

Ce médicament n'est plus autorisé

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

THELIN 100 mg, comprimés enrobés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé enrobé contient 100 mg de sodium sitaxentan.

Excipients:

Contient également 166,3 mg de lactose monohydrate.

Pour la liste complète tous les excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé enrobé

Comprimés enrobés jaunes à orange en forme de gélule, marqués en creux « T-100 » d'un côté.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) dans le but d'améliorer la capacité à l'exercice chez les patients en classe fonctionnelle III (classification l'OMS).

L'efficacité du traitement a été démontrée dans

. l'hypertension artérielle pulmonaire primitive

. l'hypertension artérielle pulmonaire associée à une connectivite.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement sera initié et surveillé uniquement par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'hypertension artérielle pulmonaire.

Thelin doit être administré par voie orale à la dose de 100 mg une fois par jour. Il peut être pris avec ou sans aliments et à tout moment de la journée.

En cas de détérioration clinique malgré un traitement par Thelin pendant au moins 12 semaines, d'autres traitements devront être envisagés. Néanmoins, certains patients n'ayant montré aucune réponse après 12 semaines de traitement par Thelin ont réagi favorablement à la 24^{ème} semaine; par conséquent, dans certains cas un traitement de 12 semaines supplémentaires peut être envisagé.

L'augmentation des doses n'apporte pas de bénéfice au regard des effets secondaires attendus, notamment en terme d'hépatotoxicité (voir section 4.4).

Interruption de traitement

L'arrêt brutal du traitement par le sitaxentan sodique est peu documenté. Il n'a pas été observé d'événement évocateur d'un effet rebond.

Insuffisance hépatique :

Il n'a pas été mené d'étude chez des patients présentant une insuffisance hépatique. Thelin est contre-indiqué chez les patients présentant une augmentation des transaminases hépatiques avant la mise en route du traitement [$> 3 \times$ la limite supérieure de la normale (LSN)] ou une augmentation de la

bilirubine conjuguée > 2 fois la valeur limite supérieure de la normale (LSN) avant la mise en route du traitement (voir section 4.3).

Insuffisance rénale :

Aucun ajustement de dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale.

Enfant et l'adolescent (< 18 ans).

En l'absence de donnée d'efficacité et de sécurité, ce médicament n'est pas recommandé chez l'enfant de moins de 18 ans.

Sujets âgés :

Aucun ajustement de dose n'est nécessaire chez les patients de plus de 65 ans.

Patients prenant d'autres médicaments :

L'efficacité et la sécurité de Thelin lors de son administration concomitante avec d'autres médicaments utilisés dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (ex : époprosténol, sildénafil, iloprost,) n'ont pas été étudiées dans le cadre d'essais cliniques contrôlés. Par conséquent, la prudence est recommandée en cas d'administrations concomitantes.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients.

Insuffisance hépatique légère à sévère (classification de Child-Pugh A-C)

Augmentation des transaminases avant la mise en route du traitement [aspartate aminotransférase (ASAT) et/ou alanine aminotransférase (ASAT) > 3 x LSN].

Augmentation de la bilirubine conjuguée > 2 x LSN avant la mise en route du traitement.

Traitement concomitant par la cyclosporine A (voir rubrique 4.5).

Allaitement (voir rubrique 4.6)

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

L'efficacité du Thelin administré en monothérapie n'a pas été établie chez des patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire en classe fonctionnelle IV (classification NYHA/OMS). En cas de détérioration de l'état clinique, le relais par un traitement recommandé en traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire au stade sévère (ex : époprostenol) devra être envisagé (voir section 4.2).

Fonction hépatique :

Des altérations de la fonction hépatique peuvent être associées à l'existence d'une hypertension artérielle pulmonaire. La classe pharmacologique des antagonistes des récepteurs de l'endothéline, est associée à la survenue d'altérations de la fonction hépatique.

L'augmentation des transaminases ALAT et/ou ASAT associée à la mise en route d'un traitement par Thelin peut apparaître aussi bien à la phase précoce ou plus tardive après initiation du traitement, elle progresse ensuite lentement, et, généralement, est décrite comme asymptomatique. Durant les essais cliniques, les anomalies ont été réversibles dans la majorité des cas et lorsque les modalités de surveillance et d'interruption de traitement étaient respectées. L'augmentation des transaminases hépatiques peut régresser spontanément lors de la poursuite du traitement.

Le mécanisme de la toxicité hépatique n'est pas entièrement documenté, il peut varier d'un antagoniste de récepteurs de l'endothéline à l'autre. Une attention particulière doit être portée lors de

l'initiation du traitement par sitaxentan chez les patients ayant dû interrompre un traitement antérieur par d'autres antagonistes de récepteurs de l'endothéline en raison d'anomalies des enzymes hépatiques (voir rubrique 4.8).

Les transaminases hépatiques ALAT et/ou ASAT sériques sont des marqueurs de la toxicité hépatique potentielle du Thelin et devront être mesurées avant l'initiation du traitement puis régulièrement tous les mois. L'initiation de Thelin est contre-indiquée chez les patients présentant une élévation des transaminases supérieure à 3 fois la limite supérieure de la valeur normale (LSN) avant la mise en route du traitement, ou une élévation de la bilirubine conjuguée supérieure à 2 fois la LSN (voir rubrique 4.3).

Recommandations en cas d'élévation des taux sériques d'ALAT et/ou d'ASAT après initiation du traitement :

Les modalités de surveillance et de modifications éventuelles du traitement sont fonction du niveau d'augmentation des transaminases hépatiques :

- > 3 et $\leq 5 \times$ LSN Confirmez par un nouveau bilan hépatique. Si l'augmentation des transaminases est confirmée, la décision d'arrêter ou de poursuivre le traitement par Thelin doit être envisagée en fonction du cas clinique. Poursuivre la surveillance par une mesure des taux sériques au moins une fois toutes les 2 semaines. Si les taux de transaminases reviennent à leur valeur de base, il peut être envisagé de reprendre le traitement selon les modalités du schéma de traitement initial.
- > 5 et $\leq 8 \times$ LSN Confirmez par un nouveau bilan hépatique. Si l'augmentation est confirmée, arrêtez le traitement et surveillez les taux de transaminases au moins toutes les 2 semaines jusqu'à leur normalisation. Si les taux sériques des transaminases reviennent à leur valeur de base avant initiation du traitement, la réintroduction du traitement pourra être envisagée selon les modalités décrites ci-dessous.
- > $8 \times$ LSN Le traitement doit être interrompu et il ne doit pas être envisagé de réintroduction de Thelin.

Si l'élévation des taux de transaminases hépatiques est symptomatique (tels que nausée, vomissements, anorexie, fièvre, douleurs abdominales, ictère ou léthargie ou fatigue inhabituelle) ou est associée à une élévation de la bilirubine totale $> 2 \times$ LSN, le traitement devra être interrompu et l'administration de Thelin ne doit pas être reprise.

Réintroduction de Thelin :

La réintroduction de Thelin ne sera envisagée que si les avantages potentiels du traitement dépassent les risques encourus et ceci lorsque les valeurs des taux sériques de transaminases hépatiques sont revenus à leur valeur de base. L'avis d'un hépatologue est recommandé. Lors de la ré-introduction du traitement, il conviendra de se conformer aux recommandations détaillées à la rubrique 4.2. Les taux sériques de transaminases seront contrôlés dans les 3 jours qui suivent la réintroduction, puis 2 semaines plus tard et ensuite le rythme des contrôles sera adapté selon les recommandations mentionnées ci dessus.

