

**ANEXO I**

**FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

Medicamento con autorización anulada

## **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Thelin 100 mg, comprimidos recubiertos con película

## **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada comprimido recubierto con película contiene 100 mg de sitaxentan sódico.

### Excipientes:

Contiene también 166,3 mg de lactosa monohidrato.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

## **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Comprimidos recubiertos con película.

Comprimidos recubiertos con película de color amarillo anaranjado en forma de capsula, marcados con T-100 en un lado.

## **4. DATOS CLÍNICOS**

### **4.1 Indicaciones terapéuticas**

Tratamiento de pacientes con hipertensión arterial pulmonar (HAP) clasificados en la categoría funcional III de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para mejorar su capacidad para realizar ejercicio. Se ha demostrado la eficacia de este medicamento en hipertensión pulmonar primaria y en hipertensión pulmonar asociada a enfermedad del tejido conjuntivo.

### **4.2 Posología y forma de administración**

El tratamiento con este medicamento debe iniciarse y controlarse únicamente por médicos con experiencia en el tratamiento de HAP.

Thelin se debe tomar por vía oral en una sola dosis de 100 mg al día. Se puede tomar con o sin comida y a cualquier hora del día.

En caso de deterioro clínico a pesar del tratamiento con Thelin durante al menos 12 semanas, se debe considerar el tratamiento con terapias alternativas. Sin embargo, algunos pacientes que no respondieron al tratamiento con Thelin durante las primeras 12 semanas, respondieron favorablemente al cabo de 24 semanas, de modo que se pueden considerar otras 12 semanas de tratamiento.

Las dosis más altas no aportan beneficios adicionales suficientes para compensar el aumento del riesgo de reacciones adversas, sobre todo daño hepático (ver sección 4.4).

### Interrupción del tratamiento:

Se cuenta con experiencia limitada en la interrupción brusca del tratamiento con sitaxentan sódico. No hay evidencia de la existencia de un efecto rebote agudo.

### Dosificación en insuficiencia hepática:

No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia hepática preexistente. Thelin está contraindicado en pacientes con niveles elevados de aminotransferasas antes del inicio del tratamiento ( $> 3 \times$  LSN (límite superior de la normalidad)) o con elevación de los niveles de bilirrubina directa  $> 2 \times$  LSN antes de iniciar el tratamiento (ver sección 4.3).

#### Dosificación en insuficiencia renal:

No es necesario ajustar la dosis para pacientes con disfunción renal.

#### Uso en niños y adolescentes (< 18 años):

Thelin no está recomendado para uso en niños menores de 18 años, debido a la falta de datos sobre seguridad y eficacia.

#### Pacientes de edad avanzada:

No es necesario ajustar la dosis en pacientes mayores de 65 años de edad.

#### Uso en pacientes que utilicen otros medicamentos:

La eficacia y seguridad de Thelin co-administrado junto con otros tratamientos para hipertensión arterial pulmonar (como epoprostenol, sildenafil, iloprost) no se ha estudiado en ensayos clínicos controlados. Por tanto, se recomienda precaución en caso de la administración conjunta.

### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Disfunción hepática leve a severa (clase Child-Pugh A-C).

Niveles elevados de aminotransferasas antes del inicio del tratamiento (aspartato aminotransferasa (AST) y/o alanino aminotransferasa (ALT) > 3 x LSN).

Elevación de la bilirrubina directa > 2 x LSN antes de iniciar el tratamiento

Administración concomitante con ciclosporina A (ver sección 4.5).

Lactancia (ver sección 4.6).

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

La eficacia de Thelin como monoterapia no se ha establecido en pacientes afectados de HAP de clase funcional IV de la NYHA/OMS. Se debe considerar la transferencia a la terapia recomendada en el estadio grave de la enfermedad (como epoprostenol) si se deteriora el cuadro clínico (ver sección 4.2).

#### Función hepática:

Las anomalías de la función hepática se han asociado a HAP. Los antagonistas de los receptores de la endotelina se han asociado en conjunto a las anomalías de la función hepática.

Niveles elevados de AST y/o ALT asociados a Thelin ocurren temprano y tarde en el tratamiento, avanzan normalmente despacio y son típicamente asintomáticos. Durante los ensayos clínicos, estos cambios fueron generalmente reversibles si se siguieron las pautas de control e interrupción. Los niveles elevados de aminotransferasas hepáticas pueden revertirse espontáneamente al continuar el tratamiento con sitaxentan sódico.

El mecanismo de toxicidad hepática no está completamente documentado y podría variar entre distintos antagonistas de los receptores de la endotelina. Debe tenerse especial precaución cuando se inicia el tratamiento con sitaxentan en pacientes que han interrumpido el tratamiento con otros antagonistas de los receptores de endotelina debido a anomalías en las enzimas hepáticas (ver sección 4.8).

Debido a que los niveles elevados de AST y/o ALT asociados al tratamiento son un indicador de posibles graves daños hepáticos, se deben medir los niveles de aminotransferasas hepáticas antes de iniciar el tratamiento y posteriormente a intervalos mensuales. El uso de sitaxentan está contraindicado si los niveles de AST y/o ALT son > de 3 x LSN antes del inicio del tratamiento o si los niveles de bilirrubina directa son > 2 x LSN (ver sección 4.3).

#### Recomendaciones en caso de niveles elevados de ALT/AST durante el tratamiento:

Si las mediciones de ALT/AST suben a los siguientes niveles, se ofrecen sugerencias de cambio en el control o en el tratamiento.

> 3 y  $\leq 5 \times$  LSN: confirmar mediante otra prueba de función hepática; si se confirma, debe decidirse de forma individual si continuar o interrumpir la administración de Thelin. Continuar vigilando el nivel de aminotransferasas al menos cada dos semanas. Si los niveles de aminotransferasas vuelven a los niveles previos al tratamiento, considerar el reinicio siguiendo el esquema posológico inicial de acuerdo con las instrucciones descritas a continuación.

> 5 y  $\leq 8 \times$  LSN: confirmar mediante otra prueba de función hepática. Si se confirma, interrumpir el tratamiento y vigilar los niveles de aminotransferasas al menos cada dos semanas hasta que se normalicen. Si los niveles de aminotransferasas vuelven a los niveles previos al tratamiento se puede considerar reiniciar el tratamiento con Thelin según las condiciones descritas a continuación.

> 8 x LSN: el tratamiento debe interrumpirse y no se valorará reiniciar el tratamiento con Thelin.

Si los niveles elevados de transferasas hepáticas van acompañados de síntomas clínicos de daño hepático (como náuseas, vómitos, anorexia, fiebre, dolor abdominal, ictericia o letargo o fatiga inusual) o aumento de la bilirrubina total  $\geq 2 \times$  LSN, se debe interrumpir el tratamiento y no se valorará reiniciar el tratamiento con Thelin.

