

LISA I

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

Ravimil on müügiluba lõppenud

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Theлин 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 100 mg sitaksentaannaatriumi.

Abiained:

Sisaldab lisaks 166,3 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Kapslikujulised kollased või oranžid polümeerikattega tabletid, mille ühele küljele on pressitud "T-100".

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

WHO III funktsionaalse klassi arteriaalse pulmonaalhüpertensiooniga (PAH) patsientide ravi nende koormustaluvuse parandamiseks. Ravimi toime on tõestatud primaarse pulmonaalhüpertensiooni ja sidekoehaigusega seotud pulmonaalhüpertensiooni ravis.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama ja jälgima PAH ravis kogenud arst.

Thelini võetakse suukaudselt annuses 100 mg üks kord ööpäevas. Ei ole oluline, kas seda võetakse toiduga või ilma ja mis kellajaajal.

Kliinilise seisundi halvenemise korral vaatamata vähemalt 12-nädalasele Theliniravile tuleb kaaluda alternatiivseid ravimeetodeid. Samas ilmnes paljudel patsientidel, kellel ravi 12. nädalaks mõju ei olnud avaldanud, 24. nädalaks positiivne ravivastus, seega võib kaaluda ravi jätkamist 12 nädala jooksul.

Suuremad annused ei avaldanud täiendavat positiivset mõju, mis oleks piisav kõrvalmõjude, eriti maksakahjustuse suurema ohu korvamiseks (vt lõik 4.4).

Ravi katkestamine

Sitaksentaannaatriumiga ravi järsu katkestamise kohta on andmeid vähe. Seisundi järsku tagasilangust täheldatud ei ole.

Annused maksakahjustusega patsientidel

Varasema maksakahjustusega patsientidel uuringuid tehtud ei ole. Theлин on vastunäidustatud ravieelse kõrgeenenud maksa aminotransferaaside tasemega patsientidel (>3 korda üle normi ülemise piiri (ULN)) või patsientidel, kellel otsese bilirubiini sisaldus enne ravi alustamist on suurenenud >2 korda üle normi ülemise piiri (vt lõik 4.3).

Annused neerukahjustusega patsientidel

Neerukahjustustega patsientidel ei ole vaja annust kohandada.

Kasutamine lastel ja alla 18-aastastel noorukitel

Thelini ei soovitata kasutada lastel ja noorukitel vanuses alla 18 aasta ohutus- ja efektiivsusandmete puudumise tõttu.

Eakad patsiendid

Üle 65-aastastel patsientidel ei ole vaja annust kohandada.

Kasutamine koos teiste ravimitega:

Thelini efektiivsust ja ohutust samaaegsel manustamisel teiste PAH ravimitega (nt epoprostenool, sildenafil, iloprost) ei ole võrdlevates kliinilistes uuringutes uuritud. Seetõttu tuleb ravimite samaaegsel kasutamisel olla ettevaatlik.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes.

Kerge või tõsine maksakahjustus (Child-Pugh' klassid A–C)

Ravieelne kõrgeenenud maksa aminotransferaaside tase (aspartaadi aminotransferaas (ASAT) ja/võialaniini aminotransferaas (ALAT) >3 korda üle normi ülemise piiri (ULN)).

Ravieelne suurenenud otsese bilirubiini sisaldus >2 korda üle normi ülemise piiri.

Samaaegne tsüklosporiin-A manustamine (vt lõik 4.5)

Imetamine (vt lõik 4.6).

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Thelini monoterapia efektiivsust NYHA/WHO IV funktsionaalse klassi PAH patsientidel ei ole kontrollitud. Kliinilise seisundi halvenemisel tuleb kaaluda haiguse raske staadiumi puhul soovitatud ravimit (nt epoprostenool) (vt lõik 4.2).

Maksafunktsioon:

PAHiga seostatakse maksafunktsiooni häireid. Endoteliinireseptori antagonistide klassi seostatakse maksafunktsiooni häiretega.

Theliniga seotud ASAT ja/või ALAT tõusud ilmnevad nii ravi alguses kui ka hiljem, arenevad tavaliselt aeglaselt ja on üldjuhul sümptomiteta. Kliinilistes uuringutes olid need muutused üldjuhul pöörduvad, kui järgiti jälgimis- ja katkestamissuuniseid. Kõrgeenenud maksa aminotransferaasi tase võib sitaksentaannaatriumiga ravi jätkudes iseeneslikult normaliseeruda.

Hepatotoksilisuse tekkemehhanism ei ole päris selge ja see võib erinevatel endoteliinireseptorite antagonistidel olla erinev. Ravi alustamisel sitaksentaaniga nende patsientide puhul, kes olid varem maksaensüümide sisalduse muutuste tõttu sunnitud katkestama ravi teiste endoteliinireseptorite antagonistidega, tuleb olla ettevaatlik (vt lõik 4.8).

Et raviga seotud ASAT ja/või ALAT taseme tõus on võimaliku tõsise maksakahjustuse markerid, tuleb maksa aminotransferaaside tase määrata enne ravi algust ja seejärel iga kuu aja tagant. Sitaksentaani kasutamine on vastunäidustatud, kui ASAT ja/või ALAT sisaldus on >3 korda üle normi ülempiiri enne ravi alustamist või otsese bilirubiini sisaldus on >2 korda üle normi ülempiiri (vt lõik 4.3).

Soovitused ravi käigus ilmneva ALAT/ASAT tõusu puhul:

Järgnevate ALAT/ASAT tõusude puhul tuleb jälgimis- või ravirežiimi muuta järgmiselt:

>3 ja ≤5 korda üle normi ülempiiri (ULN): korrake maksafunktsiooni analüüsi; kui kordusanalüüs annab sama tulemuse, siis tuleb igal individuaalsel juhul otsustada, kas Thelini manustamist jätkata või mitte. Aminotransferaaside sisalduse kontrollimist tuleb jätkata vähemalt kahe nädalaste intervallide tagant. Kui aminotransferaaside sisaldus naaseb ravieelsele tasemele, siis võib kaaluda esialgse ravi taasalustamist allpool toodud tingimuste kohaselt.

Vahemikus >5 ja ≤8 x ULN: korrata maksaensüümide sisalduse määramist; sama tulemuse saamisel katkestada ravi ja jälgida maksa aminotransferaaside sisaldust vähemalt iga kahe nädala tagant kuni väärtuste normaliseerumiseni. Kui aminotransferaaside aktiivsus langeb ravieelsele tasemele, kaaluge Theliniravi jätkamist vastavalt allkirjeldatud tingimustele.

>8 x ULN: ravi tuleb katkestada ja ravi taasalustamine Theliniga ei ole soovitatav.

Kui maksa transferaaside tõusuga kaasnevad kliinilised maksakahjustuse sümptomid (nagu iiveldus, oksendamine, anoreksia, palavik, kõhuvalu, kollatõbi, ebatahtline unisus või väsimus) või üldbilirubiini tõus >2 x ULN, tuleb ravi peatada ja selle taasalustamist mitte kaaluda.

Ravi taasalustamine

Theliniravi taasalustamist tuleb kaaluda ainult juhul, kui ravi võimalik kasulikkus kaalub üles võimalikud riskid ja kui aminotransferaaside aktiivsus on ravieelsele tasemel. Küsimust on soovitatav arutada hepatoloogiga. Ravi taasalustamist tuleb jälgida lõigu 4.2 suuniseid. Aminotransferaaside taset tuleb kontrollida 3 päeva pärast ravi taasalustamist, seejärel 2 nädala möödumisel ja edaspidi vastavalt eespool toodud soovitustele.