Insuffisance hépatique préexistante :

Aucune étude n'a été réalisée chez les patients présentant une insuffisance hépatique préexistante. Thelin est contre-indiqué chez les patients présentant une élévation des transaminases hépatiques avant le début du traitement ($> 3 \times$ LSN) ou une élévation de la bilirubine conjuguée ($> 2 \times$ LSN) avant l'initiation du traitement. (Voir rubrique 4.3).

Hémorragie

Thelin expose les sujets traités à un risque accru d'hémorragie, principalement sous la forme d'épistaxis et d'hémorragie gingivale.

Antagonistes de la vitamine K

Thelin favorise l'augmentation des concentrations plasmatiques des antagonistes de la vitamine K (tels que warfarine, acénocoumarol et fenprocoumon) (voir rubrique 4.5).

Médicaments inhibiteurs des transporteurs des anions organiques (OATP)

Les conséquences de l'interaction avec les inhibiteurs des transporteurs des anions organiques (OATP) puissants (tels que certaines statines, inhibiteurs de la protéinase, antituberculeux) reste non évaluée. Si l'administration concomitante des traitements ne peut être évitée, les patients devront être étroitement surveillés afin de parer à la survenue d'effets indésirables dont le risque est majoré du fait de l'augmentation attendue des concentrations plasmatique en sitaxentan (voir rubrique 4.5).

Agents contraceptifs oraux

Thelin augmente l'exposition systémique aux œstrogènes administrés en contraceptifs par voie orale (voir rubrique 4.5). Par conséquent, et notamment en cas de consommation tabagique, le risque thromboembolique est augmenté. Compte tenu de la majoration théorique du risque thromboembolique, le traitement par antagonistes de la vitamine K conventionnellement utilisé dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire doit être envisagé.

Grossesse

En raison du risque potentiel de tératogénicité, Thelin ne devra pas être initié chez les femmes en âge de procréer sans méthode de contraception fiable. Si nécessaire, un test de grossesse devra être effectué (voir section 4.6).

Maladie veino-occlusive pulmonaire

Il n'existe pas de données relatives à l'administration de Thelin chez des patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire associée à une maladie veino-occlusive pulmonaire. Néanmoins, des cas d'œdème pulmonaire mettant en jeu le pronostic vital du patient ont été rapportés avec des vasodilatateurs (principalement la prostacycline) utilisés dans ces situations. Par conséquent, la survenue de signes cliniques évocateurs d'un œdème pulmonaire aigu après administration de Thelin doit faire évoquer une maladie veino-occlusive pulmonaire sous-jacente.

Concentration en hémoglobine

Des cas de diminution, dose-dépendante, du taux d'hémoglobine associés à l'administration de Thelin ont été rapportés (voir rubrique 4.8). La plupart des cas ont été observés au cours des premières semaines de traitement et les valeurs des taux d'hémoglobine se sont stabilisées après 4 semaines de traitement. Il est recommandé de contrôler le taux d'hémoglobine avant l'initiation du traitement, après 1 et 3 mois, puis tous les 3 mois. En cas de diminution significative des taux d'hémoglobine, les investigations adaptées devront être conduites afin de déterminer la cause et la conduite thérapeutique à envisager.

Excipients

Les comprimés de Thelin contiennent du lactose monohydrate. Les patients atteints de problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, de carence en lactase de Lapp ou de malabsorption de glucose-galactose ne doivent pas utiliser ce médicament.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Le sodium sitaxentan est métabolisé dans le foie par les isoenzymes CYP2C9 et CYP3A4/5 du cytochrome P450. Le sodium sitaxentan exerce un effet inhibiteur sur le CYP2C9 et, dans une moindre mesure, sur les CYP2C19, CYP3A4/5 et CYP2C8. Une augmentation des concentrations plasmatiques des médicaments métabolisés par le CYP2C9 est attendue en cas d'administration concomitante avec le sitaxentan sodique. Le risque d'interactions cliniquement significatives est peu

probable avec les médicaments métabolisés par le CYP2C19 ou le CYP3A4/5. Il n'a pas été retrouvé d'effet du sodium sitaxentan sur le transporteur de la p-glycoprotéine mais il est présumé qu'il soit un substrat des protéines de transport d'OATP.

Effets d'autres médicaments sur Thelin:

Les inhibiteurs des transporteurs des anions organiques (OATP) : l'administration simultanée de Thelin avec la cyclosporine A, un inhibiteur puissant d'OATP, a entraîné une augmentation de la C_{min} d'un facteur 6, et une augmentation de 67% de l'ASC du sitaxentan. En conséquence, l'utilisation de Thelin chez les patients recevant de la cyclosporine A est contre indiquée (voir rubrique 4.3) il n'a pas été mis en évidence de modification de la clairance de la cyclosporine A.

L'intensité de l'interaction avec d'autres inhibiteurs des OATP (certains inhibiteurs de l'HMGCoA reductase tels que l'atorvastatine, les inhibiteurs des protéases tels que le ritonavir, les antituberculeux bactériostatiques tels que la rifamycine) n'a pas été étudiée mais une augmentation des taux de sitaxentan plasmatiques est attendue. Sa signification clinique reste inconnue. Une surveillance étroite est préconisée chez ces patients lorsque ce type d'association est indiqué. De plus, les études cliniques d'interaction avec le nelfinavir, un inhibiteur modéré des OATP, et la pravastatine, un inhibiteur ayant une faible affinité avec les OATP, n'ont pas montré de modifications cliniquement significatives des taux de sitaxentan plasmatiques.

Fluconazole (inhibiteur du CYP2C19, du CYP2C9 et du CYP3A4/5): l'administration concomitante de Thelin et de fluconazole n'a pas d'effet sur la clairance du sodium sitaxentan.

Kétoconazole (substrat et inhibiteur du CYP3A4/5): l'administration concomitante avec Thelin n'a pas entraîné de modification cliniquement significative de la clairance du sodium sitaxentan ou du kétoconazole

Nelfinavir (substrat du CYP3A4/5, du CYP2C19): l'administration concomitante avec Thelin n'a pas provoqué de modification cliniquement significative de la clairance du sodium sitaxentan ou du Nelfinavir. La clairance du nelfinavir n'était pas modifiée de façon cliniquement significative chez un sujet identifié comme métaboliseur lent du CYP2C19.

Effets de Thelin sur d'autres médicaments :

Warfarine (antagoniste de la vitamine K, substrat du CYP2C9) : lors de l'administration simultanée de sodium sitaxentan, il a été retrouvé une augmentation de 2.4 fois l'exposition systémique à la S-warfarine. Lors de l'administration de sitaxentan chez les sujets traités par warfarine, l'effet anticoagulant thérapeutique (mesuré par l'International Normalised Ratio (INR)) est atteint avec des doses plus faibles de l'anticoagulant. De même, une augmentation de l'effet anticoagulant des analogues de la warfarine, tels que acénocoumarol, fenprocoumon et fluindione, est attendu. Aussi, chez les patients en cours de traitement par sodium sitaxentan, il est recommandé d'initier le traitement par anti-vitamine K à la dose la plus faible possible. Chez les patients en cours de traitement par les antagonistes de la vitamine K, il est recommandé de diminuer le traitement anti-vitamine K lors de l'initiation du sodium sitaxentan. Dans tous les cas, l'indice INR devra être régulièrement surveillé. L'ajustement de la dose requise de l'anti-vitamine K devra être réalisé par paliers très progressifs. Une surveillance inadaptée de l'INR peut exposer le patient à un risque d'augmentation incontrôlée de l'exposition à l'antivitamine K à l'origine d'un risque hémorragique avec pronostic vital engagé.