#### Reinicio del tratamiento:

Sólo se debe considerar el reinicio del tratamiento con Thelin si los posibles beneficios del tratamiento con Thelin son superiores a los posibles riesgos y si los niveles de aminotransferasa están dentro de los valores previos al tratamiento. Se recomienda obtener la opinión de un hepatólogo. El reinicio tiene que hacerse según las pautas detalladas en la sección 4.2. Los niveles de aminotransferasa tienen que comprobarse dentro de los tres días siguientes al reinicio, otra vez a las dos semanas y, a partir de entonces, según las recomendaciones anteriores.

#### Insuficiencia hepática preexistente

No se han llevado a cabo estudios en pacientes con disfunción hepática preexistente. Thelin está contraindicado en pacientes con niveles elevados de aminotransferasas antes del inicio del tratamiento ( $> 3 \times$  LSN), o con elevación de los niveles de bilirrubina directa  $> 2 \times$  LSN antes de iniciar el tratamiento, ver sección 4.3.

#### Hemorragia

Existe un riesgo elevado de hemorragias con Thelin, principalmente en forma de epistaxis y hemorragia gingival.

#### Antagonistas de la Vitamina K

Thelin aumenta los niveles plasmáticos de antagonistas de la vitamina K tales como warfarina, acenocumarol y fenprocumon (ver sección 4.5).

#### Fármacos que inhiben los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos (OATP)

Se desconoce el grado de interacción con inhibidores potentes del OATP (polipéptido transportador de aniones orgánicos) tal como algunas estatinas, inhibidores de proteinasa o tuberculostáticos. Dado que esto podría dar lugar a niveles elevados de sitaxentan sódico en plasma, es necesario realizar un control minucioso de los pacientes que necesitan la combinación para ver si se presentan reacciones adversas relacionadas con sitaxentan sódico (ver sección 4.5).

#### Anticonceptivos Orales.

Thelin aumenta la exposición a estrógenos cuando se administra de forma concomitante con anticonceptivos orales (ver sección 4.5). Por tanto, especialmente en mujeres que fuman, hay un riesgo incrementado de tromboembolismo. Dado el riesgo superior teórico de tromboembolismo, debe considerarse el uso concomitante tradicional de antagonistas de la vitamina K.

### Embarazo

Debido a su posible teratogenicidad, no se debe iniciar el tratamiento con Thelin en mujeres en edad fértil, a menos que empleen medidas anticonceptivas efectivas. Si fuera necesario, se debe realizar un test de embarazo (ver sección 4.6).

### Enfermedad pulmonar veno-oclusiva (EVOP)

No se dispone de datos relativos a la administración de Thelin a pacientes con hipertensión pulmonar asociada a enfermedad pulmonar veno-oclusiva. Sin embargo en pacientes con EVOP, tratados con vasodilatadores (principalmente prostaciclina), se han notificado casos de edema pulmonar que pusieron en peligro la vida. En consecuencia, si aparecieran signos de edema pulmonar cuando se administra Thelin en pacientes con hipertensión pulmonar, debe considerarse la posibilidad de enfermedad veno-oclusiva asociada.

### Concentración de hemoglobina

El tratamiento con Thelin se ha asociado a una reducción dosis dependiente de la hemoglobina (ver sección 4.8). La mayor parte de esta reducción de la concentración de hemoglobina se detectó durante las primeras semanas del tratamiento, y los niveles de hemoglobina se estabilizaron al cabo de cuatro semanas de tratamiento con Thelin. Se recomienda comprobar las concentraciones de hemoglobina antes del tratamiento, después de uno y tres meses, y posteriormente cada tres meses. Si se produce una reducción pronunciada de la concentración de hemoglobina, debe hacerse una evaluación más a fondo para determinar la causa y la necesidad de un tratamiento específico.

### Excipientes

Los comprimidos de Thelin contienen lactosa monohidrato. Los pacientes con problemas hereditarios poco comunes, como intolerancia a galactosa, deficiencia de lactasa Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa, no deben tomar este medicamento.

## **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Sitaxentan sódico se metaboliza en el hígado por los isoenzimas del citocromo P450 CYP2C9 y CYP3A4/5. Sitaxentan sódico es un inhibidor del CYP2C9 y, en menor medida, del CYP2C19, CYP3A4/5 y CYP 2C8. Las concentraciones plasmáticas de fármacos principalmente metabolizados por el CYP2C9, pueden aumentar durante la coadministración de sitaxentan sódico. No se espera que la coadministración con fármacos metabolizados por el CYP2C19 o CYP3A4/5 origine interacciones clínicamente significativas. Sitaxentan sódico no afecta al transportador de la glicoproteína P, pero se cree que es un sustrato de las proteínas del transportador de OATP.

### Efectos de otros medicamentos sobre Thelin

**Inhibidores de los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos (OATP):** la administración concomitante con ciclosporina A, un potente inhibidor del OATP, originó un aumento de seis veces en la  $C_{\min}$  y un aumento del 67% en el AUC de sitaxentan. Por tanto, el uso de Thelin en pacientes que reciben ciclosporina A sistémica está contraindicado (ver sección 4.3). El aclaramiento de ciclosporina se mantuvo inalterado.

Se desconoce el grado de interacción con otros inhibidores del OATP (algunos inhibidores de la HMG CoA reductasa como la atorvastatina, inhibidores de la proteasa como el ritonavir o tuberculostáticos como la rifamicina) pero se puede producir una elevación de los niveles plasmáticos de sitaxentan. La relevancia clínica de esta elevación se desconoce y los pacientes que precisen esta combinación, deben ser cuidadosamente vigilados. Adicionalmente, los estudios de interacción clínica con nelfinavir, un inhibidor relativamente potente del OATP y pravastatina, un inhibidor del OATP de baja afinidad, no mostraron cambios clínicamente relevantes en los niveles plasmáticos de sitaxentan.

**Fluconazol** (inhibidor del CYP2C19, CYP2C9 y CYP3A4/5): la coadministración de Thelin y fluconazol no tuvo ningún efecto sobre el aclaramiento de sitaxentan sódico.

**Ketoconazol** (sustrato e inhibidor del CYP3A4/5): la coadministración de Thelin no originó un cambio clínicamente relevante en el aclaramiento de sitaxentan sódico o ketoconazol.

**Nelfinavir** (sustrato del CYP3A4/5, CYP2C19): la coadministración de Thelin no originó un cambio clínicamente relevante en el aclaramiento de sitaxentan sódico o nelfinavir. El aclaramiento de nelfinavir no se modificó de forma clínicamente relevante en un paciente que fue clasificado como metabolizador lento del CYP2C19.