Varasem maksakahjustus

Varasema maksakahjustusega patsientidel uuringuid tehtud ei ole. Thelin on vastunäidustatud ravieelse kõrgeenenud maksa aminotransferaaside tasemega patsientidel (>3 korda üle normi ülemise piiri (ULN), või patsientidel, kellel otsese bilirubiini sisaldus enne ravi alustamist on suurenenud >2 korda üle normi ülempiiri, vt lõik 4.3).

Veritsemine

Thelini kasutamisega kaasneb kõrgeenenud veritsusrisk, peamiselt ninaverejooksude ja igemeveritsuse näol.

Vitamiin K antagonistid

Thelin suurendab vitamiin K antagonistide, nagu näiteks varfariini, atsenokumarooli ja fenprokumooni plasmakontsentratsioone (vt lõik 4.5).

Ravimid, mis inhibeerivad orgaanilisi anioone transportivaid polüpeptiide (OATP) Koostoime ulatus tugevate OATP inhibiitoritega (nagu näiteks mõned statiinid, proteinaasi inhibiitorid ja tuberkuloostaatikumid) ei ole selge. Et koostoime võib suurendada sitaksentaannaatriumi plasmakontsentratsiooni, tuleb kombineeritud ravi vajavaid patsiente hoolikalt jälgida sitaksentaannaatriumi kõrvaltoimete suhtes (vt lõik 4.5).

Suukaudsed rasestumisvastased ravimid

Thelin suurendab samaaegsel manustamisel koos suukaudsete rasestumisvastaste ravimitega östrogeeni ekspositsiooni (vt lõik 4.5). See suurendab tromboembooliaohtu, seda eriti suitsetavatel naistel. Arvestades teoreetilist tromboembooliaohu suurenemist, ei tohi Thelini traditsiooniliselt kasutada koos K-vitamiini antagonistidega.

Rasedus

Võimaliku teratogeensuse tõttu ei tohi ravi Theliniga alustada viljakas eas naistel, kes ei kasuta usaldusväärset rasestumisvastast meetodit. Vajadusel tuleb teha rasedusteste (vt lõik 4.6).

Pulmonaalne veno-oklusiivne haigus (PVOD)

Thelini kasutamise kohta pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga kaasneva pulmonaalse veno-oklusiivse haigusega patsientidel puuduvad andmed. Nimetatud haigetel on vasodilataatorite (eelkõige prostatsükliini) kasutamisel täheldatud eluohtliku kopsuturse juhte. Kui Theliniga ravitavatel pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga patsientidel ilmnevad kopsuturse sümptomid, tuleb mõelda pulmonaalse veno-oklusiivse haiguse võimalusele.

Hemoglobiinisaldus

Ravi korral Theliniga on täheldatud annusest sõltuvat vere hemoglobiinisalduse vähenemist (vt lõik 4.8). Suurem osa hemoglobiinisalduse vähenemisest ilmnis Thelini manustamise esimeste nädalate vältel ja hemoglobiinisaldus stabiliseerus 4. ravinädalaks. Vere hemoglobiinisaldust on soovitatav kontrollida enne ravi alustamist ning seejärel 1 kuu ja 3 kuu möödudes, edaspidi iga 3 kuu tagant. Hemoglobiinisalduse olulise vähenemise korral tuleb teha täiendavad uuringud, et püüda välja selgitada selle põhjus ja spetsiifilise ravi vajadus.

Abiained

Thelini tabletid sisaldavad laktoosmonohüdraati. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatuse, Lapp-laktaasi vaeguse või glükoosi-galaktoosi imendumisvõimega patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Sitaksentaannaatrium metaboliseerub maksas tsütokroom P450 isoensüümide CYP2C9 ja CYP3A4/5 vahendusel. Sitaksentaannaatrium on ensüümi CYP2C9 ja vähemal määral ka ensüümide CYP2C19, CYP3A4/5 ja CYP-2C8 inhibiitor. CYP2C9 metaboliseeritavate ravimite plasmakontsentratsioonid võivad sitaksentaannaatriumiga koos manustades suurened. Ensüümide CYP2C19 või CYP3A4/5 metaboliseeritavate ravimitega koosmanustamisel on kliiniliselt olulised koostoimed ebatõenäolised. Sitaksentaannaatrium ei mõjuta p-glükoproteiini transporterit, aga arvatakse, et ta on OATP transportervalkude substraadiks.

Teiste ravimite mõju Thelinile

Orgaanilisi anioone transportivate polüpeptiidide (OATP) inhibiitorid: sitaksentaani samaaegsel manustamisel koos tsüklosporiin A, tugevatoimelise OATP inhibiitoriga, suurenes sitaksentaani C_{\min} 6 korda ning AUC 67%. Seetõttu on Thelini kasutamine vastunäidustatud patsientidel, kes saavad süsteemset ravi tsüklosporiin A-ga (vt lõik 4.3). Samaaegne manustamine ei mõjutanud tsüklosporiin A kliirensit.

Koostoimete ulatus teiste OATP inhibiitoritega (mõned HMG CoA reduktaasi inhibiitorid, nagu atorvastatiin, ja proteaasi inhibiitorid, nagu ritonaviir, tuberkuloosiravimid, nagu rifamütsiin) ei ole teada, ent samaaegne kasutamine võib põhjustada sitaksentaani plasmasisalduse suurenemist. Selle kliiniline tähendus ei ole selge. Haigeid, kellele tuleb koos sitaksentaaniga manustada ülalnimetatud ravimeid, tuleb hoolikalt jälgida. Kliinilistes koostoimeuuringutes mõõduka tugevusega OATP inhibiitori nelfinaviiriga ning vähese afiinsusega OATP inhibiitori pravastatiiniga ei täheldatud kliiniliselt olulisi muutusi sitaksentaani plasmasisalduses.

Flukonasool (CYP2C19, CYP2C9 ja CYP3A4/5 inhibiitor): Thelini ja flukonasooli samaaegne manustamine ei mõjutanud sitaksentaannaatriumi kliirensit.

Ketokonasool (CYP3A4/5 substraat ja inhibiitor): samaaegne manustamine koos Theliniga ei põhjustanud kliiniliselt olulisi muutusi sitaksentaannaatriumi või ketokonasooli kliirensis.

Nelfinaviir (CYP3A4/5 ja CYP2C19 substraat): samaaegne manustamine koos Theliniga ei põhjustanud kliiniliselt olulisi muutusi sitaksentaannaatriumi või nelfinaviiri kliirensis. Nelfinaviiri kliirensi kliiniliselt olulisi muutusi ei täheldatud ka ühel patsiendil, kes teadaolevalt oli CYP2C19 aeglane metaboliseerija.

Thelini mõju teistele ravimitele

Varfariin (K-vitamiini antagonist, CYP2C9 substraat): samaaegse ravi korral koos sitaksentaannaatriumiga suurenes S-varfariini ekspositsioon 2,4 korda. Samaaegse sitaksentaanravi korral saavutatakse terapeutiline antikoagulatsiooni tase (ingl *International Normalised Ratio*, INR, eesmärkväärtus) väiksemate varfariiniannuste kasutamisel. Eeldatavasti võib sarnast antikoagulaatiivse toime tugevnemist oodata ka varfariini analoogide, näiteks atsenokumarooli, fenpropumooni ja fluindiooni kasutamisel. Ravi alustamisel K-vitamiini antagonistiga sitaksentaani kasutataval patsiendil on soovitatav alustada ravi väikseima saadaoleva annusega. Sitaksentaani manustamisel patsiendile, kes juba saab antikoagulantravi K-vitamiini antagonistiga, on soovitatav K-vitamiini antagonist annust vähendada. Mõlemal juhul tuleb regulaarselt jälgida INR-i väärtusi. K-vitamiini antagonist annust võib vähehaaval suurendada, et saavutada sobiv INR-i eesmärkväärtus. Kui INR-i väärtusi regulaarselt ei jälgita, võib K-vitamiini antagonist suurenenud ekspositsioon jääda märkamata, mis võib kaasa tuua tõsiste või eluohtlike verejooksude tekkeohu.