Contraceptifs oraux (substrat du CYP3A4/5) : lors de l'administration simultanée de Thelin et d'Ortho-Novum 1/35 (1 mg de noréthindrone/0,035 mg d'éthinylestradiol) des augmentations de l'exposition systémique à l'éthinylestradiol (substrat du CYP3A4/5) et à la noréthindrone (CYP3A4/5) de respectivement 59 % et 47% ont été retrouvées. Néanmoins, il n'a pas été mis en évidence de modification de l'activité anti-ovulatoire du contraceptif oral évaluée par les mesures des

concentrations plasmatiques d'hormone folliculostimulante (FSH), d'hormone lutéinisante (LH) et de progestérone (voir rubrique 4.4).

Sildénafil (substrat du CYP3A4) : lors de l'administration concomitante d'une dose unique de 100 mg de sildénafil et de Thelin, une augmentation de la C_{max} et de l' ASC_{∞} de sildénafil de respectivement 18 % et 28 % ont été retrouvées. Il n'a pas été mis en évidence de modification de la C_{max} ou de l' ASC du métabolite actif (n-desméthylsildénafil). Ces modifications observées des concentrations plasmatiques de sildénafil n'ont pas été considérées comme cliniquement significatives. L'interaction avec le sildénafil peut avoir un retentissement plus sévère si l'effet vasodilatateur atteint un seuil délétère. Les résultats de l'étude suggèrent qu'il n'y a pas lieu d'ajuster la dose de sildénafil lors de l'administration concomitante de sodium sitaxentan.

Nifédipine (substrat du CYP3A4/5) : il n'a pas été retrouvé de variation cliniquement significative de la clairance de la nifédipine lors d'une administration simultanée de Thelin. Ces données ne se réfèrent qu'à l'utilisation de nifédipine à faibles doses. Le risque d'augmentation de l'exposition systémique en cas d'administration de doses plus élevées de nifédipine ne peut être exclue.

Oméprazole (substrat du CYP2C19) : lors de l'administration simultanée de Thelin et d'oméprazole il a été observé une augmentation de 30% de la surface sous la courbe des concentrations plasmatiques (AUC_{0-24}) d'oméprazole ; la concentration maximale (C_{max}) est restée inchangée. Les variations de la surface sous la courbe n'ont pas été considérées cliniquement significatives.

Digoxine (substrat de la p-glycoprotéine) : lors de l'administration concomitante de Thelin il n'a pas été mis en évidence de modification de la pharmacocinétique de la digoxine, ce qui suggère l'absence d'effet sur le transporteur de la p-glycoprotéine.

Aucune étude clinique d'interaction n'a été réalisée avec un substrat du CYP2C8. Par conséquent, le risque d'interaction avec les médicaments de ce type ne peut donc pas être exclu.

4.6 Grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe aucune donnée clinique humaine concernant la prise de sodium sitaxentan au cours de la grossesse. Un effet tératogène a été retrouvé chez le rat (voir section 5.3). Les effets potentiels chez l'homme sont inconnus. Le Thelin ne doit pas être utilisé en cours de grossesse sauf en cas de nécessité absolue, si aucune alternative thérapeutique n'est disponible.

Allaitement

Le sodium sitaxentan a été retrouvé dans le plasma de rats allaités par des rats femelles traitées au sodium sitaxentan, indiquant le passage du sitaxentan dans le lait maternel. Le passage dans le lait humain n'est pas connu. Les femmes traitées par Thelin ne doivent pas allaiter.

Femmes en âge de procréer

Le traitement ne devra pas être initié chez les femmes en âge de procréer sans méthode de contraception fiable en raison du risque potentiel de tératogénicité. Si nécessaire, un test de grossesse devra être effectué.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Un effet indésirable connu est la sensation vertigineuse qui risque d'influer sur l'aptitude à conduire ou à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Description générale

La sécurité de Thelin a été évaluée lors d'études cliniques chez plus de 1200 patients présentant une hypertension artérielle pulmonaire ainsi que par les données de pharmacovigilance rapportées depuis la mise sur le marché.

A la dose utilisée durant les essais comparatifs contre placebo menés chez des patients présentant une hypertension artérielle pulmonaire, les effets indésirables les plus fréquents rapportés comme au moins possiblement liés au traitement par Thelin étaient : céphalées chez 15 % des patients, œdème périphérique (9% des patients) et congestion nasale (9 % des patients).

Dans chaque groupe de même fréquence de survenue, les effets indésirables sont présentés par ordre de sévérité croissante. Les fréquences de survenue sont désignées comme : *très fréquent* ($\geq 1/10$), *fréquent* ($>100, <1/10$), *peu fréquent* ($>1/1\ 000, \leq 1/100$), *rare* ($>1/10\ 000, \leq 1/1\ 000$) et *très rare* ($\leq 1/10\ 000$).

Effets indésirables :

Classe de systèmes d'organes / Effets indésirables	Fréquence
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Diminution de l'hémoglobine (résultant rarement en une anémie), diminution de l'hématocrite	Peu fréquent
Affections du système nerveux	
Céphalées	Très fréquent
Insomnie, étourdissements	Fréquent
Affections vasculaires	
Saignement des gencives, rougeurs de la face (flush)	Fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Congestion nasale, épistaxis	Fréquent
Affections gastro-intestinales	
Nausée, constipation, douleur épigastrique, vomissements, dyspepsie et diarrhée	Fréquent
Affections hépatobiliaires	
Augmentation des transaminases hépatiques (ALAT et ASAT), augmentation de la bilirubine (associée à l'augmentation des ALAT et des ASAT hépatiques)	Fréquent
Hépatite symptomatique	Rare
Affections de la peau et du tissu sous-cutané :	
Rash cutané (de types variés)	Rare
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Crampes musculaires	Fréquent

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fatigue, œdème (le plus fréquemment périphérique) Fréquent

Investigations

Augmentation de l'INR (lors de l'administration concomitante d'anti-vitamine K), allongement du temps de prothrombine (lors de l'administration concomitante d'anti-vitamine K) Fréquent

Elévation des transaminases hépatiques (voir rubrique 4.4)

L'élévation des taux sériques des ALAT et/ou des ASAT est liée au sodium sitaxentan. Lors d'études de phases 2 et 3 menées avec le sitaxentan administré par voie orale chez des patients présentant une hypertension artérielle pulmonaire, une élévation des taux d'ALAT et/ou d'ASAT > 3 LSN a été observée chez 5 % des patients sous placebo (N=155) et 7 % des patients traités par 100 mg de Thelin (N=887). L'élévation du taux d'ALAT > 5 LSN était de 4 % (36/887) dans le groupe traité par sitaxentan 100 mg une fois/jour et de 0,6 % dans le groupe sous placebo (N=155).