#### Efectos de Thelin sobre otros medicamentos

**Warfarina** (antagonista de la vitamina K, sustrato del CYP2C9): el tratamiento concomitante con sitaxentan sódico originó un aumento de 2,4 veces de la exposición a la S-warfarina. Los pacientes que reciben warfarina alcanzan la anticoagulación terapéutica (cociente normalizado internacional (INR) deseado) con dosis menores de anticoagulante en presencia de sitaxentan sódico. Se espera observar un aumento parecido del efecto del anticoagulante con análogos de warfarina, incluidos acenocumarol, fenprocumona y fluindiona. Cuando se inicie el tratamiento con un antagonista de la vitamina K en un paciente tratado con sitaxentan sódico, se recomienda empezar con la dosis más pequeña disponible. En pacientes que ya toman un antagonista de la vitamina K, se recomienda reducir la dosis del antagonista de la vitamina K al iniciar la administración de sitaxentan sódico. En todos los casos, se debe controlar el INR periódicamente. Los aumentos de la dosis del antagonista de la vitamina K deben realizarse en pequeños incrementos hasta alcanzar el INR que se considere apropiado. Si no se monitoriza adecuadamente el INR y no se detecta el aumento en la exposición a los antagonistas de la vitamina K, pueden producirse hemorragias graves o que lleguen a poner en peligro la vida.

**Anticonceptivos orales** (sustrato del CYP3A4/5): la administración concomitante de Thelin y Ortho-Novum 1/35 (1 mg de noretindrona/0,035 mg etinil estradiol) produjo aumentos en la exposición a etinil estradiol (sustrato de CYP3A4/5) y a noretindrona (CYP3A4/5) del 59% y 47 %, respectivamente. Sin embargo, sitaxentan sódico no afectó a la actividad antiovulatoria del anticonceptivo oral, según la evaluación basada en concentraciones en plasma de hormona folículo estimulante (FSH), hormona luteinizante (LH) y progesterona (ver sección 4.4).

**Sildenafil** (sustrato del CYP3A4): una dosis única de 100 mg de sildenafil, coadministrado con Thelin, aumentó la  $C_{max}$  y  $AUC_{\infty}$  de sildenafil en un 18% y 28 %, respectivamente. No hubo cambios en la  $C_{max}$  o AUC para el metabolito activo, n-desmetilsildenafil. Estos cambios en las concentraciones en plasma de sildenafil no se consideraron clínicamente relevantes. La interacción con sildenafil puede ser grave si se produce hipotensión más allá de un nivel seguro. Los resultados del estudio sugieren que la dosis de sildenafil no tiene que ajustarse durante la administración concomitante con sitaxentan sódico.

**Nifedipino** (sustrato del CYP3A4/5): el aclaramiento de nifedipino no cambió de forma clínicamente relevante cuando se administró concomitantemente con Thelin. Esto fue estudiado únicamente con dosis bajas de nifedipino. Por tanto, no se puede excluir un aumento en la exposición con dosis superiores de nifedipino.

**Omeprazol** (sustrato del CYP2C19): la administración concomitante de Thelin con omeprazol aumentó la  $AUC_{0-24}$  de omeprazol en un 30 %; la  $C_{max}$  no cambió. El cambio en la AUC no se consideró clínicamente significativo.

**Digoxina** (sustrato de glicoproteína-p): la administración concomitante de Thelin no alteró la farmacocinética de digoxina, indicando un efecto nulo sobre el transportador de la glicoproteína-p.

No se han realizado estudios de interacciones clínicas con un sustrato del CYP 2C8. Por tanto, no se puede descartar una interacción con dichos medicamentos.

## 4.6 Embarazo y lactancia

### Embarazo

No existen datos en seres humanos sobre la utilización de sitaxentan sódico durante el embarazo. Sitaxentan sódico causó teratogenicidad en ratas (ver sección 5.3). Se desconocen los efectos potenciales en seres humanos. Thelin no debe utilizarse durante el embarazo a menos que sea absolutamente necesario, como en el caso en que no estén disponibles otras opciones alternativas de tratamiento.

### Lactancia

Sitaxentan sódico se detectó en el plasma de crías de ratas amamantadas que fueron tratadas con sitaxentan sódico, indicando que sitaxentan sódico estaba presente en la leche materna. Se desconoce si sitaxentan sódico pasa a la leche humana. Las mujeres no deben dar el pecho mientras utilicen Thelin.

### Mujeres en edad fértil

Debido a suposible teratogenicidad, no se debe iniciar el tratamiento en mujeres en edad fértil, a menos que empleen medidas anticonceptivas efectivas. Si fuera necesario, se debe realizar un test de embarazo.

## 4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Una reacción adversa conocida es el mareo, el cual podría influir en la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

## 4.8 Reacciones adversas

### Descripción general

La seguridad de Thelin ha sido evaluada en ensayos clínicos que incluyeron a más de 1.200 pacientes con HAP, y a partir de datos de seguridad postcomercialización. A la dosis recomendada durante los ensayos controlados con placebo en la HAP, las reacciones adversas más comunes consideradas posiblemente relacionadas con el tratamiento con Thelin fueron cefalea en el 15 % de los pacientes, así como edema periférico y congestión nasal, cada uno en el 9 % de los pacientes.

Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada frecuencia. Las frecuencias se notifican como: *muy frecuentes* ( $\geq 1/10$ ), *frecuentes* ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), *poco frecuentes* ( $\geq 1/1.000$  a  $\leq 1/100$ ), *raras* ( $\geq 1/10.000$  a  $\leq 1/1.000$ ) y *muy raras* ( $< 1/10.000$ ).

### Reacciones adversas

<b>Clasificación por órganos y sistemas / Reacción adversa</b>	<b>Frecuencia</b>
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	
Reducción de la hemoglobina (que de forma rara conduce a anemia), reducción del hematocrito	Poco frecuente
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	
Cefalea.	Muy frecuente
Insomnio, mareos	Frecuente
<i>Trastornos vasculares</i>	
Hemorragia gingival, sofocos	Frecuentes

<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	
Congestión nasal, epistaxis	Frecuentes
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	
Náuseas, estreñimiento, dolor abdominal superior, vómitos, dispepsia y diarrea	Frecuentes
<i>Trastornos hepato biliares</i>	
Aumento de las aminotransferasas hepáticas, aumento de la bilirubina (asociada al incremento de aminotransferasas hepáticas)	Frecuentes
Hepatitis sintomática	Raro
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	
Erupción (varios tipos y manifestaciones)	Raro
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	
Calambres musculares	Frecuente
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	
Fatiga, edema (principalmente periférico)	Frecuente
<i>Exploraciones complementarias</i>	
Aumento del INR (con tratamiento concomitante con antagonistas de la vitamina K). Prolongación del tiempo de protrombina (PT) (con tratamiento concomitante con antagonistas de la vitamina K).	Frecuentes

#### Niveles elevados de aminotransferasas hepáticas (ver sección 4.4)

El uso de sitaxentan sódico se asocia con niveles elevados de AST y/o ALT. En ensayos de fase 2 y 3 de administración oral en pacientes con HAP, se observaron niveles elevados de ALT y/o AST > 3 LSN en el 5 % de los pacientes tratados con placebo (N=155) y en el 7 % de los pacientes tratados con 100 mg de sitaxentan (N=887). La elevación de los valores de ALT > 5 LSN fue de un 4% (36/887) para sitaxentan 100 mg QD y de un 0,6% en el grupo placebo (1/155).