Suukaudsed rasestumisvastased ravimid (CYP3A4/5 substraat): Thelini ja Ortho-Novum 1/35 (1 mg noretindrooni / 0,035 mg etinüülöstradioli) samaaegsel manustamisel suurenes etinüülöstradioli (CYP3A4/5 substraat) ja noretindrooni (CYP3A4/5) ekspositsioon vastavalt 59% ja 47%. Samas ei mõjutanud sitaksentaannaatrium folliikuleid stimuleeriva hormooni (FSH), luteiniseeriva hormooni (LH) ja progesterooni plasmakontsentratsioonide alusel otsustades suukaudse rasestumisvastase ravimi antioovulaatiivset toimet (vt lõik 4.4).

Sildenafil (CYP3A4 substraat): sildenafili ühekordse 100 mg annuse samaaegsel manustamisel koos Theliniga suurenesid sildenafili C_{max} ja AUC_{∞} vastavalt 18% ja 28%. Sildenafili aktiivse metaboliidi n-desmetüülsildenafili C_{max} või AUC osas muutusi ei täheldatud. Muutusi sildenafili plasmakontsentratsioonides ei peetud kliiniliselt olulisteks. Koostoime sildenafiliga on ohtlik, kui sellega kaasneb ülemäärane hüpotensioon. Uuringu tulemustele toetudes ei ole vaja sildenafili ja sitaksentaannaatriumi samaaegsel kasutamisel sildenafili annust kohandada.

Nifedipiin (CYP3A4/5 substraat): samaaegsel kasutamisel koos Theliniga ei täheldatud kliiniliselt olulisi muutusi nifedipiini kliirensi osas. Uuringus kasutati üksnes nifedipiini väikseid annuseid. Seetõttu ei saa nifedipiini suurte annuste kasutamisel ekspositsiooni suurenemise võimalust välistada.

Omeprasool (ensüümi CYP2C19 substraat): samaaegsel manustamisel Theliniga kasvas omeprasooli AUC_{0-24} 30%; C_{max} ei muutunud. AUC muutust ei loetud kliiniliselt oluliseks.

Digoksiin (p-glükovalgu substraat): digoksiini farmakokineetika samaaegsel manustamisel Theliniga ei muutunud, mis viitab sellele, et sitaksentaan transport-p-glükovalku ei mõjuta.

Ühegi ensüümi CYP2C8 substraadiga kliinilist koostoimeuuringut ei tehtud. Seega koostoimet selliste ravimitega välistada ei saa.

4.6 Rasedus ja imetamine

Rasedus

Sitaksentaannaatriumi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Sitaksentaannaatrium avaldas rottidele teratogeenset mõju (vt lõik 5.3). Võimalik mõju inimesele ei ole teada. Thelini ei tohi kasutada raseduse ajal kui see ei ole hädavajalik või juhul kui teised ravivõimalused puuduvad).

Imetamine

Sitaksentaannaatriumi leiti ravimit saanud emase roti imetatavate poegade vereplasmast. Seega eritus sitaksentaannaatrium rinnapiima. Ei ole teada, kas sitaksentaannaatrium eritub inimese rinnapiima. Theliniga ravitavad naised peaksid loobuma rinnaga toitmisest.

Kasutamine fertiilses eas naistel

Võimaliku teratogeense mõju tõttu tohib fertiilses eas naistel ravi alustada ainult juhul, kui nad kasutavad tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid. Vajadusel tuleb teha rasedusteste.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Ravimil on teadaolev kõrvaltoime – pearinglus – mis võib mõjutada autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Üldine kirjeldus

Thelini ohutust on hinnatud enam kui 1200-t pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga (PAH) patsienti hõlmanud kliinilistes uuringutes ja ravimi turuletuleku järgselt saadud andmete alusel. Platseebkontrolliga pulmonaalhüpertensiooni (PAH) uuringutes olid soovitatava annuse juures kõige sagedasemad kõrvaltoimed, mida võiks lugeda Theliniraviga seotuks, peavalu 15% patsientidel ja perifeerne turse ning ninakinnisus 9% patsientidel.

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras. Esinemissageduse kirjeldamisel on kasutatud järgmist klassifikatsiooni: *väga sage* ($\geq 1/10$), *sage* ($> 1/100$, $< 1/10$), *aeg-ajalt* ($> 1/1000$, $\leq 1/100$), *harv* ($> 1/10\ 000$, $\leq 1/1000$) ja *väga harv* ($\leq 1/10\ 000$).

Kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass / Kõrvaltoime	Esinemissagedus
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>	
Vere hemoglobiinisalduse vähenemine (mille tagajärjel harvadel juhtudel on tekkinud aneemia), vere hematokriti vähenemine	Aeg-ajalt
<i>Närvisüsteemi häired</i>	
Peavalu	Väga sage
Unetus, pearinglus	Sage
<i>Vaskulaarsed häired</i>	
Igemeverejooks, nahaõhetus	Sage

<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i>	
Ninakinnisus, ninaverejooks	Sage
<i>Seedetrakti häired</i>	
Iiveldus, kõhukinnisus, ülakõhuvalu, oksendamine, düspepsia ja kõhulahtisus	Sage
<i>Maksa ja sapiteede häired</i>	
Maksa aminotransferaaside sisalduse suurenemine veres, vere bilirubiinisalduse suurenemine (seotud maksa aminotransferaaside sisalduse suurenemisega)	Sage
Sümptomaatiline hepatiit	Harv
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>	
Lööve (eri tüüpi ja erinevas avaldumisvormis)	Harv
<i>Lihaskrambid ja sidekoe kahjustused</i>	
Lihaskrambid	Sage
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>	
Jõuetus, turse (enamasti perifeerne turse)	Sage
<i>Uuringud</i>	
INR-i väärtuse suurenemine (samaaegse ravi korral K-vitamiini antagonistidega). Protrombiini aja (PT) pikenemine (samaaegse ravi korral K-vitamiini antagonistidega).	Sage

Tõusnud maksa aminotransferaaside tase (vt lõik 4.4)

Sitaksentaannaatriumi kasutamist seostatakse ASAT ja/või ALAT tõusuga. II ja III faasi suukaudsetes pulmonaalhüpertensiooni uuringutes täheldati ALAT ja/või ASAT taset üle 3 ULN-i viiel protsendil platseebopatsientidest (N=155) ja seitsmel protsendil 100 mg Thelini saanud patsientidest (N=887). ALAT tase tõusis üle 5 ULN-i neljal protsendil (36/887) päevas 100 mg sitaksentaani saanud patsientidest, platseeborühmas oli see näitaja 0,6% (1/155).