La population des sujets traités par sitaxentan incluait également des patients (N=53) qui avaient arrêté un traitement antérieur par un autre antagoniste des récepteurs des endothélines en raison d'anomalies de la fonction hépatique. Ces sujets présentent un risque accru de développer une augmentation des ALAT et/ou des ASAT >3 x LSN (19 %, N= 10/53). La plus grande prudence est requise chez ces patients si un traitement par sitaxentan est initié.

Diminution de l'hémoglobine (voir section 4.4)

La diminution moyenne globale de la concentration en hémoglobine chez les patients traités par Thelin était de 0,5 g/dl (variation à la fin du traitement par rapport à la valeur de base). Lors d'études comparatives contre placebo, des diminutions significatives de l'hémoglobine (diminution de > 15 % par rapport à la valeur mesurée en début d'étude et un taux concentration inférieure à la valeur limite inférieure de la normale) ont été observées chez 7 % des patients traités par Thelin (N = 149) et 3 % des patients sous placebo (N = 155). Une diminution de la concentration en hémoglobine d'au moins 1 g/dl a été observée chez 60 % des patients traités au Thelin contre 32 % de patients sous placebo.

Expérience depuis la mise sur le marché

Les événements indésirables rapportés depuis la mise sur le marché sont similaires à ceux rapportés au cours des études cliniques. Des cas d'élévation simultanée des transaminases (ALAT et/ou ASAT) > 8 x LSN et de bilirubine conjuguée >2 x LSN ont été rapportés avec l'administration de sodium sitaxentan. La surveillance régulière des transaminases et de la bilirubine est requise compte tenu du risque d'évolution vers une insuffisance hépatique grave pouvant engager le pronostic vital.

4.9 Surdosage

Il n'existe aucune expérience spécifique relative à un surdosage en Thelin. En cas de surdosage, traitement symptomatique et surveillance sont préconisés.

Lors d'essais cliniques, conduits avec Thelin administré à la dose de 1 000 mg/jour par voie orale pendant 7 jours chez des sujets volontaires sains, les effets indésirables les plus courants rapportés à cette dose étaient céphalées, nausées et vomissements.

Au cours d'un essai mené en ouvert dans le traitement de l'hypertension, 10 patients ont reçu 480 mg deux fois par jour de Thelin (soit une dose environ 10 fois supérieure à la dose maximale journalière recommandée chez l'homme) pendant 2 semaines maximum. Céphalées (parfois sévères), œdème

périphérique et anémies étaient les effets secondaires les plus courants signalés chez ces patients, aucun d'entre eux n'étant jugé grave.

Lors d'une étude clinique dans l'hypertension artérielle pulmonaire, menée en ouvert, un cas d'insuffisance hépatique d'évolution fatale a été rapporté après administration chronique de sitaxentan à la dose de 600 mg/ jour administré en 2 prise par jour de 300 mg.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmaco-thérapeutique : autres antihypertenseurs, code ATC : C02KX03

Mode d'action

L'endothéline-1 (ET-1) est un peptide paracrine et autocrine vasculaire puissant des poumons également impliqué dans les phénomènes de fibrose, de prolifération cellulaire, d'hypertrophie cardiaque et de remodelage, et il exerce une activité pro-inflammatoire. Les concentrations d'ET-1 sont augmentées dans le plasma et les tissus pulmonaires des patients atteints d'une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP), ainsi que d'autres troubles cardiovasculaires et maladies des tissus conjonctifs, notamment sclérodermie, insuffisance cardiaque aiguë et chronique, ischémie myocardique, hypertension systémique et athérosclérose, suggérant le rôle pathogène de l'ET-1 dans ces maladies. Dans les cas d'HTAP et d'insuffisance cardiaque, en l'absence d'antagonisme des récepteurs de l'endothéline, les augmentations de concentration d'ET-1 sont étroitement liées à la sévérité et au pronostic de ces maladies. En outre, une HTAP est également caractérisée par une activité réduite du monoxyde d'azote.

L'ET-1 agit par le biais des récepteurs de l'endothéline A (ETA), présents sur les cellules musculaires lisses et les récepteurs de l'endothéline B (ETB), présents sur les cellules endothéliales. Les effets prédominants résultant de la liaison de l'ET-1 à l'ETA sont une vasoconstriction et un remodelage vasculaire, tandis que la liaison à l'ETB entraîne une diminution de l'activité de l'ET-1 et un effet vasodilatateur/antiprolifératif lié pour une part à la libération de monoxyde d'azote et de prostacycline.

Thelin est un antagoniste puissant (K_i 0, 43nM) et très sélectif de l'ETA (environ 6 500 fois plus sélectif pour l'ETA que pour l'ETB).

Efficacité

Deux essais multicentriques, randomisés, en double aveugle contre placebo ont été réalisés pour démontrer l'efficacité. L'essai STRIDE-1, qui incluait 178 patients, a comparé 2 doses de Thelin administrées par voie orale (100 mg une fois par jour et 300 mg une fois par jour) à un placebo pendant 12 semaines de traitement. L'essai STRIDE-2 mené sur 18 semaines chez un total de 246 patients répartis en 4 groupes : placebo une fois par jour, Thelin 50 mg une fois par jour, Thelin 100 mg une fois par jour et bosentan 2 prises par jour administrés en ouvert (cotation des critères d'efficacité effectuée en aveugle, utilisation du produit se conformant aux mentions en vigueur stipulées sur la notice incluse dans le conditionnement du médicament).

L'essai STRIDE-4 a inclus 98 patients randomisés dans un groupe recevant sitaxentan sodique 50 mg, sitaxentan sodique 100 mg ou placebo une fois par jour pendant 18 semaines. Les critères d'efficacité ont inclus l'évaluation de la capacité à l'exercice sub-maximal, la classe fonctionnelle selon l'OMS et le délai d'apparition d'une aggravation clinique dans toutes les études, ainsi que les paramètres hémodynamiques pour l'essai STRIDE-1.

Les patients présentaient une HTAP modérée à sévère (classe fonctionnelle II-IV de NYHA/OMS) résultant d'une hypertension artérielle pulmonaire idiopathique (aussi appelée hypertension

pulmonaire primitive), d'une maladie des tissus conjonctifs (CTD) ou d'une anomalie cardiaque congénitale (CHD).

Lors de ces études, le médicament étudié était ajouté au traitement en cours des patients, qui pouvait inclure un traitement par digoxine, des anticoagulants, des diurétiques, une oxygénothérapie et des vasodilatateurs (tels que inhibiteurs calciques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion). Les patients présentant une atteinte hépatique préexistante et ou dont le traitement de l'hypertension pulmonaire ne correspondait pas au traitement conventionnel (ex : iloprost) étaient exclus.