La población tratada con sitaxentan también incluía pacientes (N = 53) que habían interrumpido el tratamiento con otros antagonistas de los receptores de la endotelina debido a alteraciones de la función hepática. Este grupo específico tuvo un mayor riesgo (19%; N = 10/53) de presentar elevaciones de la ALT y/o AST > 3 x LSN que indican que debe tenerse un cuidado especial cuando se inicia el tratamiento con sitaxentan en esta población.

#### Disminución de la hemoglobina (ver sección 4.4)

La reducción media global de la concentración de hemoglobina en los pacientes tratados con Thelin fue de 0,5 g/dl (cambio hasta el final del tratamiento). En ensayos controlados con placebo, se observaron reducciones pronunciadas de hemoglobina (reducción de > 15 % desde el estado basal con un valor < límite inferior de la normalidad) en el 7 % de los pacientes tratados con Thelin (N = 149) y el 3 % de los pacientes tratados con placebo (N = 155). Se observó una reducción de la concentración

de hemoglobina de al menos 1 g/dl en el 60 % de los pacientes tratados con Thelin, frente al 32 % de los pacientes tratados con placebo.

#### Experiencia postcomercialización:

Los efectos adversos notificados durante el periodo postcomercialización hasta la fecha han sido similares a los notificados en los ensayos clínicos. Se han notificado casos de elevaciones concomitantes de las transaminasas (ALT y /o AST) > 8 x LSN y de la bilirrubina total > 2 x LSN tras la administración de sitaxentán sódico. Esto puede llevar a insuficiencia hepática, que puede ser mortal y refuerza la necesidad de una vigilancia periódica de las transaminasas y la bilirrubina.

#### **4.9 Sobredosis**

No se cuenta con experiencia específica en el manejo de la sobredosis de Thelin. En caso de una sobredosis, deben emplearse medidas sintomáticas y de soporte.

Durante los ensayos clínicos, Thelin se administró a voluntarios sanos con una dosis oral diaria de 1000 mg durante 7 días. Las reacciones adversas más frecuentes a esta dosis fueron cefalea, náuseas y vómitos.

En un ensayo abierto sobre hipertensión, 10 pacientes recibieron 480 mg dos veces al día (aproximadamente un aumento de 10 veces la dosis diaria frente a la máxima dosis recomendada en humanos) durante un máximo de dos semanas. Las reacciones adversas más frecuentes que se notificaron en estos pacientes fueron cefaleas (algunas severas), edema periférico y anemias, ninguna de las cuales se consideró grave.

En un ensayo abierto en HAP, se notificó un caso mortal de insuficiencia hepática tras la administración crónica de sitaxentan a dosis de 600 mg/día administrados en dosis de 300 mg dos veces al día.

### **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

#### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: otros antihipertensivos, código ATC: C02KX03

#### Mecanismo de acción

Endotelina-1 (ET-1) es un potente péptido vascular autocrino y paracrino en los pulmones; también puede inducir fibrosis, proliferación de células, hipertrofia cardíaca y remodelado, y es proinflamatoria. Las concentraciones de ET-1 son elevadas en plasma y tejido pulmonar en los pacientes afectados de hipertensión arterial pulmonar (HAP), así como en pacientes con otros trastornos cardiovasculares y enfermedades del tejido conjuntivo, que incluyen esclerodermia, insuficiencia cardíaca aguda y crónica, isquemia miocárdica, hipertensión sistémica y aterosclerosis, lo que sugiere un papel patogénico de ET-1 en estas enfermedades. En HAP e insuficiencia cardíaca, en ausencia de antagonistas de los receptores de la endotelina, las concentraciones elevadas de ET-1 están estrechamente correlacionadas con la gravedad y el pronóstico de estas enfermedades. Además, HAP también está caracterizada por una actividad reducida de óxido nítrico.

Las acciones de ET-1 están mediadas por los receptores de la endotelina A (ETA), presentes en las células musculares lisas, y por los receptores de la endotelina B (ETB), presentes en las células endoteliales. Las acciones predominantes de la unión de ET-1 a ETA son vasoconstricción y remodelado vascular, mientras que la unión a ETB origina el aclaramiento de ET-1, así como efectos vasodilatadores/antiproliferativos que, en parte, se deben a la liberación de óxido nítrico y prostaciclina.

Thelin es un antagonista potente ( $K_i$  0,43 nM) y muy selectivo de la ETA (aproximadamente 6.500 veces más selectivo para ETA que para ETB).

## Eficacia

Se llevaron a cabo dos ensayos controlados con placebo, aleatorizados, doble ciego y multicéntricos para demostrar la eficacia. STRIDE-1, que incluyó a 178 pacientes, comparó dos dosis orales de Thelin (100 y 300 mg, ambas una vez al día) con un placebo durante 12 semanas de tratamiento. El ensayo STRIDE-2 de 18 semanas, realizado en 246 pacientes, incluyó cuatro grupos de tratamiento: placebo una vez al día, 50 mg de Thelin una vez al día, 100 mg de Thelin una vez al día y un brazo abierto con bosentan dos veces al día (evaluador ciego; administración según el prospecto aprobado).

El estudio STRIDE-4 incluyó 98 pacientes aleatorizados para recibir 50 mg, 100 mg de sitaxentán sódico y placebo una vez al día durante 18 semanas. Las variables de eficacia incluyeron capacidad de ejercicio submáxima, clase funcional de la OMS y tiempo hasta el empeoramiento clínico en todos los estudios y hemodinámica en el estudio STRIDE-1.

Los pacientes padecían HAP de moderada a grave (clase funcional II-IV de la NYHA/OMS) a consecuencia de hipertensión pulmonar idiopática (HAPI, también conocida como hipertensión pulmonar primaria), enfermedad del tejido conjuntivo (ETC) o enfermedad cardíaca congénita (ECC).

En dichos estudios, el medicamento objeto del estudio se añadió a la terapia en curso de los pacientes, la cual podía incluir una combinación de digoxina, anticoagulantes, diuréticos, oxígeno y vasodilatadores (como bloqueadores de los canales de calcio e inhibidores de ACE). Se excluyeron los pacientes con una enfermedad hepática preexistente y los que utilizaban tratamientos de HAP no convencionales (como iloprost).

*Capacidad de ejercicio submáxima:* Esta se evaluó midiendo la distancia recorrida en 6 minutos (prueba de marcha de 6 minutos) a las 12 semanas en STRIDE-1 y a las 18 semanas en STRIDE-2 y STRIDE-4. En ambos ensayos, STRIDE-1 y STRIDE-2, el tratamiento con Thelin produjo un aumento significativo en la capacidad de ejercicio. Los aumentos comparados con placebo (placebo-correctados) en toda la cohorte desde la situación basal fueron de 35 metros ( $p=0,006$ ; ANCOVA) y 31 metros ( $p<0,05$ ; ANCOVA), respectivamente. En el STRIDE-4, se observó una mejora de 24,3 m ( $p=0,2078$ ), no siendo este incremento estadísticamente significativo. Entre los pacientes con HAP asociada con ETC en los estudios STRIDE-1 y STRIDE-2, se observó una diferencia estadísticamente significativa frente al placebo (37,73 metros,  $p<0,05$ ).