Sitaksentaani populatsioon hõlmas ka patsiente (N=53), kes olid maksafunktsiooni muutuste tõttu katkestanud ravi mõne muu endoteeliinireseptori antagonistiga. Selles patsientide rühmas täheldati suuremat riski (19%; N=10/53) ALAT ja/või ASAT sisalduse suurenemiseks rohkem kui kolm korda üle normi ülempiiri (ULN), mis näitab, et nimetatud patsientidel tuleb sitaksentaanravi alustamisel olla ettevaatlik.

Langenud hemoglobiinitase (vt lõik 4.4)

Üldine keskmine hemoglobiinitaseme langus uuringu lõpus võrreldes lähtetasemega oli Thelini saavatel patsientidel 0,5 g/dl (ravi lõpuks). Platseebokontrolliga uuringutes täheldati märgatavat hemoglobiinitaseme langust (> 15% langus võrreldes lähtetasemega, mis viis väärtusteni alla normi alumise piiri) 7% Thelinipatsientidel (N=149) ja 3% platseebopatsientidel (N=155). Vähemalt 1 g/dl langust täheldati 60% Thelinipatsientidel ja 32% platseebopatsientidel.

Turuletuleku järgne kogemus: pärast turuletulekut täheldatud kõrvaltoimed on olnud sarnased kliinilistes uuringutes täheldatud kõrvaltoimetega. Sitaksentaannaatriumi manustamise järel on teatatud transaminaaside (ALAT ja/või ASAT) sisalduse suurenemisest >8 korda üle normi ülempiiri ja üldbilirubiini sisalduse suurenemisest >2 korda üle normi ülempiiri. See võib viia maksapuudulikkuse tekkele, mis võib lõppeda fataalselt ning rõhutab veelkord transaminaaside ja bilirubiinisalduse regulaarse jälgimise vajadust.

4.9 Üleannustamine

Kogemused Thelini üleannustamise raviga puuduvad. Üleannustamise korral tuleb rakendada sümptomaatilist ja toetavat ravi.

Kliinilistes uuringutes anti Thelini tervetele vabatahtlikele 7 päeva jooksul suukaudselt 1000 mg päevas. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed selle annuse juures olid peavalu, iiveldus ja oksendamine.

Avatud kõrgvererõhuvuuringus anti 10 patsiendile kuni 2 nädala jooksul kaks korda päevas 480 mg sitaksentaani (ligikaudu 10 korda suurem päevaannus kui inimesel soovitatav maksimaalne annus MRHD). Kõige sagedasemad kõrvaltoimed neil patsientidel olid peavalud (mõnel juhul tugevad), perifeerne turse ja aneemia; ühtki kõrvaltoimet ei loetud tõsiseks.

Pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga (PAH) patsientide avatud uuringus teatati pikaajase ravi korral sitaksentaaniga annuses 600 mg ööpäevas (300 mg kaks korda ööpäevas) ühest fataalsest maksapuudulikkuse juhust.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: muud kõrgvererõhuravimid, ATC-kood: C02KX03

Toimemehhanism

Endoteliin-1 (ET-1) on tugev vaskulaarne parakriinne ja autokriinne peptiid kopsus ning võib soodustada ka fibroosi, rakkude vahamist, südame hüpertroofiat ja remodelleerumist ning soodustab põletikke. ET-1 kontsentratsiooni suurenemine kopsukoos ja plasmas pulmonaalhüpertensiooni (PAH) ning paljude muude kardiovaskulaarsete ning sidekoe haiguste, sh sklerodermia, ägeda ja kroonilise südamepuudulikkuse, müokardi isheemia, süsteemse kõrgvererõhu ja ateroskleroosi puhul viitab ET-1 patogeensele rollile nende haiguste puhul. (PAH) ja südamepuudulikkuse puhul on endoteliinireseptori antagonismi puudumisel ET-1 kontsentratsioon tugevas korrelatsioonis haiguse ägeduse ja paranemisvõimalustega. Lisaks on PAHile iseloomulik väike lämmastikoksiidi aktiivsus.

Neid toimeid vahendavad endoteliin A (ETA) retseptorid silelihasrakkudel ja endoteliin B (ETB) retseptorid endoteelirakkudel. ET-1 seondumine ETA-ga on tavaliselt seotud veresoonte kokkutõmbumise või remodelleerumisega, seondumine ETB-ga toob kaasa ET-1 kliirensi ja veresooni laiendava / antiproliferatiivse mõju, mis osaliselt on tingitud lämmastikoksiidi ja prostatsükliini vabanemisest.

Thelin on tugev (Ki 0,43 nM) ja väga selektiivne ETA antagonist (ETA suhtes ligikaudu 6500 korda afiinsem kui ETB suhtes).

Efektiivsus

Efektiivsuse tõendamiseks tehti kaks randomiseeritud topeltpimedat mitmekeskuselist platseebokontrolliga uuringut. STRIDE-1, kus osales 178 patsienti, võrdles 12 ravinädala jooksul 2 suukaudset Thelini annust (100 mg üks kord päevas ja 300 mg üks kord päevas) platseeboga. 18-nädalases uuringus STRIDE-2, kus osales 246 patsienti, oli 4 rühma järgmise kuuriga: platseebo üks

kord päevas, Thelin 50 mg üks kord päevas, Thelin 100 mg üks kord päevas ja lahtise sildiga bosetaan kaks korda päevas (efektiivsushindaja pime, manustamine vastavalt heakskiidetud pakendi infolehele).

STRIDE-4 uuringusse kaasati 98 patsienti, kes said 18 nädala vältel randomiseeritud 50 mg või 100 mg sitaksentaannatriumi või platseebot üks kord ööpäevas. Uuringu tõhususe tulemusnäitajateks olid kõikides uuringutes submaksimaalne koormustaluvusvõime, WHO funktsionaalne klass ja aeg seisundi halvenemiseni ning STRIDE-1 uuringus veel hemodünaamilised näitajad.

Patsientidel oli mõõdukas kuni raske (NYHA/WHO II–IV funktsionaalse klassi) PAH, mis oli kas idiopaatiline pulmonaalhüpertensioon (IPAH, primaarne pulmonaalhüpertensioon) või tingitud sidekoehaigusest (CTD) või kaasasündinud südamehaigusest (CHD).

Uuritav ravim lisati neis uuringutes patsiendi senisele ravile, milles võidi kasutada digoksiini, antikoagulante, diureetikuid, hapnikku ja vasodilaatoreid (näiteks kaltsiumikanali blokaatoreid ja AKE-inhibiitoreid). Varasema maksahaigusega ja mittetavapäraseid pulmonaalhüpertensiooni ravimeid (näiteks iloprost) saavaid patsiente uuringusse ei kaasatud.

Submaksimaalne koormustaluvus: Seda hinnati 6-minutilisel kõndimisel läbitud vahemaa põhjal (6-minutiline kõndimiskatse), uuringus STRIDE-1 tehti seda 12. nädalal ja uuringutes STRIDE-2 ja STRIDE-4 18. nädalal. Mõlemas STRIDE-1 ja STRIDE-2 uuringus tõstis Thelin sooritusvõimet oluliselt. Platseebo suhtes korrigeeritud 6 minuti käimistestis läbitud vahemaa pikenemine võrreldes lähtetasemega uurimiselaste üldkohordis oli vastavalt 35 meetrit ($p=0,006$; ANCOVA) ja 31 meetrit ($p<0,05$; ANCOVA). STRIDE-4 uuringus täheldati uurimiselaste üldkohordis statistiliselt ebaolulist platseebo suhtes korrigeeritud 6 minuti käimistestis läbitud vahemaa pikenemist 24,3 meetri võrra ($p=0,2078$). Kaasasündinud südamerikkest tingitud PAHiga patsientidel täheldati STRIDE-1 ja STRIDE-2 uuringutes 6 minuti käimistestis läbitud vahemaa statistiliselt olulist pikenemist võrreldes platseeboga (37,73 meetrit, $p<0,05$).