Capacité à l'exercice sub-maximal : ce critère a été évalué en mesurant la distance parcourue au cours du test de marche de 6 minutes après 12 semaines de traitement pour l'essai STRIDE-1 et après 18 semaines de traitement pour les essais STRIDE-2 et STRIDE-4. Dans les essais STRIDE-1 et STRIDE-2, le traitement par Thelin a entraîné une augmentation significative de la capacité à l'exercice. Les augmentations par rapport à la valeur à l'inclusion de la distance de marche corrigées en fonction du placebo dans l'ensemble de la cohorte ont été respectivement de 35 mètres ($p = 0,006$; ANCOVA) et de 31 mètres ($p < 0,05$; ANCOVA). Dans l'essai STRIDE-4, l'augmentation moyenne de la distance de marche corrigée par rapport au placebo mesurée sur l'ensemble de la cohorte, était de 24,3 mètres non statistiquement significative ($p = 0,2078$). Parmi les patients atteints d'HTAP associée à une connectivite, dans les essais STRIDE-1 et STRIDE-2, une différence statistiquement significative par rapport au placebo (37,73 mètres, $p < 0,05$) a été observée.

Paramètres hémodynamiques : ils ont été évalués dans l'étude STRIDE-1 pour les patients de classe fonctionnelle II et III. Comparativement au placebo, Thelin a entraîné une amélioration statistiquement significative de la résistance vasculaire pulmonaire (RVP) et de l'index cardiaque (IC) après 12 semaines de traitement (voir ci-dessous).

Comparaison des traitements concernant la variation par rapport à la valeur initiale, de la RVP et de l'IC à la semaine 12 par classe fonctionnelle – STRIDE 1 : sitaxentan 100 mg par rapport au placebo

Classe fonctionnelle	Différence moyenne par rapport au placebo (95% IC)	Valeur de p
RVP (dyne*sec/cm ⁵)		
II	-124 (-222.7, -17.8)	0.032
III	-241.2 (-364.6, -136.4)	< 0.001
CI (L/min/m ²)		
II	0.5 (0.2, 0.8)	0.003
III	0.3 (0.1, 0.5)	0.015

La résistance vasculaire systémique moyenne (-276 dynes*sec/cm⁵ (16 %)) a été améliorée après 12 semaines de traitement. La réduction observée sur la moyenne de la pression artérielle pulmonaire était de 3 mmHg (6%) non statistiquement significative.

L'effet de Thelin sur l'évolution de la maladie n'est pas connu.

Classe fonctionnelle : une réduction des symptômes d'HTAP a été observée avec le traitement par 100 mg de sitaxentan sodique. Des améliorations de la classe fonctionnelle ont été observées dans toutes les études (STRIDE-1, STRIDE-2 & STRIDE-4).

Survie à long terme : il n'existe aucune étude randomisée démontrant un bénéfice d'un traitement par le sitaxentan sodique sur la survie. Cependant, les patients ayant terminé l'essai STRIDE-2 pouvaient être inclus dans des études en ouvert (STRIDE-2X et STRIDE-3). Au total, 145 patients ont été traités avec 100 mg de sitaxentan sodique et leur statut de survie à long terme a été évalué pendant au moins 3 ans. Dans l'ensemble de cette population, les estimations de Kaplan-Meier de la survie à 1, 2 et 3 ans ont été respectivement de 96 %, 85 % et 78 %. Ces estimations de la survie ont été similaires

dans le sous-groupe des patients atteints d'HTAP associée à une connectivité et traités par Thelin (respectivement 98 %, 78 % et 67 %). Il ne peut être exclu que ces résultats soient influencés par l'instauration de nouveaux traitements de l'HTAP ou leurs associations, ce qui a été le cas après un an chez 24 % des patients.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration par voie orale, le sodium sitaxentan est rapidement absorbé. Chez les patients souffrant d'une hypertension artérielle pulmonaire, des concentrations plasmatiques maximales sont généralement atteintes en 1 à 4 heures. La biodisponibilité absolue de Thelin se situe entre 70 et 100 %. Lors d'une administration avec un repas riche en graisses, le taux d'absorption ($C_{\max}$) de Thelin a été diminué de 43 % et le $T_{\max}$ retardé (augmentation 2X) par rapport aux conditions de jeûne, mais le taux d'absorption était le même.

Distribution

Le taux de fixation du sodium sitaxentan aux protéines du plasma (principalement l'albumine) est de plus de 99 %. Dans l'intervalle des concentrations thérapeutiques, le degré de liaison est indépendant de la concentration plasmatique. Le sodium sitaxentan ne pénètre pas dans les érythrocytes et ne semble pas traverser la barrière hémato-encéphalique.

Métabolisme et élimination

Après administration orale à des volontaires sains, le sodium sitaxentan est fortement métabolisé. La mesure de l'activité standard *in vitro* a retrouvé une activité antagoniste de l' ET_A des métabolites majeures au moins 10 fois inférieure à celle du sitaxentan sodique. *In vitro*, le sodium sitaxentan est métabolisé par le CYP2C9 et le CYP3A4/5.

Les études *in vitro* utilisant des microsomes du foie humain ou des cellules primaires d'hépatocytes montrent que le sodium sitaxentan inhibe le CYP2C9 et, dans une moindre mesure, le CYP2C8, le CYP2C19 et le CYP3A4/5.

Environ 50-60 % de la dose administrée par voie orale sont excrétés dans les urines, le reste étant éliminé dans les selles. Moins de 1 % de la dose est excrété sous forme active inchangée. La demi-vie d'élimination terminale ($t_{1/2}$) est de 10 heures. Chez les volontaires sains, l'état d'équilibre a été atteint en 6 jours environ.

Il n'y a pas eu d'accumulation plasmatique après administrations multiples à la dose préconisée de 100 mg une fois par jour. Toutefois, aux doses supérieures ou égales à 300 mg pour lesquelles la pharmacocinétique de sitaxentan n'est plus linéaire, des concentrations plasmatiques beaucoup élevées et non proportionnelles ont été retrouvées.

Populations particulières

Une analyse de pharmacocinétique de population et la compilation des données pharmacocinétiques issues de différentes études ont montré que le sexe, la race et l'âge n'ont pas d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique du sodium sitaxentan.

Troubles de la fonction hépatique

L'influence des troubles de la fonction hépatique sur la pharmacocinétique du sodium sitaxentan n'a pas été évaluée (Voir rubrique 4.3).

5.3 Données de sécurité précliniques

Lors d'études de toxicité à doses répétées, des modifications hépatiques dose-dépendantes (poids, hypertrophie centro-lobulaire, nécrose occasionnelle), une induction des enzymes hépatiques métabolisant le médicament et une légère diminution des paramètres d'érythron ont été observés chez la souris, le rat et le chien. A fortes doses, une augmentation du temps de prothrombine dose-

dépendant et du temps de céphaline activé (TCK) a également été observée, principalement chez le rat, et accompagnée d'une coagulopathie (saignements) a été observée chez le rat et le chien, mais pas la souris. La signification de ces observations en ce qui concerne l'homme, est inconnue.

Une atrophie tubulaire testiculaire a été observée chez le rat, mais pas chez la souris ou le chien. Lors de l'étude sur 26 semaines, une atrophie tubulaire séminifère diffuse modérée à prononcée était présente à une très faible incidence, alors que lors de l'étude sur 99 semaines, une incidence légèrement accrue et dose-dépendante d'atrophies focales d'intensité minimale à légère était retrouvée à des doses correspondant à 29 à 94 fois l'exposition humaine.

Les études de toxicité de la reproduction ont été menées uniquement chez le rat. Thelin n'a pas eu d'effet sur la fertilité aussi bien chez les mâles que chez les femelles.

