægen har ordineret Thelin til Dem personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som De har.
- Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning bliver værre, eller De får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal De vide, før De begynder at tage Thelin
3. Sådan skal De tage Thelin
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Yderligere oplysninger

1. VIRKNING OG ANVENDELSE

Thelin bruges til at sænke blodtrykket i blodkarrene, når dette tryk er forhøjet ved pulmonal arteriel hypertension (PAH). Pulmonal arteriel hypertension er betegnelsen, der bruges, når hjertet har svært ved at pumpe blod til lungerne. Thelin sænker blodtrykket ved at udvide disse kar, så Deres hjerte kan pumpe blod mere effektivt. Dette gør det nemmere for Dem at foretage flere aktiviteter.

2. DET SKAL DE VIDE, FØR DE BEGYNDER AT TAGE THELIN

Tag ikke Thelin:

- Hvis De er **allergisk** (overfølsom) over for sitaxentannatrium eller et af de øvrige indholdsstoffer.
- Hvis De har eller har haft et **alvorligt leverproblem**.
- Hvis De har **forhøjede niveauer af visse leverenzymmer** (ses ved blodprøver).
- Hvis De tager **Ciclosporin** (anvendes til at behandle psoriasis og reumatoid artrit (gigt) og til at forhindre afstødning af lever eller nyre efter transplantation).
- Hvis De **amner** (læs afsnittet "Graviditet og amning" nedenfor).
- Hvis De er **barn eller ung** under 18 år.

Vær ekstra forsigtig med at tage Thelin:

- Hvis De er i den fødedygtige alder eller er gravid (læs afsnittet 'Graviditet og Amning' nedenfor);
- Hvis De **får leverproblemer** eller symptomer, som kan være relateret til leveren (se 'Test for leverproblemer' nedenfor);
- Hvis De **tager eller begynder at tage blodfortyndende medicin** (f.eks. warfarin, acenocoumarol, phenprocoumon eller fluindion) for at forebygge blodpropper. Dosis af denne medicin skal muligvis justeres af Deres læge;
- Hvis De **tager et statin** (f.eks. pravastatin eller simvastatin);
- Hvis De tager **høje doser af nifedipin**.

Tal med lægen, inden De begynder at tage Thelin, hvis nogen af ovenstående punkter gælder for Dem.

Der vil blive taget to blodprøver, inden De tager Thelin første gang, og derefter med mellemrum under behandlingen.

Test for leverproblemer

Thelin kan påvirke Deres lever. Deres læge vil tage blodprøver for at kontrollere, at Deres lever fungerer korrekt inden og under behandling med sitaxentannatrium. Det er vigtigt, at disse prøver tages hver måned under behandlingen, selvom De ikke har symptomer.

Hvis De bemærker nogle af disse symptomer:

- kvalme
- opkastning
- appetitløshed
- feber
- usædvanlig træthed
- mavesmerter
- gulfarvning af hud og det hvide i øjnene (gulsot)

skal De straks tale med Deres læge. Disse symptomer kan være tegn på, at Deres lever ikke fungerer korrekt.

Test for blodmangel (anæmi)

Denne blodprøve tages inden behandling og igen én måned og tre måneder efter, at De begynder at tage Thelintabletter. Prøven tages derefter hver tredje måned for at kontrollere, om De har blodmangel (nedsat antal røde blodlegemer).

Af hensyn til Deres sikkerhed er det yderst vigtigt, at De får taget regelmæssige blodprøver.

Brug af anden medicin

Fortæl det altid til lægen eller på apoteket, hvis De bruger anden medicin eller har brugt det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept, naturlægemidler og vitaminer.

Denne medicin kan påvirke virkningen af Thelin.

De må ikke tage Thelin, hvis De tager ciclosporin.

Thelin bør anvendes med forsigtighed, hvis De tager eller begynder at tage vitamin K-antagonister (f.eks. warfarin, acenocoumarol, phenprocoumon eller fluindion).

Trafik- og arbejdssikkerhed

Kør ikke bil eller motorcykel og lad være med at cykle, hvis De føler Dem svimmel. Lad være med at arbejde med værktøj eller maskiner.

Graviditet og amning

Hvis De kan blive gravid, skal De bruge sikker prævention, mens De tager Thelin. Deres læge vil rådgive Dem om egnet prævention. Deres læge vil muligvis anbefale månedlige graviditetstester, mens De tager Thelin.

Hvis De ikke får menstruation eller tror, at De måske er gravid, skal De straks kontakte Deres læge. Han eller hun vil muligvis have, at De stopper med at tage Thelin.

Fortæl det straks til Deres læge, hvis De er gravid eller planlægger at blive gravid i nær fremtid.

De må ikke amme, mens De tager Thelin, da det ikke vides, om det udskilles i modermælken.

Vigtig information om nogle af de øvrige indholdsstoffer i Thelin

Thelintabletter indeholder lactosemonohydrat. Kontakt lægen før De tager Thelin, hvis lægen har fortalt Dem, at De ikke tåler visse sukkerarter.

3. SÅDAN SKAL DE TAGE THELIN

Tag altid Thelin nøjagtigt efter lægens anvisning. Er De i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket.

Den sædvanlige dosis er en 100 mg tablet én gang om dagen.