*Parámetros hemodinámicos:* Estos fueron evaluados en STRIDE-1 tanto para las clases funcionales II y III. Frente al tratamiento con placebo, Thelin produjo una mejoría estadísticamente significativa en la resistencia vascular pulmonar (RVP) y del índice cardíaco (IC) tras 12 semanas de tratamiento. (ver a continuación)

### **Comparación del cambio producido desde la situación basal hasta la semana 12 de tratamiento en RVP e IC por clase funcional - STRIDE 1: 100 mg de sitaxentan versus Placebo**

Clase funcional	Diferencia media frente a placebo (95% CI)	Valor de p
	RVP (dina*s/cm <sup>5</sup> )	
II	-124 (-222,7 -17,8)	0,032
III	-241,2 (-364,6 -136,4)	< 0,001
	IC (L/min/m <sup>2</sup> )	
II	0,5 (0,2; 0,8)	0,003
III	0,3 (0,1, 0,5)	0,015

Tras 12 semanas de tratamiento mejoró la resistencia vascular sistémica (-276 dinas\*s/cm<sup>5</sup> (16%)). La reducción en la presión arterial pulmonar media de 3 mmHg (6 %) no fue estadísticamente significativa.

Se desconoce el efecto de Thelin sobre el resultado final de la enfermedad.

*Clase funcional:* Se observó una reducción de los síntomas de la HAP con el tratamiento Sitaxentan 100 mg. Se observaron mejoras de la clase funcional en todos los estudios (STRIDE-1, STRIDE-2 y STRIDE-4).

#### Supervivencia a largo plazo:

No se han llevado a cabo estudios aleatorizados para demostrar los efectos beneficiosos del tratamiento con sitaxentan sódico en la supervivencia. Sin embargo, los pacientes que terminaron STRIDE-2 tenían derecho a ser incluidos en estudios abiertos (STRIDE-2X y STRIDE-3). Un total de 145 pacientes fueron tratados con 100 mg de sitaxentan sódico y se evaluó su supervivencia durante un mínimo de 3 años. En esta población total, las curvas de Kaplan-Meier a 1, 2 y 3 años mostraron un 96 %, 85 % y 78% de supervivencia, respectivamente. Estos cálculos de supervivencia a un año fueron similares en el subgrupo de pacientes con HAP asociada con ETC en el grupo tratado con Thelin (98 %, 78 % y 67 %, respectivamente). Estos cálculos pueden haberse sido influidos por el inicio de nuevos o adicionales tratamientos para la HAP, que tuvo lugar en el 24 % de los pacientes a un año.

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

### Absorción

Después de su administración oral, sitaxentan sódico se absorbe rápidamente. En pacientes con HAP, las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan habitualmente de 1 a 4 horas. La biodisponibilidad absoluta de Thelin está entre el 70 y 100 %. Cuando se administra con alimentos altos en grasa, la tasa de absorción ( $C_{max}$ ) de Thelin se disminuyó en 45 % y se demoró la  $T_{max}$  (aumento doble), frente a las condiciones en ayunas, pero la cantidad de absorción fue igual.

### Distribución

Sitaxentan sódico se une a las proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina, en más de un 99 %. El grado de unión no depende de la concentración en el rango clínicamente relevante. Sitaxentan sódico no penetra en los eritrocitos y no parece cruzar la barrera hemato-encefálica.

### Metabolismo y eliminación

Después de la administración oral a voluntarios sanos, sitaxentan sódico se metaboliza ampliamente. Los productos metabólicos más frecuentes son por lo menos 10 veces menos potentes que los antagonistas de  $ET_A$  frente a sitaxentan sódico en un ensayo *in vitro* estándar de actividad. *In vitro*, sitaxentan sódico es metabolizado por CYP2C9 y CYP3A4/5.

Los estudios *in vitro* con microsomas hepáticos humanos o hepatocitos primarios demuestran que sitaxentan sódico inhibe CYP2C9 y, en menor medida, CYP 2C8, CYP2C19 y CYP3A4/5.

Aproximadamente el 50-60 % de una dosis oral se elimina en la orina y el resto, en las heces. Menos del 1 % de la dosis se elimina como ingrediente activo inalterado. La semivida de eliminación final ( $t_{1/2}$ ) es de 10 horas. El estado estable en los voluntarios se alcanza en aproximadamente seis días.

Después de administrar varias dosis a la dosis recomendada de 100 mg una vez al día, no se observó ninguna acumulación inesperada en el plasma. Sin embargo, a dosis de 300 mg o superiores, la farmacocinética no lineal generó concentraciones desproporcionadamente mayores de sitaxentan sódico en el plasma.

### Poblaciones especiales

Basado en los resultados del análisis farmacocinético de la población y en los datos farmacocinéticos acumulados de varios estudios, se descubrió que el sexo, la raza y la edad no tienen un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de sitaxentan sódico.

### Disfunción hepática

No se ha evaluado la influencia de la disfunción hepática sobre la farmacocinética de sitaxentan sódico. Ver sección 4.3.

### 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En estudios de toxicidad de dosis repetidas en ratones, ratas y perros, se observaron cambios en el hígado (peso, hipertrofia centrilobular y, de vez en cuando, necrosis) relacionados con la dosis, la inducción de enzimas que metabolizan medicamentos hepáticos y una ligera reducción de los parámetros de eritrón. A dosis elevadas, también se observaron aumentos del tiempo de protrombina (PT) y del tiempo parcial de tromboplastina activada (APTT), sobre todo en ratas, y coagulopatía (sangrado) en ratas y perros, pero no en ratones. Se desconoce la relevancia de estos hallazgos para los seres humanos.

Atrofia tubular testicular fue observada en ratas, pero no en ratones o perros. En un estudio de 26 semanas de duración, se observó atrofia tubular seminífera difusa a muy baja incidencia, mientras que en un estudio de 99 semanas de duración, se encontró un ligero incremento en la incidencia de atrofia focal mínima a leve con dosis correspondientes a 29 - 94 veces la exposición humana.

Únicamente se ha evaluado la toxicidad para la reproducción en ratas. Thelin no afectó la fertilidad en machos y hembras.

Thelin fue teratogénico a la dosis más baja ensayada, lo que corresponde en ratas a exposiciones más de 30 veces la exposición humana. Se produjeron malformaciones de la cabeza, boca, cara y grandes vasos sanguíneos que dependieron de la dosis. No se ha establecido un NQAE (nivel sin efecto adverso observado). La administración de Thelin a ratas hembras desde las etapas finales del embarazo hasta la lactancia redujo la supervivencia de las crías y causó aplasia tubular testicular y demoró la abertura vaginal, a la exposición más baja ensayada (17-45 veces la exposición humana). A dosis maternas más elevadas, se produjeron hígados grandes de forma irregular, una demora en el desarrollo de la función auditiva, una demora en la separación prepucial y una reducción del número de implantes embrionarios.