Le Thelin s'est révélé tératogène à la dose la plus faible testée chez le rat, correspondant à des expositions égales à plus de 30 fois le niveau d'exposition humaine. Des malformations dose-dépendante de la tête, de la bouche, de la face et au niveau des gros vaisseaux sanguins ont été observées. La dose sans effet toxique n'a pas été établie. L'administration de Thelin à des rats femelles de la fin de la gestation jusqu'à la période d'allaitement a entraîné une diminution de la survie de la portée avec apparition d'une aplasie tubulaire testiculaire et l'ouverture différée du vagin à la plus faible exposition testée (17 à 45 fois le niveau d'exposition humaine). Des foies de grande taille/forme anormale, un retard de développement de la fonction auditive, un retard de la séparation préputiale et une réduction du nombre des implants embryonnaires sont apparus avec des doses maternelles supérieures.

Les tests *in vitro* et *in vivo* de toxicologie génétique n'ont fourni aucune preuve de risque génotoxique cliniquement pertinent.

Thelin ne s'est pas montré cancérogène lors d'une administration à des rats pendant 97 à 99 semaines ou à des souris transgéniques p53(+/-) pendant 6 mois.

6 DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Cœur du comprimé :

Cellulose, microcristalline (E460)
Lactose monohydrate
Hypromellose (E464)
Glycolate d'amidon sodique
Stéarate de magnésium (E470b)
Phosphate disodique, anhydre (E339)
Palmitate d'ascorbyle (E304)
Edétate disodique
Phosphate monobasique de sodium (E339)

Enrobage :

Acide stéarique (E570b)
Hypromellose (E464)
Cellulose, microcristalline (E460)
Dioxyde de titane (E171)
Oxyde de fer déshydraté jaune (E172)
Oxyde de fer déshydraté rouge (E172)
Talc (E553b)

6.2 Incompatibilités

Sans objet

6.3 Durée de conservation

24 mois

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Blisters en aluminium à dos en papier/ACLAR/PVC contenant 14 comprimés.

Les cartons contiennent 14, 28, 56 ou 84 comprimés.

Flacons en polyéthylène haute densité (PEHD) contenant 28 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Pfizer Limited
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Royaume-Uni

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

10 August 2006

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament : <http://www.ema.europa.eu/>.

ANNEXE II

- A. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE FABRICATION
RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS RELATIVES A L'AUTORISATION DE MISE
SUR LE MARCHÉ**

A. TITULAIRES DE L'AUTORISATION DE FABRICATION RESPONSABLES DE LA LIBERATION DES LOTS

Nom et adresse des fabricants responsables de la libération des lots

Pfizer Service Company
Hoge Wei 10
B-1930
Zaventem
Belgique

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS RELATIVES À L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION IMPOSÉES AU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Médicament soumis à prescription médicale. (voir Annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2)

• CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit mettre en place un programme de surveillance destiné à collecter des renseignements concernant les données démographiques des patients chez qui Thelin est prescrit, sur tout effet indésirable et sur les motifs de l'interruption du traitement par Thelin. Les détails concernant ce programme de surveillance doivent être approuvés par les autorités nationales compétentes de chaque État membre et mis en place avant la mise sur le marché du produit.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit approuver les détails du système de distribution contrôlée auprès des autorités nationales compétentes et doit mettre en œuvre ce programme à l'échelle nationale afin de s'assurer qu'avant de prescrire du Thelin, les médecins reçoivent un ensemble d'informations médicales comprenant les éléments suivants :

- Information sur le produit
- Renseignements médicaux relatifs à Thelin
- Carte d'information destinée au patient
- Carte d'information destinée au partenaire du patient

Les renseignements médicaux sur Thelin doivent indiquer les éléments essentiels suivants :

- Thelin est tératogène
 - Une contraception efficace doit être utilisée chez les femmes en âge d'avoir des enfants
 - Une interaction avec les contraceptifs oraux et une augmentation du risque thromboembolique sont possibles
 - Il convient d'expliquer aux patientes les risques de tératogénicité, de les informer sur la contraception et, si nécessaire, sur la nécessité d'un test de grossesse, et de leur indiquer la marche à suivre en cas de survenue d'une grossesse pendant le traitement. Il convient d'orienter les patientes enceintes vers un médecin expérimenté ou spécialisé en tératologie et en diagnostic d'anomalies tératologiques, afin d'obtenir une évaluation et un conseil

- Thelin est hépatotoxique
 - Un bilan des fonctions hépatiques est nécessaire avant et pendant le traitement
 - Thelin est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique (Child Pugh Class A-C)
 - Contre-indication chez les patients présentant une élévation de la bilirubine conjuguée $> 2 \times \text{LSN}$ avant le début du traitement.
 - Une surveillance étroite est requise si le taux des transaminases hépatiques est supérieur ou égal à 3 fois la normale (LSN = Limite Supérieure à la Normale)
 - > 3 et $\leq 5 \times \text{LSN}$ Confirmez par un nouveau bilan hépatique. Si l'augmentation des transaminases est confirmée, la décision d'arrêter ou de poursuivre le traitement par Thelin doit être envisagée en fonction du cas clinique. Poursuivre la surveillance par une mesure des taux sériques au moins une fois toutes les 2 semaines. Si les taux de transaminases reviennent à leur valeur de base, il peut être envisagé de reprendre le traitement selon les modalités du schéma de traitement initial.
 - > 5 et $\leq 8 \times \text{LSN}$ Confirmez par un nouveau bilan hépatique ; si l'augmentation des transaminases est confirmée, arrêtez le traitement et surveillez les taux des transaminases au moins toutes les 2 semaines jusqu'à leur normalisation. Si les taux sériques des transaminases reviennent à leurs valeurs de base avant initiation du traitement, la réintroduction de Thelin pourra être envisagée.
 - $> 8 \times \text{LSN}$ le traitement doit être interrompu et il ne doit pas être envisagé de réintroduction de Thelin.
- Le traitement par Thelin entraîne souvent une diminution du taux d'hémoglobine et des globules rouges.
 - Une numération formule sanguine est nécessaire avant toute utilisation et doit être surveillée selon une fréquence adaptée en fonction de la situation clinique
- Effet de Thelin sur les hémorragies
 - Une interaction avec la warfarine et avec les antagonistes de la vitamine K entraîne une augmentation de l'INR.
 - Il est nécessaire de diminuer la dose d'antagonistes de la vitamine K en début de traitement par sitaxentan sodium
 - Il est recommandé de diminuer la dose d'antagonistes de la vitamine K si le patient est déjà sous traitement par sitaxentan sodium
 - Une surveillance régulière de l'INR est nécessaire
 - Il convient de tenir compte du risque hémorragique pour la conduite du traitement et mener les investigations adaptées.
 - Risque accru d'épistaxis et d'hémorragie gingivale
- Il existe une interaction avec la cyclosporine A, susceptible d'augmenter la concentration sanguine en Thelin et donc un risque accru d'effets indésirables.
- Les renseignements concernant la sécurité du Thelin sont limités et les médecins sont invités à inscrire les patients dans un programme de surveillance afin d'accroître les connaissances acquises sur le produit en terme d'incidence des effets indésirables sévères du médicament. Le programme de surveillance doit fortement inciter les médecins à signaler tous les effets indésirables graves ainsi que ceux indiqués ci-dessous immédiatement et les effets indésirables sans gravité dans le délai de 3 mois.

Les renseignements collectés devront comprendre :

- Précisions sur le patient anonyme – âge, sexe et étiologie de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)
- Associations médicamenteuses

- Motifs de l'interruption du traitement
- Effets indésirables
- Tous les effets indésirables graves
- Augmentation des enzymes hépatiques au delà de 3 x LNS
- Augmentation de la bilirubine conjuguée supérieure à 2× LSN
- Anémie
- Hémorragie
- Grossesse et évolution
- Œdème pulmonaire (lié à une maladie veino-occlusive)
- Interactions présumées
- Effets indésirables inattendus par rapport aux mentions du résumé des caractéristiques du produit.

La carte d'information destinée au patient doit indiquer :

- Que Thelin est tératogène
- Qu'il faut s'assurer de l'utilisation d'une contraception efficace chez les femmes en âge d'avoir des enfants. Les patientes doivent informer leur médecin de toute possibilité de grossesse avant chaque nouvelle prescription
- Que les patientes doivent immédiatement contacter leur médecin traitant si elles pensent être enceintes
- Que Thelin est hépatotoxique et que des examens sanguins réguliers sont nécessaires
- Que les patients doivent signaler tout effet indésirable à leur médecin
- Que les patients doivent informer leur médecin qu'ils prennent du Thelin

La carte d'information destinée au partenaire du patient doit indiquer :

- Que Thelin est tératogène et que les femmes en âge d'avoir des enfants doivent utiliser une contraception efficace

AUTRES CONDITIONS

Système de Pharmacovigilance

Le titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché doit mettre en place un système de pharmacovigilance, tel que décrit dans la version 2.0 présentée dans le module 1.8.1 de la demande d'Autorisation de Mise sur le Marché, et qui devra être fonctionnel avant et pendant la mise sur le marché du produit.

Plan de Gestion du Risque

Le titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché s'est engagé à effectuer les études et les activités complémentaires de pharmacovigilance telles que spécifiées dans le Plan de Pharmacovigilance, conformément aux dispositions prévues dans la version 5 du Plan de Gestion du Risque (PGR) présenté dans le module 1.8.2 du dossier de demande d'Autorisation de Mise sur le Marché ainsi que toutes les mises à jour du PGR qui suivent telles qu'approuvées par le Comité des médicaments à usage humain (CHMP).

Conformément aux recommandations du CHMP (Guideline on Risk Management Systems for medicinal products for human use), le PGR actualisé devra être soumis avec les rapports périodiques actualisés de pharmacovigilance (PSUR).

De plus, une version actualisée du PGR devra être soumise.

- dès la réception d'une nouvelle information pouvant interférer sur les mentions relatives à la tolérance, le plan de pharmacovigilance ou le plan de minimisation du risque.
- dans un délai de 60 jours à compter d'une étape importante (de pharmacovigilance ou du plan de minimisation du risque)
- lors d'une demande de l'Agence Européenne des Médicaments.

ANNEXE III
ETIQUETAGE ET NOTICE

Ce médicament n'est plus autorisé

A. ETIQUETAGE

Ce médicament n'est plus autorisé

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE
CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

CARTON DU BLISTER

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Thelin 100 mg, comprimés enrobés
Sodium sitaxentan

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 100 mg de sodium sitaxentan

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient lactose monohydrate

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

14 comprimés enrobés sous blisters
28 comprimés enrobés sous blisters
56 comprimés enrobés sous blisters
84 comprimés enrobés sous blisters

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Pour administration par voie orale
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE
CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP : {MM/AAAA}

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Pfizer Limited
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Royaume-Uni

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/06/353/001 (14 comprimés enrobés sous blisters)
EU/1/06/353/002 (28 comprimés enrobés sous blisters)
EU/1/06/353/003 (56 comprimés enrobés sous blisters)
EU/1/06/353/004 (84 comprimés enrobés sous blisters)

13. NUMÉRO DE LOT

Lot : {numéro}

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

sitaxentan

Inscription en braille au moment de la fabrication.

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

Blisters en aluminium à dos en papier/ACLAR/PVC

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Thelin 100 mg, comprimés enrobés
Sodium sitaxentan

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Pfizer Limited

3. DATE DE PEREMPTION

EXP : {MM/AAAA}

4. NUMERO DE LOT

Lot : {numéro}

5. AUTRES

Ce médicament n'est plus autorisé

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE
CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

Etiquette du flacon (Fix-a-Form)

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

THELIN 100 mg, comprimés enrobés
Sodium sitaxentan

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 100 mg de sodium sitaxentan

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient lactose monohydrate

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

28 comprimés enrobés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Pour administration par voie orale
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE
CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP :

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Pfizer Limited
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Royaume-Uni

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/06/353/005

13. NUMÉRO DE LOT

Lot :

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

sitaxentan

Inscription en braille au moment de la fabrication.

B. NOTICE

Ce médicament n'est plus autorisé

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Thelin 100 mg, comprimés enrobés Sodium sitaxentan

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez toute autre question, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient sérieux ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

Dans cette notice :

1. Qu'est-ce que le Thelin et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre du Thelin
3. Comment prendre le Thelin
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment stocker le Thelin
6. Informations supplémentaires

1. QU'EST-CE QUE LE THELIN ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ

Le Thelin permet de diminuer la pression sanguine dans les vaisseaux sanguins lorsque cette pression est élevée en raison d'une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP). L'hypertension artérielle pulmonaire est le terme utilisé lorsque le cœur peine à pomper le sang pour l'envoyer jusqu'aux poumons. Le Thelin fait baisser la pression sanguine en élargissant les vaisseaux afin que votre cœur puisse pomper plus efficacement le sang. Ainsi, vous pourrez effectuer plus facilement davantage d'activités.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE DU THELIN

Ne prenez jamais de Thelin :

- Si vous êtes **allergique** (hypersensible) au sitaxentan sodique ou à l'un des autres composants contenus dans ces comprimés ;
- Si vous avez ou avez eu **un problème hépatique grave** ;
- Si vous avez des **taux élevés de certaines enzymes du foie** (révélés par analyses de sang) ;
- Si vous prenez de **la cyclosporine A** (utilisée notamment pour traiter le psoriasis et la polyarthrite rhumatoïde et pour empêcher le rejet des greffes du foie ou des reins) ;
- Si vous **allaitez** (lisez la section « Grossesse et allaitement » ci-dessous) ;
- Si vous êtes **un enfant ou un adolescent** de moins de 18 ans.

Faites attention avec le Thelin :

- Si vous risquez de **tomber enceinte** ou êtes enceinte (lisez la section « Grossesse et allaitement » ci-dessous) ;
- Si des **problèmes hépatiques apparaissent** ou des symptômes pouvant être liés au foie (voir « Dépistage de problèmes hépatiques », ci-dessous) ;
- Si vous **prenez ou commencez à prendre des anticoagulants** (warfarine, acénocoumarol, fenprocoumon ou fluindione, par ex.) pour empêcher la formation de caillots sanguins. Il est possible que votre médecin ajuste la dose de médicament nécessaire.

- Si vous **prenez un médicament à base de statine** (pravastatine ou simvastatine, par ex.).
- Si vous prenez **une forte dose de nifédipine**.