Hemodünaamilised parameetrid: Hemodünaamilised parameetrid hinnati STRIDE-1 uuringus nii II kui ka III WHO funktsionaalse klassiga patsientidel. Platseeboga võrreldes vähendas Thelin 12-nädalase ravi järel statistiliselt olulisel määral pulmonaalset vaskulaarset resistentsust (PVR) ning suurendas südameindeksi (CI) (vt altpoolt).

Pulmonaalse vaskulaarse resistentsuse ja südameindeksi muutus eri funktsionaalsesse klassi kuulvatel patsientidel võrreldes lähtetasemega pärast 12-nädalast ravi STRIDE-1 uuringus: sitaksentaan 100 mg vs platseebo

WHO funktsionaalne klass	Keskmine erinevus võrreldes platseeboga (95%-lised usaldusintervall)	p-väärtus
Pulmonaalne vaskulaarne resistentsus (düüni*sek/cm ⁵)		
II	-124 (-222,7, -17,8)	0,032
III	-241,2 (-364,6, -136,4)	<0,001
Südameindeks (l/min/m ²)		
II	0,5 (0,2; 0,8)	0,003
III	0,3 (0,1; 0,5)	0,015

Ka süsteemne vaskulaarne resistentsus paranes pärast 12-nädalast ravi (-276 düüni*sek/cm⁵ (16%)). Keskmise pulmonaalse arteriaalse rõhu langus 3 mmHg (6%) ei olnud statistiliselt oluline.

Thelini mõju haiguse lõplikule käigule on teadmata.

Funktsionaalne klass: Sitaksentaannatriumi annuse korral 100 mg täheldati pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni sümptomite paranemist. Kõigis uuringutes (STRIDE-1, STRIDE-2 ja STRIDE-4) täheldati ka WHO funktsionaalse klassi paranemist.

Pikaaegne elulemus: Randomiseeritud uuringutes ei ole näidatud, et ravi sitaksentaannaatriumiga pikendaks elulemust. STRIDE-2 uuringu lõpetanud patsientidel oli võimalik jätkata avatud jätku-uuringutes (STRIDE-2X ja STRIDE-3). Kokku sai 100 mg sitaksentaannaatriumiga jätku-uuringutes ravi 145 patsienti, kelle pikaaegset elulemust hinnati vähemalt 3 aasta vältel. Nimetatud patsientide populatsioonis oli Kaplani-Meieri meetodi abil arvatud 1., 2. ja 3. aasta elulemus vastavalt 96%, 85% ja 78%. Ka kaasasündinud südamerikkest tingitud PAH patsientidel täheldati ravi korral Theliniiga sarnaseid elulemuse näitajaid (vastavalt 98%, 78% ja 67%). Teatud mõju täheldatud elulemuse näitajatele võis avaldada ka uute või täiendavate PAH ravimeetodite alustamine, mida registreeriti esimese aasta vältel 24%-l patsientidest.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Sitaksentaannaatrium imendub suukaudse manustamise järel kiiresti. Maksimaalne plasmakontsentratsioon saabub pulmonaalhüpertensiooniga (PAH) patsientidel üldjuhul 1–4 tunni jooksul. Thelini absoluutne biosaadavus on 70–100%. Kui Thelini võeti koos rasvase toiduga, vähenes imendumiskiirus (C_{max}) tühja kõhuga võtmisega võrreldes 43% ja T_{max} -1 saabumine hilines 2 korda, kuid imendumismäär see ei mõjutanud.

Jaotumine

Sitaksentaannaatrium seondub enam kui 99% ulatuses plasmavalkudega peamiselt albumiiniga. Seondumine plasmavalkudega ei sõltu kliiniliselt olulisest vahemis ravimi kontsentratsioonist. Sitaksentaannaatrium ei tunge erütrotsüütidesse ja ei paista läbivat vere-aju barjääri.

Metabolism ja eritumine

Sitaksentaannaatrium metaboliseerub pärast suukaudset manustamist tervetele vabatahtlikele suurel määral. Peamised ainevahetussaadused on standardses *in vitro* aktiivsuskatses sitaksentaannaatriumiga võrreldes vähemalt 10 korda tõrgemad ET_A antagonistid. *In vitro* metaboliseerub sitaksentaannaatrium ensüümide CYP2C9 ja CYP3A4/5 mõjul.

In vitro uuringud inimese maksa mikrosomide või primaarsete maksarakkudega näitavad, et sitaksentaannaatrium on ensüümi CYP2C9 ja vähemal määral ka ensüümide CYP2C8, CYP2C19 ja CYP3A4/5 inhibiitor.

Ligikaudu 50–60% suukaudsest annusest eritub uriiniga ja ülejäänud väljaheitega. Muutumatu toimeainena eritub alla 1% annusest. Lõplik eritumise poolväärtusaeg ($t_{1/2}$) on 10 tundi. Tasakaalukontsentratsioon saabub vabatahtlikel ligikaudu 6 päeva jooksul.

Mingit ootamatut vereplasmas akumulereerumist mitmekordsel igapäevasel soovitusliku 100 mg annuse manustamisel ei ilmnenud. Siiski põhjustab mittelineaarne farmakokineetika 300 mg või suuremate annustega sitaksentaannaatriumi ebaproportsionaalselt suurenenud plasmakontsentratsioone.

Eripopulatsioonid

Toetudes populatsioonide farmakokineetilistele uuringutele ja mitme uuringu farmakokineetilistele andmetele leiti, et sugu, rassiline kuuluvus ja vanus ei mõjuta sitaksentaannaatriumi farmakokineetikat kliiniliselt olulisel määral.

Maksapuudulikkus

Maksapuudulikkuse mõju sitaksentaannaatriumi farmakokineetikale pole uuritud. Vt lõik 4.3.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Korduva annuse toksilisuse uuringutel täheldati hiirtel, rottidel ja koertel annusest sõltuvaid muutusi maksas (kaalu suurenemine, tsentrilobulaarne hüpertroofia, mõnel juhul nekroos), ravimeid metaboliseerivate maksaensüümide indutseerumist ja mõnevõrra alanenud punavere näitajaid. Suurtel

annustel ilmsid ka annusest sõltuvad muutused protrombiini ajas (PT), aktiveeritud osalise tromboplastiini ajas (APTT), kõige tugevamalt rottidel ning hüübimishäired (veritsused) rottidel ja koertel; hiirtel viimaseid ei esinenud. Nende leidude tähtsus inimesele ei ole selge.

Rottidel täheldati seemnetorukeste atrofeerumist, kuid sama ei täheldatud hiirtel ega koertel. 26-nädalases uuringus esines vähesel määral mõõdukat või märgatavat hajusat seemnetorukeste atrofiat, 99-nädalases uuringus ilmses aga annusest sõltuv mõnevõrra tõusnud esinemissagedusega minimaalne kuni kerge koldeline atrofia, seda annustel, mis vastas 29...94-kordsele kokkupuutekontsentratsioonile inimestel.

Reproduktsioonitoksilisust on uuritud ainult rottidel. Thelin ei mõjutanud ei emaste ega isaste isendite sigivust.