- **Prøv at tage tabletten på samme tidspunkt hver dag**, så De ikke så nemt glemmer det. Slug tabletten hel med vand. De kan tage Thelin i forbindelse med et måltid, men det er ikke nødvendigt.

Tag ikke mere end én tablet om dagen. Det er muligt, at De skal tage Thelin i en eller to måneder for at mærke en virkning.

Hvis De har taget for meget Thelin

Kontakt straks lægen, skadestuen eller apoteket, hvis De har taget flere Thelintabletter, end der står her, eller flere end lægen har foreskrevet (eller hvis andre personer har taget nogen af Thelintabletterne). Tag pakningen med.

Hvis De har glemt at tage Thelin

Hvis De har glemt en dosis, så tag den så snart, De kommer i tanke om det. **Tag ikke to tabletter på én dag.**

Hvis De holder op med at tage Thelin

Tal med Deres læge, inden De stopper behandlingen.

Henvend Dem til Deres læge eller apotek, hvis De har yderligere spørgsmål.

4. BIVIRKNINGER

Thelin kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Meget almindelige bivirkninger (det sker hos flere end 1 ud af 10 patienter):

- Hovedpine

Almindelige bivirkninger (det sker hos mellem 1 og 10 ud af 100 personer):

- Hævelse i arme og ben
- Søvnløshed
- Tilstoppet næse og næseblod
- Blødning fra gummerne
- Kvalme, opkastning, forstoppelse, mavepine, fordøjelsesbesvær og diaré
- Rødmen
- Muskelkramper
- Svimmelhed
- Træthed
- Det kan tage længere for blodet at størkne
- Gulfarvning af hud og det hvide i øjnene (gulst) og vedvarende kvalme og/eller opkastning kan tyde på ændring i leverfunktionen.

Sjældne bivirkninger (det sker hos mellem 1 og 10 ud af 1000 patienter):

- Leverskader
- Udslæt
- Blodmangel (lavt antal røde blodlegemer)

Se ”Test for leverproblemer” i afsnit 2 for flere detaljer om leverproblemer.

Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning er generende eller bliver værre, eller De får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

5. OPBEVARING

Opbevares utilgængeligt for børn.

Brug ikke Thelin efter den udløbsdato, der står på blisterkortet, beholderen eller kartonen. Udløbsdatoen (EXP) er den sidste dag i den nævnte måned.

Må ikke opbevares over 25 °C.

Spørg på apoteket, hvordan De skal aflevere medicinrester. Af hensyn til miljøet må De ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. YDERLIGERE OPLYSNINGER

Thelin indeholder

- **Aktivt stof:** sitaxentannatrium.
- Øvrige indholdsstoffer:
 - **Tabletkernen** indeholder mikrokrySTALLINSK cellulose (E460), lactosemonohydrat, hypromellose (E464), natriumstivelsesglycolat, magnesiumstearat (E470b) vandfri dinatriumphosphat (E339), ascorbylpalmitat (E304), dinatriumedetat, natriumdihydrogenphosphatdihydrat (E339).
 - **Filmovertrukket** indeholder stearinsyre (E570b), hypromellose (E464), mikrokrySTALLINSK cellulose (E460), titaniumdioxid (E171), gul jernoxid-dehydrat (E172), rød jernoxid-dehydrat (E172), og talcum (E553b).

Udseende og pakningsstørrelser

Thelin 100 mg filmovertrukne tabletter er gule til orange, kapselformede, filmovertrukne tabletter, som er præget med 1-100 på den ene side.

Thelin findes i blisterkort med 14, 28, 56 og 84 tabletter og beholder med 28 tabletter. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Indehaveren af markedsføringstilladelsen:

Pfizer Limited
Sandwich
Kent, CT13 9NJ
Storbritannien

Fremstiller:

Pfizer Service Company
Hoge Wei 10
B-1930
Zaventem
Belgien

Hvis De vil have yderligere oplysninger om Thelin, skal De henvende Dem til den lokale repræsentant.

België / Belgique / Belgien

Pfizer S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Luxembourg/Luxemburg

Pfizer S.A.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

България

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

Magyarország

Pfizer Kft.
Tel.: + 36 1 488 37 00

Česká republika

Pfizer s.r.o.
Tel: +420-283-004-111

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd.
Tel : + 356 21 22 01 74

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Nederland

Pfizer bv
Tel: +31 (0)18 406 43 01

Deutschland

Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055 51000

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 6 405 328

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Ελλάδα

Pfizer Hellas A.E.
Τηλ: +30 210 678 5800

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.,
Tel.: +48 22 335 61 00

España

Pfizer S.A.
Tel: +34 91 490 95 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

România

Pfizer România S.R.L.
Tel: +40 21 207 28 00

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmaceutске dejavnosti, Ljubljana
Tel: + 386 (0) 1 52 11 400

Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0)1304 616161

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421-2-3355 5500

Italia

Pfizer Italia S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος

GEO. PAVLIDES & ARAOUZOS LTD,
Τηλ: +35722818087

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel: +371 670 35 775

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 43 00 40

Sverige

Pfizer AB
Tel: + 46 (0)8 550 520 00

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Denne indlægsseddel blev senest godkendt

De kan finde yderligere information om Thelin på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>. Der er også links til andre websites om sjældne sygdomme, og hvordan de behandles.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg