

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

Medicinal product no longer authorised

1. HEITI LYFS

Thelin 100 mg filmuhúðaðar töflur

2. VIRK INNIHALDSEFNI OG STYRKLEIKAR

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 100 mg sitaxentan natríum.

Hjálparefni:

Inniheldur einnig 166,3 mg af laktósaeinhýdrati.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla

Hylkisлага, gular til appelsínugular filmuhúðaðar töflur. Á aðra hliðina er grafið 100.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Til að bæta áreynslugetu (getu til hreyfingar) hjá sjúklingum með lungnaháprýsting af flokki III samkvæmt Alþjóðaheilbrigðisstofnuninni (WHO). Sýnt hefur verið fram á virkni hjá sjúklingum með lungnaháprýsting af óþekktri orsök (primary pulmonary hypertension) og lungnaháprýsting í tengslum við bandvefssjúkdóma.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð og meðferðareftirlit skal einungis framkvæmt af lækni með reynslu af meðferð lungnaháprýstings.

Thelin er ætlað til inntöku sem 100 mg skammtur einu sinni á sólarhring. Lyfið má taka með eða án fæðu og á hvaða tíma dags sem er.

Ef klínísk merki versnunar koma fram þrátt fyrir Thelin meðferð í minnst 12 vikur, skal íhuga aðra meðferðarmöguleika. Hinsvegar sýndu margir sjúklingar enga svörun við 12. viku Thelin meðferðar, en jákvæða svörun við 24. meðferðarviku, því má íhuga 12. meðferðarvikur til viðbótar.

Stærri skammtar veittu ekki nægilegan ávinning til að vega á móti aukinni hættu á aukaverkunum, einkum lifrarskemmdum (sjá kafla 4.4).

Meðferð hætt

Takmörkuð reynsla er af því þegar notkun sitaxentan natríums er skyndilega hætt. Ekki hafa komið fram neinar vísbendingar um skyndilega versnun.

Skömmtun hjá einstaklingum með skerta lifrarstarfsemi

Ekki hafa verið gerðar rannsóknir hjá sjúklingum með undirliggjandi skerta lifrarstarfsemi. Thelin má ekki gefa sjúklingum með hækkaða lifraramínótransferasa fyrir upphaf meðferðar ($> 3 \times$ eðlileg efri mörk (Upper Limit of Normal (ULN)) eða með hækkað tengt bilirúbín $> 2 \times$ ULN áður en meðferð hefst (sjá kafla 4.3).

Skömmtun við skerta nýrnastarfsemi

Ekki þarf að aðlaga skammta hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi.

Notkun hjá börnum og unglingum (< 18 ára)

Ekki er mælt með notkun Thelin fyrir börn og unglinga yngri en 18 ára þar sem engar upplýsingar liggja fyrir um öryggi og verkun.

Aldraðir

Ekki þarf að aðlaga skammta hjá sjúklingum sem eru eldri en 65 ára.

Notkun hjá sjúklingum sem taka önnur lyf

Öryggi og virkni Thelin samhliða annarri meðferð við lungnaháþrýstingi (t.d. epoprostenól, sildenafil, iloprost) hefur ekki verið rannsökuð í samanburðarrannsóknnum. Því skal gæta varúðar við samhliða meðferðir.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefna.

Miðlungs eða alvarleg skerðing lifrarástarfsemi (Child-Pugh flokkur A-C)

Hækkun amínótransferasa áður en meðferð hefst (aspartat amínótransferasi (ASAT) og/eða alanín amínótransferasi (ALAT) > 3 x ULN).

Hækkað tengt bilirúbín > 2 x ULN áður en meðferð hefst.

Samhliða gjöf með ciclosporíni A (sjá kafla 4.5).

Brjósttagjöf (sjá kafla 4.6)

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Ekki hefur verið sýnt fram á virkni Thelin sem eina meðferðarlyfsins hjá sjúklingum með lungnaháþrýsting af NYHA/WHO-flokki IV. Ef klínísk einkenni versna á að hugleiða að skipta í meðferð sem mælt er með fyrir alvarlegt stig sjúkdómsins (t.d. epoprostenol) (sjá kafla 4.2).

Lifrarástarfsemi

Óeðlileg lifrarástarfsemi hefur verið tengd lungnaháþrýstingi. Endópelín-viðtaka blokkar hafa sem lyfjaflokkur verið tengdri óeðlilegri lifrarástarfsemi.

Hækkun ASAT og/eða ALAT tengd Thelin verður bæði snemma og seint á meðferðartímanum, framvindan er yfirleitt hæg og er venjulega einkennalaus. Í klínískum rannsóknum gengu þessar breytingar til baka þegar farið var eftir leiðbeiningum um eftirlit og stöðvun lyfjagjafar. Hækkun lifrarástarfsemi gengur yfirleitt sjálfkrafa til baka meðan meðferð með sitaxentan natríum er haldið áfram.