Los ensayos *in vitro* e *in vivo* en la toxicología genética no proporcionaron evidencia de un potencial genotóxico clínicamente relevante.

Thelin no fue carcinógeno cuando se administró a ratas durante 97-99 semanas ni cuando se administró a ratones transgénicos p53<sup>(+/+)</sup> durante seis meses.

## 6 DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1 Lista de excipientes

#### Núcleo del comprimido:

Celulosa microcristalina (E460)  
Lactosa monohidrato  
Hipromelosa (E464)  
Glicolato almidón sódico  
Estearato de magnesio (E470b)  
Fosfato disódico anhidro (E339)  
Palmitato de ascorbilo (E304)  
Edetato disódico  
Fosfato sódico monobásico (E339)

#### Cubierta pelicular:

Ácido esteárico (E570b)  
Hipromelosa (E464)  
Celulosa microcristalina (E460)  
Dióxido de titanio (E171)  
Óxido de hierro amarillo dihidrato (E172)  
Óxido de hierro rojo dihidrato (E172)

Talco (E553b)

## **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

## **6.3 Periodo de validez**

24 meses.

## **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Conservar por debajo de 25 °C.

## **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Blisters de aluminio con fondo de PVC/ACLAR/papel que contienen 14 comprimidos.

Cajas de cartón que contienen 14, 28, 56 ó 84 comprimidos.

Frascos de polietileno de alta densidad (PEAD) que contienen 28 comprimidos

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## **6.6 Precauciones especiales de eliminación**

Ninguna especial.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Pfizer Limited  
Sandwich  
Kent CT13 9NJ  
Reino Unido

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

10 Agosto de 2006

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento: <http://www.ema.europa.eu/>.

**ANEXO II**

- A. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE FABRICACIÓN  
RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE  
COMERCIALIZACIÓN**

Medicamento con autorización anulada

## **A. TITULARES DE LAS AUTORIZACIONES DE FABRICACIÓN RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

Nombre y dirección de los fabricantes responsables de la liberación de los lotes

Pfizer Service Company  
Hoge Wei 10  
B-1930  
Zaventem  
Belgica

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

## **B. CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE LA COMERCIALIZACIÓN**

### **• CONDICIONES O RESTRICCIONES DE DISPENSACIÓN Y USO IMPUESTAS AL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (Véase anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2)

### **• CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

El TAC (titular de la autorización de comercialización) establecerá un programa de vigilancia para recopilar información sobre: los datos demográficos de los pacientes a los que se ha prescrito Thelin, todas las reacciones adversas y los motivos para la interrupción del tratamiento con Thelin. Los detalles de dicho programa de vigilancia deberán ser acordados con las autoridades nacionales competentes de cada Estado Miembro y deberán implantarse antes de la comercialización del producto.

El TAC deberá acordar los detalles de un sistema de distribución controlada con las autoridades nacionales competentes e implementar dicho programa a nivel nacional para garantizar que, antes de prescribirlo, todos los médicos que tienen intención de prescribir Thelin disponen de un pack informativo para el médico que consta de lo siguiente:

- Información sobre el producto
- Información dirigida al médico sobre Thelin
- Ficha informativa del paciente
- Ficha informativa de la pareja del paciente

La información sobre Thelin dirigida al médico deberá incluir los siguientes elementos esenciales:

- Que Thelin es teratogéno
  - Uso de un método anticonceptivo eficaz en mujeres en edad fértil
  - Posible interacción con anticonceptivos orales y riesgo aumentado de tromboembolismo
  - Necesidad de informar a los pacientes de sexo femenino sobre la teratogenicidad, las medidas anticonceptivas, la necesidad de pruebas de embarazo si resulta necesario y qué hacer si se quedan embarazadas
  - Derivar a las pacientes que se quedan embarazadas a un médico especialista o a un experto en teratología y su diagnóstico para evaluación y consejo
- Que Thelin es hepatotóxico
  - Necesidad de pruebas de función hepática antes y durante el tratamiento
  - Contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática pre-existente (Child-Pugh Clase A-C).

- Contraindicado en pacientes con elevación de la bilirrubina directa  $> 2 \times$  LSN antes de iniciar el tratamiento
- Necesidad de realizar una cuidadosa monitorización si los valores de enzimas hepáticas son  $> 3 \times$  límite superior de normalidad (LSN):
  - $> 3 \text{ y } \leq 5 \times$  LSN: Confirmar mediante otra prueba de función hepática; si se confirma, debe decidirse de forma individual si continuar o interrumpir la administración de Thelin. Continuar vigilando el nivel de aminotransferasas al menos cada 2 semanas. Si los niveles de aminotransferasas vuelven a los niveles previos al tratamiento considerar el reinicio siguiendo el esquema posológico inicial.
  - $> 5 \text{ y } \leq 8 \times$  LSN: Confirmar mediante otra prueba de función hepática. Si se confirma, interrumpir el tratamiento y vigilar los niveles de aminotransferasas al menos cada 2 semanas hasta que se normalicen. Si los niveles de aminotransferasas vuelven a los niveles previos al tratamiento, se puede considerar reiniciar el tratamiento de Thelin.
  - $> 8 \times$  LSN: el tratamiento debe interrumpirse y no se valorará reiniciar el tratamiento con Thelin.
- Que el tratamiento con Thelin a menudo provoca una disminución de la hemoglobina y de los parámetros relacionados con los glóbulos rojos
  - Necesidad de realizar un hemograma completo antes de utilizar este medicamento y realizar un seguimiento a los intervalos de tiempo que sean clínicamente aconsejables
- Efectos de Thelin sobre las hemorragias
  - Interacción con la warfarina y la vitamina K que conduce a un aumento del INR
  - Necesidad de disminuir la dosis establecida de antagonistas de la vitamina K tras comenzar el tratamiento con sitaxentan
  - Iniciar el tratamiento con antagonistas de la vitamina K a dosis bajas si ya se encuentra en tratamiento con sitaxentan sódico
  - Necesidad de monitorización periódica del INR
  - Hay que tener en cuenta la posibilidad de hemorragias y hacer los análisis pertinentes
  - Mayor riesgo de epistaxis y de hemorragia gingival
- Que existe una interacción con la ciclosporina A que puede producir un aumento de la concentración de Thelin en sangre y por tanto, puede aumentar el riesgo de reacciones adversas.
- Que la base de datos de seguridad de Thelin es limitada y que se anima a los médicos a incluir pacientes en un programa de vigilancia para aumentar el conocimiento acerca de la incidencia de importantes reacciones adversas medicamentosas (RAMs). El programa de vigilancia deberá solicitar a los médicos que comuniquen de inmediato las RAMs graves y algunas RAMs en particular de las que se enumeran a continuación, así como otras RAMs no graves trimestralmente.