Si l'un des points précédents s'applique à votre cas, parlez-en à votre médecin avant de commencer à prendre du Thelin.

Vous subirez les deux analyses de sang suivantes avant votre première prise de Thelin et à intervalles réguliers durant le traitement.

Dépistage de problèmes hépatiques

Thelin risque d'affecter votre foie. Votre médecin effectuera des analyses de sang pour vérifier si votre foie fonctionne correctement, avant et durant le traitement avec le sitaxentan sodique. Il est important de faire faire ces analyses une fois par mois en cours de traitement, même si vous n'avez aucun symptôme.

Si vous remarquez un de ces signes :

- mal à l'estomac (nausées)
- vomissements
- perte d'appétit
- fièvre
- fatigue inhabituelle
- douleur au ventre (douleur abdominale)
- coloration jaune de la peau et des yeux (jaunisse)

Parlez-en immédiatement à votre médecin. Ces signes peuvent indiquer que votre foie ne fonctionne pas bien.

Test de dépistage d'une anémie

Cette analyse de sang sera effectuée avant le traitement, puis un mois et trois mois après le début de prise des comprimés de Thelin. Par la suite, le test sera effectué une fois tous les trois mois afin de dépister une anémie éventuelle (quantité réduite de globules rouges).

Pour votre sécurité, il est très important que vous subissiez des analyses de sang régulières.

Prise d'autres médicaments

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Ceci inclut les médicaments en vente libre, les remèdes à base de plantes médicinales et les vitamines.

Ces médicaments risquent d'interférer avec l'effet du Thelin.

Ne prenez pas de Thelin si vous prenez de la cyclosporine A.

Le Thelin doit être utilisé avec prudence si vous prenez ou commencez à prendre des antagonistes de la vitamine K (antivitamines K : warfarine, acénocoumarol, fenprocoumon ou fluindione).

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Ne conduisez pas et n'utilisez aucun outil ou machine si vous avez des vertiges.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes en âge d'avoir des enfants, vous devez utiliser un moyen de contraception efficace durant la prise de Thelin. Votre médecin vous conseillera sur les contraceptifs adaptés. Votre médecin pourra recommander un test de grossesse mensuel pendant la prise de Thelin.

S'il manque un cycle dans vos règles ou pensez être enceinte, contactez immédiatement votre médecin. Il pourra vous conseiller d'interrompre la prise de Thelin. **Signalez immédiatement à votre médecin si vous êtes enceinte ou si vous envisagez d'être enceinte dans un avenir proche.**

N'allaites pas si vous prenez ce médicament, car on ne sait pas s'il passe dans le lait maternel.

Informations importantes concernant certains composants du Thelin

Les comprimés de Thelin contiennent du lactose monohydrate. Si vous ne tolérez pas certains sucres, contactez votre médecin avant de prendre des comprimés de Thelin.

3. COMMENT PRENDRE CES COMPRIMÉS

La dose habituelle est un comprimé de 100 mg une fois par jour.

Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. En cas d'incertitude, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

- **Essayez de prendre le comprimé à la même heure chaque jour** pour mieux vous souvenir de le prendre. Avalez le comprimé entier avec de l'eau. Peu importe que vous le preniez avec ou sans aliments.

Ne prenez pas plus d'un comprimé par jour. Il est possible que vous deviez prendre du Thelin pendant un mois ou deux avant d'en ressentir les effets.

Si vous avez pris plus de Thelin que vous n'auriez dû

Si vous réalisez avoir pris plus de comprimés de Thelin que votre médecin ne vous l'a prescrit (ou si quelqu'un d'autre a pris vos comprimés de Thelin), contactez immédiatement votre médecin. Si vous ne pouvez pas joindre votre médecin, rendez-vous à l'hôpital le plus proche en amenant le paquet de comprimés avec vous.

Si vous oubliez de prendre le Thelin

Si vous ratez une dose, prenez la dose manquée dès que vous vous en souvenez, mais **ne prenez pas deux comprimés dans une même journée**.

Si vous arrêtez de prendre du Thelin

Parlez à votre médecin avant d'arrêter le traitement.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS

Comme tous les médicaments, le Thelin est susceptible d'avoir des effets indésirables, bien que tous n'y soient pas sujets.

Effets indésirables très fréquents (susceptibles de se produire chez plus d'1 patient sur 10) :

- mal de tête

Effets indésirables fréquents (susceptibles de se produire chez plus d'1 patient sur 100) :

- gonflement des bras et des jambes
- insomnie
- nez bouché et saignement du nez
- saignement des gencives
- sensation de mal à l'estomac ou vomissements, constipation, douleur à l'estomac, indigestion et diarrhée
- bouffées vasomotrices

- crampes musculaires
- vertiges
- sensation de fatigue
- temps de coagulation du sang plus long.
- coloration jaune de la peau et des yeux (jaunisse) et nausées persistantes et/ou vomissements peuvent indiquer des modifications de la fonction hépatique

Effets indésirables rares (susceptibles de se produire chez moins d'1 patient sur 1000) :

- Lésions hépatiques
- Eruption cutanée étendue
- Anémie (diminution des globules rouges dans le sang)

Pour des informations complémentaires concernant les problèmes hépatiques, reportez-vous à « Dépistage de problèmes hépatiques », à la section 2.

Si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, ou si vous ressentez un des effets mentionnés comme étant sérieux, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

5. COMMENT CONSERVER LE THELIN

Ne pas laisser à la portée des enfants.

Ne pas utiliser le Thelin après la date de péremption mentionnée sur le blister, la boîte ou le flacon après la mention EXP. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien que faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Que contient le Thelin

- La **substance active** est le sodium sitaxentan.

Les autres composants sont :

- Le **centre du comprimé** contient les éléments suivants : cellulose, microcristalline (E460), lactose monohydrate, hypromellose (E464), glycolate d'amidon sodique, stéarate de magnésium (E470b), phosphate disodique anhydre (E339), palmitate d'ascorbyle (E304), édétate disodique et phosphate monobasique de sodium (E339).
- L'**enrobage** contient les éléments suivants : acide stéarique (E570b), hypromellose (E464), cellulose microcristalline (E460), dioxyde de titane (E171), oxyde de fer déshydraté jaune (E172), oxyde de fer déshydraté rouge (E172) et talc (E553b).

À quoi ressemblent les comprimés de Thelin et le contenu de l'emballage

Comprimés enrobés de 100 mg de Thelin jaunes à orange en forme de gélule, marqués « T-100 » d'un côté.

Le Thelin se présente sous forme de paquets de blisters de 14, 28, 56 ou 84 comprimés et de flacons de 28 comprimés.

Tous les formats d'emballage ne seront pas nécessairement commercialisés.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché :

Pfizer Limited
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Royaume-Uni

Fabricant :

Pfizer Service Company
Hoge Wei 10
B-1930
Zaventem
Belgique

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

België /Belgique / Belgen

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.L. 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: +30 210 678 5800

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

Suomi/Finland

Pfizer Oy

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

Κύπρος

GEO. PAVLIDES & ARAOUZOS LTD,

Τηλ: +35722818087

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

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament : <http://www.ema.europa.eu/>. Il existe aussi des liens à d'autres sites concernant les maladies rares et les médicaments orphelins.