Orsakavaldur eiturvekunar á lifur hefur ekki verið fyllilega staðfestur og getur verið mismunandi milli endópelín viðtakahemla. Gæta skal varúðar við upphaf sitaxentan meðferðar hjá sjúklingum sem hætta þurftu meðferð með öðrum endópelín viðtakahemlum vegna óeðlilegra lifrarástíma (sjá kafla 4.8).

Þar sem meðferðartengd hækkun ASAT og/eða ALAT gefur til kynna hugsanlegan alvarlegan lifrarskaða, er nauðsynlegt að mæla magn amínótransferasa í lifur áður en meðferð hefst og síðan með mánaðar millibili. Ef magn ASAT og/eða ALAT eru > 3 x ULN eða tengt bilirúbín > 2 x ULN fyrir upphaf meðferðar er ekki mælt með notkun sitaxentan (sjá kafla 4.3)

Ráðleggingar við hækkun ALAT/ASAT af völdum meðferðar

Ef ALAT/ASAT mælingar ná eftirfarandi gildum eru breytingar á eftirliti eða meðferð ráðlagðar:

> 3 og $\leq$ 5 x ULN: Staðfestið með öðru lifrarprófi; ef staðfest skal taka einstaklingsmiðaða ákvörðun um hvort halda eigi meðferð með Thelin áfram eða stöðva meðferð. Hafa skal áfram eftirlit með amínótransferösum á minnst 2 vikna fresti. Ef magn amínótransferasa kemst aftur í sama horf og fyrir meðferð skal íhuga að hefja aftur upphafsmeðferð í samræmi við skilyrði sem fram koma hér að neðan.

> 5 og $\leq$ 8 x ULN: Staðfestið með öðru lifrarprófi, ef staðfest, skal stöðva meðferð og fylgjast með magni amínótransferasa á minnst 2 vikna fresti þar til það telst eðlilegt. Ef magn amínótransferasa kemst aftur í sama horf og fyrir meðferð má íhuga að hefja notkun Thelin á ný í samræmi við skilyrði sem fram koma hér að neðan.

> 8 x ULN: Stöðva verður meðferð og endurtekin notkun Thelin skal ekki íhuguð.

Ef hækkun lifrartransferasa fylgja klínísk einkenni um lifrarskaða (s.s. ógleði, uppköst, lystarleysi, hiti, kvíðverkur, gula, óvenjulegur svefnhöfði eða þreyta) eða heildarmagn bílírúbíns verður > 2 x ULN, skal stöðva meðferð og endurtekin notkun Thelin skal ekki íhuguð.

Meðferð hafin á ný

Aðeins skal íhuga að hefja Thelin meðferð á ný ef mögulegur ávinningur Thelin meðferðar vegur þyngra en möguleg áhætta og ef magn amínótransferasa í lifur telst önnur þess sem var áður en meðferð hófst. Mælt er með ráðleggingum frá sérfræðingi í lifrarsjúkdómum. Hefja skal meðferð á ný samkvæmt leiðbeiningum í kafla 4.2. Athuga verður magn amínótransferasa innan 3 sólarhringa eftir að meðferð er hafin á ný, síðan aftur 2 vikum síðar og svo samkvæmt ráðleggingum hér að ofan.

Undirbyggjandi skerðing á lifrarstarfsemi

Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á sjúklingum sem eru með skerta lifrarstarfsemi við upphaf meðferðar. Thelin má ekki gefa sjúklingum með hækkaða lifraramínótransferasa fyrir upphaf meðferðar (> 3 x ULN) eða hækkað tengt bílírúbín (> 2 x ULN) áður en meðferð hefst, sjá kafla 4.3.

Blæðing

Aukin hættu er á blæðingu með Thelin, aðallega á formi blóðnasa og tannholdsblæðinga.

K-vítamín hemlar

Thelin eykur gildi K-vítamín hemla í plasma svo sem warfaríns, acenocoumarols og fenprocoumons (sjá kafla 4.5).

Lyf sem hamla polýpeptíðum sem flytja lífrænar anjónir (Organic Anion Transporting Polypeptides (OATP))

Ekki er vitað hversu mikil milliverkun er við öfluga OATP-hemla (t.d. sum statín, próteinasahemla, berklalyf). Fylgjast skal vel með aukaverkunum tengdum sitaxentan natríum hjá sjúklingum sem þurfa að á þessari samsetningu að halda, þar sem samsetningin getur leitt til hækkaðra gilda sitaxentan natríums í plasma (sjá kafla 4.5).