Thelin oli teratogeenne rottidel väikseimal uuritud annusel, kus ravimi ekspositsioon ületas 30-korda inimesel kasutatavate annuste puhul saavutatava ekspositsiooni. Täheldati annusest sõltuvaid pea, suu, näo ja suurte veresoonte väärarenguid. Täheldatava kahjuliku toimeta annust (NOAEL) ei ole kindlaks määratud.

Thelini manustamine emastele rottidele tiinuse lõppfaasist kuni imetamise lõpuni suurendas väikseimal uuritud annusel (17...45-kordne ekspositsioon inimestel) poegade suremust ja põhjustas munandite tubulaarset aplaasiat ning vagiina hilinenud avanemist. Emasloomale manustatavate suuremate annustega täheldati suurenenud/ebanormaalse kujuga maksa kuulmisfunktsiooni hilinenud arengut, eesnaha hilinenud vabanemist ning looteimplantatsioonide väiksemat arvu.

In vitro ja *in vivo* genotoksilise mõju uuringutel ei ilmnunud mingeid andmeid kliiniliselt olulise genotoksilise mõju kohta.

Thelini manustamisel rottidele 97...99 nädala jooksul ja p53^(+/-) transgeensetele hiirtele 6 kuu jooksul kantserogeenset mõju ei ilmnunud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti tuum:

Mikrokristalne tselluloos (E460)
Laktoosmonohüdraat
Hüpromelloos (E464)
Naatriumtärklisglükolaat
Magneesiumstearaat (E470b)
Veevaba dinaatriumfosfaat (E339)
Askorbüülpalmitaat (E304)
Dinaatriumedetaat
Naatriumdivesinikfosfaat (E339)

Polümeerikate:

Steariinhape (E570b)
Hüpromelloos (E464)
Mikrokristalne tselluloos (E460)
Titaandioksiid (E171)
Kollase raudoksiidi dihüdraat (E172)
Punase raudoksiidi dihüdraat (E172)
Talk (E553b)

6.2 Sobimatus

Ei ole kohaldatav.

6.3 Kõlblikkusaeg

24 kuud

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25 C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC/ACLAR/paberpõhjaga alumiiniumblister, milles on 14 tabletti.

Karbid, milles on 14, 28, 56 või 84 tabletti.

Kõrgtihedusega polüetüleenist (HDPE) pudelid, milles on 28 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erinõuded hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Pfizer Limited
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Ühendkuningriik

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

10 August 2006.

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu/>. Seal on ka lingid teistele harvaesinevate haiguste ja ravide kodulehekülgedele.

LISA II

- A. TOOTMISLOA HOIDJA, KES VASTUTAB RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST**
- B. MÜÜGILOA TINGIMUSED**

Ravimil on müügiloa lõppenud

A. TOOTMISLOA HOIDJAD, KES VASTUTAB RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

Pfizer Service Company
Hoge Wei 10
B-1930
Zaventem
Belgia

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. MÜÜGILOA TINGIMUSED

• MÜÜGILOA HOIDJALE ESITATUD HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED JA -PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt lisa I: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2)

• TINGIMUSED VÕI PIIRANGUD, MIS PUUDUTAVAD RAVIMI OHUTUT JA TÕHUSAT KASUTAMIST

Andmete kogumiseks peab Müügiloa hoidja (MAH) käivitama jälgimisprogrammi: et määrata Thelini tarvitavate patsientide demograafiat, võimalikke kõrvaltoimeid ning Thelini ärajätmise põhjusi. Sellise jälgimisprogrammi üksikasjad tuleb kooskõlastada iga liikmesriigi vastava Ravimiametiga ning programm peab toimima enne toote turustamist.

Müügiloa hoidja peab kooskõlastama kontrollitud edasimüügi süsteemi üksikasju vastava Ravimiametiga ning peab rakendama sellist programmi riiklikult, et tagada pakendi infolehtede varustatus kõikidele arstidele, kes kavatsesid Thelini välja kirjutada, mis sisaldab järgnevat informatsiooni:

- Ravimi informatsioon
- Arstlik teave Thelini kohta
- Patsiendi infoleht
- Patsiendi partneri infoleht

Arstlik teave Thelini kohta peab sisaldama järgnevaid üksikasju:

- Thelini teratogeensuse kohta
 - Vajadus kasutada tõhusat rasestumisvastast meetodit sünnitusealistel naistel
 - Võimalikud koostoimed suukaudsete rasestumisvastaste ravimitega ning trombemboolia suurenenud risk
 - Vajadus informeerida naispatsiente teratogeensuse ja rasestumisvastaste vahendite kasutamise kohta, vajadusel kasutada rasestumise raseduse kindlakstegemiseks ning anda tegevusjuhised patsiendile rasestumise korral.
 - Rasestunud patsiendi suunamine arsti juurde, kes on spetsialiseerunud teratoloogias ning omab kogemust väärengute diagnoosimisel ning nõuandmisel
- Thelini hepatotoksilisuse kohta
 - Vajadus teha maksafunktsiooni analüüse enne ning ravi ajal
 - Vastunäidustus kaasneva maksakahjustusega patsientidel (Child-Pugh' klass A-C)

- Vastunäidustus patsientidel, kellel otsese bilirubiini sisaldus enne ravi alustamist on suurenenud $>2 \times \text{ULN}$.
- Suurenenud jälgimise vajadus, kui maksaensüümide tase jääb $>3 \times \text{ULN}$.
 - >3 ja ≤ 5 korda üle normi ülempiiri (ULN): korrake maksafunktsiooni analüüsi; kui kordusanalüüs annab sama tulemuse, siis tuleb igal individuaalsel juhul otsustada, kas Thelini manustamist jätkata või mitte. Aminotransferaaside sisalduse kontrollimist tuleb jätkata vähemalt kahe nädalaste intervallide tagant. Kui aminotransferaaside sisaldus naaseb ravieelsele tasemele, siis võib kaaluda esialgse ravi taas alustamist.
 - Vahemikus >5 ja $\leq 8 \times \text{ULN}$: korrata maksaensüümide sisalduse määramist; sama tulemuse saamisel katkestada ravi ja jälgida maksa aminotransferaaside sisaldust vähemalt iga kahe nädala tagant kuni väärtuste normaliseerumiseni. Kui aminotransferaaside sisaldus langeb ravieelsetele väärtustele, võib kaaluda ravi taas alustamist Theliniiga.
 - $>8 \times \text{ULN}$: ravi tuleb katkestada ja ravi taas alustamine Theliniiga ei ole soovitatav.
- Ravi Theliniiga põhjustab sageli hemoglobiini taseme langust ning seotud punaliblede omaduste muutumist
 - Enne kasutamist ning jälgimise ajal, kliiniliselt sobilike aja vahemike järel, on vajalik täelik vere analüüs
- Thelini mõju veritsemisele
 - Koostoime varfariiniga ning vitamiin K antagonistidega põhjustavad pikenenud INR-i.
 - Vajadus K-vitamiini antagonistide määratud doosi vähendamiseks enne sitaksentaani ravi alustamist
 - Sitaksentaannaatriumi kasutamisel tuleb ravi K-vitamiini antagonistidega alustada alandatud doosiga
 - Vajadus regulaarselt jälgida INR-i
 - Olge teadlik hemorraagia võimalikkusest ning tehke vajalikke uuringuid
 - Suurenenud ninaverejooksu ja igemeveritsuse oht
- Võib esineda koostoime tsüklosporiin A-ga, mis võib viia Thelini vere kontsentratsiooni suurenemisele ning seetõttu suurendada võimalike kõrvaltoimete ohtu.
- Kuna Thelini ohutusandmebaas on piiratud ravimi oluliste kõrvaltoimete esinemissagedusest teave saamiseks, julgustatakse arste vastu võtma patsiente jälgimisprogrammi. Jälgimisprogrammi raames peavad arstid koheselt teatama tõsistest ning allpool märgitud teatud kõrvaltoimetest ning teistest mitte-tõsistest kõrvaltoimetest teatama kolmekuuliste intervallidega.