La información recopilada deberá incluir:

- Datos anónimos del paciente – edad, sexo y etiología de la HAP
- Medicaciones concomitantes
- Motivo para la interrupción del tratamiento
- Reacciones adversas medicamentosas (RAMs)
- Todas las RAMs graves
- Aumento de las enzimas hepáticas por encima de  $3 \times$  LSN
- Elevación de la bilirrubina directa  $> 2 \times$  LSN
- Anemia
- Hemorragia
- Embarazo y desenlace
- Edema pulmonar (asociado a enfermedad veno-oclusiva)
- Interacciones sospechosas

- RAM inesperadas de acuerdo con la ficha técnica o resumen de las características del producto

La ficha informativa del paciente debe incluir los siguientes datos

- Que Thelin es teratógeno
- Necesidad de asegurarse de que las mujeres en edad fértil utilicen métodos anticonceptivos eficaces y de que las pacientes informen a sus médicos de cualquier posibilidad de embarazo antes de tramitar una nueva prescripción
- La necesidad de que las pacientes de sexo femenino se pongan de inmediato en contacto con el médico que las trata si sospechan que se han podido quedar embarazadas.
- Que Thelin es hepatotóxico y que deberán acudir periódicamente para la realización de análisis de sangre
- La necesidad de comunicar al médico cualquier acontecimiento adverso
- La necesidad de informar a su médico de que están tomando Thelin

La ficha informativa de la pareja del paciente debe incluir los siguientes datos

- Que Thelin es teratógeno y que las mujeres en edad fértil deben usar un método anticonceptivo eficaz

## **OTRAS CONDICIONES**

### Sistema de Farmacovigilancia

El titular de la autorización de comercialización (TAC) debe asegurar que el sistema de farmacovigilancia, tal y como se describe en la versión 2.0 incluida en el módulo 1.8.1 de la Solicitud de Autorización de Comercialización, esté instaurado y en funcionamiento antes de que el medicamento se comercialice y durante el tiempo que permanezca en el mercado.

### Plan de Gestión de Riesgos

El TAC se compromete a realizar los estudios y las actividades adicionales de farmacovigilancia detalladas en el Plan de Farmacovigilancia, de acuerdo con la versión 5 del Plan de Gestión de Riesgos (PGR) incluido en el Módulo 1.8.2 de la Solicitud de Autorización de Comercialización, y cualquier actualización posterior del PGR acordada por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP).

De acuerdo con la Directriz del CHMP sobre Sistemas de Gestión de Riesgos para medicamentos de uso humano, el PGR actualizado se debe presentar junto con el siguiente Informe Periódico de Seguridad (IPS).

Además, se debe presentar un PGR actualizado:

- Cuando se reciba nueva información que puede afectar las especificaciones de seguridad vigentes, al Plan de Farmacovigilancia o actividades de minimización de riesgos.
- Dentro de los 60 días posteriores a la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos)
- A petición de la Agencia Europea del Medicamento

**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

Medicamento con autorización anulada

**A. ETIQUETADO**

Medicamento con autorización anulada

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR Y EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO**

**CARTONAJE QUE CONTIENE LOS BLÍSTERS**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Thelin 100 mg, comprimidos recubiertos con película  
Sitaxentan sódico

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido contiene 100 mg de sitaxentan sódico.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Contiene lactosa monohidrato. Para mayor información consultar el prospecto

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

14 comprimidos recubiertos con película en blisters  
28 comprimidos recubiertos con película en blisters  
56 comprimidos recubiertos con película en blisters  
84 comprimidos recubiertos con película en blisters

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía oral  
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD: {MM/AAAA}

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar por debajo de 25 °C.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Pfizer Limited  
Sandwich  
Kent CT13 9NJ  
Reino Unido

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/06/353/001 (14 comprimidos con cubierta pelicular en blísters)  
EU/1/06/353/002 (28 comprimidos con cubierta pelicular en blísters)  
EU/1/06/353/003 (56 comprimidos con cubierta pelicular en blísters)  
EU/1/06/353/004 (84 comprimidos con cubierta pelicular en blísters)

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote: {número}

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

sitaxentan

Para que se escriba en braille durante la fabricación.

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS**

**PVC/ACLAR/ blisters sellados con papel aluminio**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Thelin 100 mg, comprimidos recubiertos con película  
Sitaxentan sódico

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Pfizer Limited

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD: {MM/AAAA}

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote: {número}

**5. OTROS**

Medicamento con autorización anulada

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR Y EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO**

**Etiqueta de frasco (Fix-a-Form)**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Thelin 100 mg, comprimidos recubiertos con película  
Sitaxentan sódico

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido contiene 100 mg de sitaxentan sódico.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Contiene lactosa monohidrato.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

28 comprimidos recubiertos con película

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía oral  
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD:

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar por debajo de 25 °C.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Pfizer Limited  
Sandwich  
Kent CT13 9NJ  
Reino Unido

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/06/353/005

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote:

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

sitaxentan

Para que se escriba en braille durante la fabricación.

**B. PROSPECTO**

Medicamento con autorización anulada

## PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

### **Thelin100 mg, comprimidos recubiertos con película** sitaxentan sódico

#### **Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

#### **Contenido del prospecto:**

1. Qué es Thelin y para qué se utiliza
2. Antes de tomar Thelin
3. Cómo tomar Thelin
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Thelin
6. Información adicional

### **1. QUÉ ES THELIN Y PARA QUÉ SE UTILIZA**

Thelin se utiliza para ayudar a disminuir la presión en los vasos sanguíneos cuando ésta aumenta en la hipertensión arterial pulmonar (HAP). La hipertensión arterial pulmonar es el término utilizado cuando el corazón tiene problemas para bombear la sangre hacia los pulmones. Thelin disminuye la presión arterial al dilatar estos vasos para que el corazón pueda bombear la sangre con más eficacia. Esto le facilitará la realización de más actividades.

### **2. ANTES DE TOMAR THELIN**

#### **No tome Thelin:**

- Si usted es **alérgico** (hipersensible) a sitaxentan sódico o a cualquiera de los demás componentes de estos comprimidos;
- Si usted padece o ha padecido de un **problema de hígado grave**;
- Si usted tiene **niveles elevados de algunas enzimas hepáticas** (se detecta mediante un análisis de sangre);
- Si usted toma **ciclosporina A** (se utiliza para tratar la psoriasis y artritis reumatoide y para impedir el rechazo de un trasplante de hígado o riñón);
- Si usted está **dando el pecho a un bebé** (leer sección “Embarazo y lactancia” más adelante);
- Si usted es **un niño o adolescente** menor de 18 años.

#### **Tenga especial cuidado con Thelin:**

- Si usted puede quedar **embarazada** o está embarazada (lea la sección “Embarazo y lactancia” más adelante);
- Si usted **desarrolla problemas de hígado** o síntomas que podrían estar relacionados con el hígado (ver “Prueba de detección de problemas de hígado” más adelante);
- Si usted **toma o empieza a tomar anticoagulantes** (como warfarina, acenocumarol, fenprocumona o fluidionona) para prevenir coágulos de sangre. Es posible que su médico tenga que ajustar la dosis de estos medicamentos.
- Si usted está **tomando una estatina** (por ejemplo pravastatina o simvastatina)
- Si usted está tomando una **dosis alta de nifedipino**.