Getnaðarvarnir til inntöku

Thelin eykur útsetningu estrógens þegar það er gefið samhliða getnaðarvörn til inntöku (sjá kafla 4.5). Þess vegna er aukin hættu á segareki, einkum hjá konum sem reykja. Þar sem hættu á segareki er fræðilega meiri skal íhuga samhliða gjöf K-vítamín hemla.

Meðganga

Vegna hugsanlegra fósturskemmandi áhrifa má ekki gefa konum á barneignaraldri Thelin nema notuð sé örugg getnaðarvörn. Ef nauðsynlegt þykir skal framkvæma þungunarpróf (sjá kafla 4.6).

Lungnaháprýstingur vegna þrengsla í lungnabláæðum (pulmonary veno-occlusive disease)

Engar niðurstöður eru fyrirleggjandi um Thelin hjá sjúklingum með lungnaháprýsting vegna þrengsla í lungnabláæðum (pulmonary veno-occlusive disease). Hins vegar hefur verið greint frá lífshættulegum lungnabjúg eftir notkun æðavíkkandi lyfja (aðallega prostacýklín) hjá þessum sjúklingum. Ef merki um lungnabjúg koma fram, þegar Thelin er gefið sjúklingum með lungnaháprýsting, á að athuga hvort mögulega sé um þrengsli í lungnabláæðum að ræða.

Hemóglóbínþéttni

Meðferð með Thelin var tengd við skammtaháða lækkun hemóglóbíns (sjá kafla 4.8). Lækkun hemóglóbíns kom að mestu leyti fram á fyrstu vikum meðferðar og magn hemóglóbíns varð stöðugt eftir 4 vikna Thelin meðferð. Mælt er með athugun á hemóglóbínþéttni fyrir meðferð, eftir 1 og 3 mánuði og á 3 mánaða fresti eftir það. Ef fram kemur greinileg lækkun á hemóglóbínþéttni skal frekari athugun gerð til að greina orsök og ákvarða þörf fyrir sértæka meðferð.

Hjálparefni

Thelin töflur innihalda laktósaeinhýdrat. Sjúklingar með galaktósaóþol, laktasaskort (Lapp lactase deficiency) eða vanfrásog glúkósa-galaktósa, sem eru mjög sjaldgæfir arfgengir kvillar, skulu ekki nota lyfið.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Sitaxentan natríum umbrottnar í lifur fyrir tilstilli sýtókróm P450 CYP2C9 og CYP3A4/5 ísóensíma. Sitaxentan natríum er CYP2C9 hemill, og hamlar í minni mæli CYP2C19, CYP3A4/5 og CYP2C8. Plasmabéttni lyfja sem umbrottna fyrst og fremst fyrir tilstilli CYP2C9 getur aukist við samhliða lyfjagjöf sitaxentan natríums. Ekki er búist við að samhliða lyfjagjöf með lyfjum sem umbrottna fyrir tilstilli CYP2C19 eða CYP3A4/5 valdi klínískt mikilvægum milliverkunum. Sitaxentan natríum hefur ekki áhrif á flutningspróteinið p-glýkóprótein, en er talið vera hvarfefni OATP-flutningspróteina.

Áhrif annarra lyfja á Thelin

Hemlar polýpeptíða sem flytja lífrænar anjónir (Organic Anion Transporting Polypeptides (OATP)): Samtímis gjöf með ciclosporín A sem er öflugur OATP hemill, leiddi til 6-faldrar aukningar á C_{min} og 67% aukningar á AUC sitaxentans, því má ekki nota Thelin hjá sjúklingum sem fá ciclosporín A að staðaldri (sjá kafla 4.3). Úthreinsun ciclosporín A var óbreytt.

Umfang milliverkana við aðra OATP hemla (suma HMG CoA redúktasa hemla t.d. atorvastatín, próteasahemla t.d. ritónavír, berklalyf t.d. rifamycín) er óþekkt en gæti leitt til aukinnar plasmabéttni sitaxentans. Klínískt mikilvægi þessa er óþekkt. Fylgjast skal náið með sjúklingum sem þurfa þessa samsetningu. Ennfremur sýndu klínískar milliverkanarannsóknir með nelfinavíri, sem er miðlungsmikill OATP hemill, og pravastatíni, sem er veikur OATP hemill, ekki fram á klínískt marktækar breytingar á plasmabéttni sitaxentans.

Flúkónazól (CYP2C19, CYP2C9, og CYP3A4/5 hemill): Thelin gefið ásamt flúkónazóli hafði engin áhrif á úthreinsun sitaxentan natríum.