Kogutud andmed peavad sisaldama:

- Anonüümseid patsiendi andmeid - vanus, sugu ning PAHi etioloogia
- Koosvõetavad ravimid
- Ravi katkestamise põhjus
- Kõrvaltoimed
- Kõik tõsised kõrvaltoimed
- Maksaensüümide tõus üle 3-kordse normi ülemise piiri
- Otsese bilirubiini sisaldus >2 korda üle normi ülemise piiri.
- Aneemia
- Hemorraagia
- Rasedus ning selle tulemus
- Kopsuödeem (seoses veno-oklusiivse haigusega)
- Oodatavad koostoimed

- Ootamatud kõrvaltoimed vastavalt ravimi omaduste kokkuvõttele

Patsiendi infoleht peab sisaldama järgmist teavet, et:

- Thelin on teratogeenne
- Tuleb tagada tõhusate rasestumisvastaste vahendite kasutamine sünnitusealiste naiste korral ning patsiendid peavad arsti teavitama igast raseduse võimalikkusest enne uut retsepti väljakirjutamist
- Raseduse kahtlustamisel peavad naispatsiendid koheselt võtma ühendust oma raviarstiga
- Thelin on hepatotoksiline, ning on vajadus regulaarsete vereproovide järele
- Tuleb informeerida arsti kõikidest kõrvaltoimetest
- Arsti tuleb informeerida Thelini kasutamisest

Patsiendi partneri infoleht peab sisaldama järgmist teavet

- Thelini teratogeensusest ning vajadusest kasutada tõhusat rasestumisvastast meetodit sünnitusealise naise korral

MUUD TINGIMUSED

Ravimiohutuse järelevalvesüsteem

Müügiloa hoidja peab tagama, et enne ravimi turustamise alustamist ja ravimi turustamise vältel on olemas toimiv ravimiohutuse järelevalvesüsteem, nagu on kirjeldatud müügiloa taotluse mooduli 1.8.1 versioonis 2.0.

Riskihaldamise plaan

Müügiloa hoidja kohustub ellu viima ravimiohutuse järelevalve lisategevused, mida on kirjeldatud ravimiohutuse järelevalveplaanis ja kokku lepitud müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud riskijuhtimise plaani versioonis 5 ning kõigis järgnevat ravimravimite Komitee (CHMP) poolt heakskiidetud riskihaldamise plaani täiendustes.

CHMP juhtnõotide kohaselt inimesel kasutatavate ravimite riskihaldamise süsteemide kohta tuleb kaasajastatud riskihaldamise plaan esitada koos järgmise perioodilise ohutusaruandega (POA).

Lisaks sellele tuleb kaasajastatud riskihaldamise plaan esitada järgmistel juhtudel:

- kui saadakse uusi andmeid, mis võivad mõjutada praeguseid ohutusnõudeid, ravimiohutuse järelevalveplaani või riski minimeerimisega seotud tegevusi;
- 60 päeva jooksul pärast olulist ravimiohutuse järelevalve või riski minimeerimise alase tegevuse tähtaega;
- Euroopa Ravimiameti nõudmisel.

LISA III

PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

Ravimil on müügiluba lõppenud

A. PAKENDI MÄRGISTUS

Ravimil on müügiluba lõppenud

VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Blistrikarp

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Thelin 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Sitaksentaannaatrium

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 100 mg sitaksentaannaatriumi

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosmonohüdraati

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

14 õhukese polümeerikattega tabletti blisteris
28 õhukese polümeerikattega tabletti blisteris
56 õhukese polümeerikattega tabletti blisteris
84 õhukese polümeerikattega tabletti blisteris

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni: {KK/AAAA}

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25 C.

**10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI
JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE
ESITATUD NÕUETELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Pfizer Limited
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Ühendkuningriik

12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

EU/1/06/353/001 (14 õhukese polümeerikattega tabletti blistris)
EU/1/06/353/002 (28 õhukese polümeerikattega tabletti blistris)
EU/1/06/353/003 (56 õhukese polümeerikattega tabletti blistris)
EU/1/06/353/004 (84 õhukese polümeerikattega tabletti blistris)

13. PARTII NUMBER

Partii nr: {number}

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Sitaksentaan

Kirjutatakse Braille' kirjas valmistamise ajal.

MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

PVC/ACLAR/paberpõhjaga alumiiniumblister

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Thelin 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Sitaksentaannaatrium

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Pfizer Limited

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP: {KK/AAAA}

4. PARTII NUMBER

Lot: {number}

5. MUU

Ravimil on müügiluba lõppenud

VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Pudeli silt (kleebitav)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Thelin 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Sitaksentaannaatrium

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 100 mg sitaksentaannaatriumi.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosmonohüdraati

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

28 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25 C.

**10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI
JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE
ESITATUD NÕUETELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Pfizer Limited
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Ühendkuningriik

12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

EU/1/06/353/005

13. PARTII NUMBER

Lot:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Sitaksentaan

Kirjutatakse Braille' kirjas valmistamise ajal.

B. PAKENDI INFOLEHT

Ravimil on müügiluba lõppenud

PAKENDI INFOLEHT: INFORMATSIOON KASUTAJALE

Thelin 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid sitaksentaannaatrium

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage palun nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik isegi kui haigusümptomid on sarnased.
- Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

Infolehes antakse ülevaade:

1. Mis ravim on Thelin ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Thelini võtmist
3. Kuidas Thelini võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Thelini säilitada
6. Lisainfo

1. MIS RAVIM ON THELIN JA MILLEKS SEDA KASUTATAKSE

Thelini kasutatakse vererõhu alandamiseks kopsuveresoontes pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni (PAH) korral. Pulmonaalhüpertensioon on olukord, kus süda kopsudesse verd pumbates üle pingutab. Thelin alandab vererõhku, laiendades neid veresooni ja aidates südamel tõhusamalt verd pumbata. See aitab teil arendada kehalist aktiivsust.

2. MIDA ON VAJA TEADA ENNE THELINI VÕTMIST

Ärge võtke Thelini:

- kui te olete **allergiline** (ülitundlik) sitaksentaannaatriumi või tableti mõne muu koostisosa suhtes;
- kui teil on praegu või on varem olnud **tõsiseid probleeme maksaga**;
- kui teil on **mõned maksaensüümide aktiivsuse tõusnud** (seda uuritakse vereanalüüsi abil);
- kui võtate ravimit **tsüklosporiin A** (seda kasutatakse psoriaasi ja reumatoidartriidi ravis ning äratõukereaktsiooni vältimiseks maksa- ja neerusiirdamisel);
- kui **imetate last** (palun lugege allolevat lõiku "Rasedus ja imetamine");
- kui olete **laps või alla 18-aastane nooruk**.