**Si le ocurre cualquiera de estas situaciones, informe a su médico antes de empezar a tomar Thelin.**

Los siguientes dos análisis de sangre se llevarán a cabo antes de que usted tome Thelin por primera vez y a intervalos durante el tratamiento.

#### **Prueba de detección de problemas de hígado**

Thelin puede afectar su hígado. Su médico realizará dos análisis de sangre para comprobar el correcto funcionamiento de su hígado, antes y durante el tratamiento con sitaxentan sódico. Es importante que se someta a estos análisis todos los meses durante el tratamiento, aunque no tenga ningún síntoma.

Si observa cualquiera de estos signos:

- malestar (náusea)
- estar enfermo (vómitos)
- pérdida de apetito
- fiebre
- cansancio anormal
- dolor de estómago (dolor abdominal)
- color amarillo en la piel y los ojos (ictericia)

**Consulte con su médico inmediatamente.** Estos signos pueden indicar que su hígado no está funcionando correctamente.

#### **Prueba de detección de anemia**

Este análisis de sangre se realizará antes del tratamiento, al mes y a los tres meses después de que empiece a tomar los comprimidos de Thelin. A partir de ese momento, se realizará la prueba cada tres meses para detectar la existencia de anemia (cantidad reducida de glóbulos rojos).

Por su propia seguridad, es sumamente importante que se someta regularmente a los análisis de sangre.

#### **Uso de otros medicamentos**

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta, las plantas medicinales y medicamentos a base de plantas medicinales y las vitaminas.

Estos medicamentos pueden interferir con el efecto de Thelin.

No tome Thelin si usted está tomando Ciclosporina A.

Thelin debe utilizarse con precaución si usted está tomando o empezando a tomar antagonistas de la Vitamina K (como warfarina, acenocumarol, fenprocumona o fluindiona).

#### **Conducción y uso de máquinas**

No conduzca ni maneje herramientas o máquinas si se siente mareado.

#### **Embarazo y lactancia**

Si usted puede quedar embarazada, debe utilizar un método anticonceptivo eficaz mientras tome Thelin. Su médico le informará sobre los métodos anticonceptivos adecuados y podría recomendarle que se haga tests de embarazo mensuales mientras toma Thelin.

Si se le retrasa la menstruación o cree que pueda estar embarazada, póngase en contacto con su médico enseguida. Es posible que le indique que deje de tomar Thelin. **Informe inmediatamente a su médico si tiene la intención de quedar embarazada en un futuro próximo.**

**No dé el pecho si está tomando este medicamento;** no se sabe si pasa a la leche materna.

### **Información importante sobre algunos de los componentes de Thelin**

Este medicamento contiene lactosa. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

### **3. CÓMO TOMAR THELIN**

#### **La dosis habitual es un comprimido de 100 mg, una vez al día.**

Siga exactamente las instrucciones de administración de Thelin indicadas por su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas.

- **Procure tomar el comprimido a la misma hora todos los días**; esto le ayudará a acordarse. Trague el comprimido entero con agua. No importa si lo toma con o sin comida.

**No tome más de un comprimido al día.** Puede que necesite tomar Thelin durante uno o dos meses antes de notar algún efecto.

#### **Si toma más Thelin del que debiera**

Si se da cuenta que ha tomado más comprimidos de Thelin de lo que ha recomendado su médico (o si otra persona ha tomado algunos de sus comprimidos de Thelin), póngase en contacto con su médico inmediatamente. Si no puede comunicarse con su médico, acuda al hospital más cercano y lleve el envase con usted.

#### **Si olvidó tomar Thelin**

Si olvidó tomar una dosis, tómela tan pronto como se acuerde, pero **no tome dos comprimidos en un día.**

#### **Si interrumpe el tratamiento con Thelin**

Hable con su médico antes de dejar el tratamiento.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, pregunte a su médico o farmacéutico.

### **4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS**

Al igual que todos los medicamentos, Thelin puede tener efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

**Efectos adversos muy frecuentes** (afectarán probablemente a más de 1 de 10 pacientes):

- cefalea

**Efectos adversos frecuentes** (afectarán probablemente a más de 1 de cada 100 pacientes):

- hinchazón de los brazos y piernas
- insomnio
- nariz taponada y hemorragias nasales
- sangrado de las encías
- malestar y/o estar enfermo, estreñimiento, dolor de estómago, indigestión y diarrea
- sofocos
- calambres musculares
- mareo
- cansancio
- su sangre puede tardar mas tiempo en coagular
- color amarillento de la piel u ojos (ictericia) y náuseas persistentes y/o vómitos que pueden indicar cambios en la función hepática

**Efectos adversos raros** (afectarán probablemente a menos de 1 de cada 1000 pacientes):

- daños en el hígado
- erupción
- anemia (bajo número de glóbulos rojos)

Para información más detallada sobre los problemas hepáticos, ver “Prueba de detección de problemas hepáticos” en la sección 2.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

## 5. CONSERVACIÓN DE THELIN

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

No utilice Thelin después de la fecha de caducidad que aparece en el blíster, frasco o caja de cartón después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No conservar a una temperatura superior a 25 °C.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

## 6. INFORMACIÓN ADICIONAL

### Composición de Thelin

- El **principio activo** es sitaxentan sódico.  
Los demás componentes son:
- El núcleo **del comprimido** contiene celulosa microcristalina (E460), lactosa monohidrato, hipromelosa (E464), glicolato almidón sódico, estearato de magnesio (E470b), fosfato disódico anhidro (E339), palmitato de ascorbilo (E304), edetato disódico y fosfato sódico monobásico (E339).
- La **cubierta pelicular** contiene ácido esteárico (E570b), hipromelosa (E464), celulosa microcristalina (E460), dióxido de titanio (E171), óxido de hierro amarillo en forma deshidratada (E172), óxido de hierro rojo en forma deshidratada (E172) y talco (E553b).

### Aspecto del producto y contenido del envase

Los comprimidos recubiertos con película de 100 mg de Thelin son de color amarillo anaranjado, tienen forma de cápsula y están marcados con T-100 en un lado.

Thelin viene en blísters de 14, 28, 56 y 84 comprimidos y en frascos de 28 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

#### Titular de la autorización de comercialización:

Pfizer Limited  
Sandwich  
Kent CT13 9NJ  
Reino Unido

**Responsable de la fabricación:**

Pfizer Service Company  
Hoge Wei 10  
B-1930  
Zaventem  
Belgica

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

**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)10 406 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 6785800

**Polska**

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

**España**

Pfizer S.A.  
Tel: +34 91 490 99 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  
  
Tel: 1800 633 363 (toll free)  
+44 (0)1304 616161

**Slovenija**

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

**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

Este prospecto fue aprobado en

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento: <http://www.ema.europa.eu/>. También presenta enlaces con otras páginas web sobre enfermedades raras y medicamentos huérfanos.

Medicamento con autorización anulada