Eriline ettevaatus on vajalik Theliniga:

- kui võite **rasestuda** või olete rase (palun lugege allolevat lõiku "Rasedus ja imetamine");
- kui teil tekivad **probleemid maksaga** või sümptomid, mis võivad olla seotud maksaga (vt allolevat lõiku "Maksauuringud");
- kui te võtate või **hakkate võtma antikoagulante** (näiteks varfariini, atsenokumarooli, fenprokumooni või fluindiooni) vereklompide vältimiseks. On võimalik, et arst peab selliste ravimite annust muutma.
- kui võtate **statiini** (näiteks pravastatiini või simvastatiini);
- kui võtate suures **annuses nifedipiini**.

Kui mõni neist tingimustest teie kohta kehtib, teavitage sellest arsti enne Thelini ravi algust.

Enne Thelini ravi algust tehakse teile järgmised kaks vereanalüüsi ning analüüse tehakse ka ravi käigus.

Maksauuringud

Thelin võib mõjuda kahjulikult maksale. Arst teeb teile vereanalüüse veendumiseks, et teie maks enne ja pärast sitaksentaannaatriumi ravi veatult töötab. Ravi ajal tuleb analüüse teha iga kuu, ehkki teil ei pruugi mingeid sümptomeid esineda.

Kui märkate mõnd järgmistest sümptomitest:

- iiveldus
- oksendamine
- isukaotus
- palavik
- ebataoline väsimus
- kõhuvalu
- naha ja silmade kollane värvus (kollatõbi)

teatage sellest kohe arstile. Need võivad olla märgid maksaprobleemidest.

Aneemiauuring

Selline vereanalüüs tehakse teile enne Thelini ravi algust ja seejärel ühe ja kolme kuu möödumisel. Seejärel tehakse analüüse aneemia (punaste vereliblede vähesuse) kontrolliks kord kolme kuu tagant.

Regulaarsed vereanalüüsid on väga olulised teie enda terviseohutusele.

Võtmine koos teiste ravimitega

Palun informeerige oma arsti või apteekrit, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mingeid muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid, ravimtaimi või vitamiine.

Need ravimid võivad häirida Thelini toimet.

Ärge võtke Thelini, kui võtate ravimit süklosporiin A.

Theliniga tuleb olla ettevaatlik, kui võtate või hakkate võtma vitamiini K antagoniste (nagu näiteks varfariini, atsenokumarooli, fenpropakumooni või fluindiooni).

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Hoiduge masinate või mehhanismide käsitlemisest, kui tunnete pearinglust.

Rasedus ja imetamine

Kui te võite rasestuda, peate Thelini ravi ajal kasutama tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid. Sobivat rasestumisvastast vahendit soovitab teile arst. Arst võib soovitada teil Thelini ravi ajal iga kuu rasedustesti teha.

Kui teil menstruatsioon vahele jääb või arvate, et võite olla rase, võtke kohe ühendust oma arstiga. Ta võib teie Thelini ravi katkestada. **Teatage kohe oma arstile, kui olete rase või plaanite rasestuda.**

Ärge imetage ravi ajal last, sest ei ole teada, kas ravim eritub rinnapiima.

Oluline teave mõningate Thelini koostisainete suhtes

Thelini tabletid sisaldavad laktoosmonohüdraati. Kui te ei talu teatud suhkruid, võtke enne ravi alustamist ühendust oma arstiga.

3. KUIDAS THELINI VÕTTA

Tavaline annus on üks 100 mg tablett üks kord päevas.

Võtke Thelini alati täpselt nii nagu arst on teile rääkinud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

- **Püüdke tablette võtta kindlal kellaajal**, nii on seda kergem meeles pidada. Neelake tablett tervelt koos veega alla. Tablette võib võtta nii koos toiduga kui ka ilma.

Ärge võtke päevas üle ühe tableti. Võimalik, et peate toime avaldumiseks võtma tablette üks või kaks kuud.

Kui te võtate Thelini rohkem kui ette nähtud

Kui märkate, et olete võtnud rohkem Thelini tablette, kui arst on teile määranud (või kui teie Thelini tablette võttis keegi teine), võtke kohe ühendust oma arstiga. Kui te ei saa ühendust oma arstiga, minge lähimasse haiglasse ja võtke ravimipakend kaasa.

Kui te unustate Thelini võtta

Kui te unustate ravimit võtta, võtke see sisse niipea, kui see teile meenub, kuid **ärge võtke ühes päevas kahte tabletti.**

Kui te lõpetate Thelini võtmise

Rääkige enne ravi katkestamist oma arstiga.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. VÕIMALIKUD KÕRVALTOIMED

Nagu kõik ravimid, võib ka Thelini põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Väga sagedased kõrvalmõjud (tekivad tõenäoliselt rohkem kui 1 patsiendil 10-st):

- peavalu

Sagedased kõrvalmõjud (tekivad tõenäoliselt rohkem kui 1 patsiendil 100-st):

- käsivarte ja jalgade turse
- unetus
- ninakinnisus ja ninaverejooks
- igemeveritsus
- iiveldus/oksendamine, roojamisraskused, kõhuvalu, seedehäired ja kõhulahtisus
- nahaõhetus
- lihasekrambid
- pearinglus
- väsimus
- vere hüübimisraskused
- naha või silmade kollane värvus (ikterus) ja püsiv iiveldus ja/või oksendamine võib viidata maksafunktsiooni muutustele.

Harva esinevad kõrvalnähud (tekivad tõenäoliselt vähem kui 1 patsiendil 1000-st):

- Maksakahjustus
- Lööve
- Aneemia (vere punaliblede arvu vähenemine).

Põhjalikumalt kirjeldatakse maksaprobleeme lõigus 2 jaotises "Maksauuringud".

Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

5. KUIDAS THELINI SÄILITADA

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage Thelini pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud blisterpakendil, pudelil või karbil. Kõlblikkusaeg viitab kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

Ravimeid ei tohi ära visata kanalisatsiooni kaudu ega koos majapidamisprügiga. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitatakse ravimeid, mida enam ei vajata. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. LISAINFO

Mida Thelin sisaldab

- **Toimeaine** on sitaksentaannaatrium.

Abiained on järgmised:

- **tableti tuum** sisaldab mikrokristalset tselluloosi (E460), laktoosmonohüdraati, hüpromelloosi (E464), naatriumtärklisglükolaati, magneesiumstearaati (E470b), veevaba dinaatriumfosfaati (E339), askorbüülpalmitaati (E304), dinaatriumedeetaati ja naatriumdivesinikfosfaati (E339);
- **polümeerkate** sisaldab stearihapet (E570b), hüpromelloosi (E464), mikrokristalset tselluloosi (E460), titaandioksiidi (E171), veevaba kollast raudoksiidi (E172), veevaba punast raudoksiidi (E172) ja talki (E553b).

Kuidas Thelini tabletid välja näevad ja pakendi sisu

Thelin 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid on kollased või oranžid kapslikujulised tabletid, mille ühele küljele on pressitud "T-100".

Thelini turustatakse blisterpakendites, milles on 14, 28, 56 või 84 tabletti ja pudelites, milles on 28 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja ja tootja

Müügiloa hoidja:

Pfizer Limited
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Ühendkuningriik

Tootja:

Pfizer Service Company
Hoge Wei 10
B-1930
Zaventem
Belgia

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

België /Belgique / Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Deutschland

Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 55 0055 51000

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

Pfizer S.A.
Tel: +34 91 490 99 00

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

GEO. PAVLIDES & ARAOUZOS LTD,
Τηλ: +35722818087

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Infoleht on viimati kooskõlastatud

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Raviameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu/>. Samuti on seal teiste kodulehtede viited harvaesinevate haiguste ja ravi kohta.

Ravimil on müügiluba lõppenud