Ketókónazól (CYP3A4/5 hvarfefni og hemill): Samtímis gjöf með Thelin breytti úthreinsun sitaxentan natríums eða ketókónazóls ekki á klínískt marktækan hátt.

Nelfinavír (CYP3A4/5 og CYP2C19 hvarfefni): Samtímis gjöf með Thelin breytti ekki úthreinsun sitaxentan natríums eða nelfinavírs á klínískt marktækan hátt. Úthreinsun nelfinavírs breyttist ekki klínískt marktækt hjá einum einstaklingi sem flokkaður hafði verið með lélegt umbrot CYP2C19.

Áhrif Thelin á önnur lyf

Warfarín (K-vítamín hemill, CYP2C9 hvarfefni): Samhliða meðferð með sitaxentan natríum olli 2,4-faldri aukningu á útsetningu S-Warfaríns. Einstaklingar sem fá warfarín ná blóðþynningu við meðferð (International Normalised Ratio (INR)-mark) með lægri skömmtum af blóðþynningarlyfinu

Þegar sitaxentan natríum er til staðar. Gert er ráð fyrir að svipuð aukning blóðþynnandi áhrifa komi í ljós með warfarín hliðstæðum, þar á meðal acenocoumaróli, fenprocoumóni og fluindióni. Þegar meðferð með K-vítamín hemlum er hafin, hjá sjúklingi sem tekur sitaxentan natríum, er ráðlagt að byrja á lægsta mögulega skammti. Hjá sjúklingum sem þegar taka K-vítamín hemla er ráðlagt að minnka skammta K-vítamín hemla þegar meðferð með sitaxentan natríum er hafin. Í öllum tilfellum ætti að hafa reglulegt eftirlit með INR-gildi. Auka skal skammta K-vítamín hemla smátt og smátt til að ná viðeigandi INR-marki. Ef ekki er fylgst náið með INR og aukin útsetning fyrir K-vítamín hemlum er ekki uppgötvuð, geta komið upp alvarlegar eða lífshættulegar blæðingar.

Getnaðarvarnir til inntöku (CYP3A4/5 hvarfefni): Samhliða lyfjagjöf Thelin ásamt Ortho-Novum 1/35 (1 mg norethindrón/ 0,035 mg etínýl estradíól) leiddi til aukinnar útsetningar etínýl estradíóls (CYP3A4/5 hvarfefni) um 59% og norethindróns (CYP3A4/5) um 47%. Hinsvegar hafði sitaxentan natríum ekki áhrif á eggloshindrandi virkni getnaðarvarna til inntöku samkvæmt plasmabéttni eggbústýrihormóns (FSH), gulbústýrihormóns (LH) og prógesteróns (sjá kafla 4.4).

Sildenafil (CYP3A4 hvarfefni): Stakur skammtur af sildenafil 100 mg gefinn ásamt Thelin jók C_{max} sildenafils um 18% og AUC_{∞} um 28%. Engin breyting varð á C_{max} eða AUC virka niðurbrotsefnisins n-desmetylsildenafil. Þessar breytingar á plasmabéttni sildenafils voru ekki taldar klínískt marktækar. Milliverkun við sildenafil getur verið hættuleg ef lágrýstingur fer niður fyrir öruggt mark. Rannsóknarniðurstöður gefa til kynna að ekki þurfi að aðlaga skammt sildenafil á meðan á samhliða lyfjagjöf með sitaxentan natríum stendur.

Nifedipín (CYP3A4/5 hvarfefni): Úthreinsun nifedipíns breyttist ekki á klínískt marktækt þegar það var gefið samhliða Thelin. Þetta var eingöngu prófað með litlum skammtum af nifedipíni. Því er ekki hægt að útiloka aukin áhrif nifedipíns við aukna útsetningu.

Ómeprazól (CYP2C19 hvarfefni): Samhliða lyfjagjöf Thelin með ómeprazóli jók AUC_{0-24} ómeprazóls um 30%; C_{max} var óbreytt. Breytingar á AUC voru ekki taldar klínískt marktækar.

Dígoxín (p-glýkóprótein hvarfefni): Samhliða lyfjagjöf með Thelin breytti ekki lyfjahvörfum dígoxíns sem benti ekki til áhrifa á flutningspróteinið p-glýkóprótein.

Ekki var gerð rannsókn á milliverkunum með hvarfefni CYP 2C8. Því er ekki hægt að útiloka milliverkun við slík lyf.

4.6 Meðganga og brjóstagiöf

Meðganga

Ekki liggja fyrir upplýsingar um notkun sitaxentan natríum á meðgöngu. Thelin olli fósturskemmdum hjá rottum (sjá kafla 5.3). Hugsanleg áhætta fyrir menn er ekki þekkt. Ekki skal nota Thelin á meðgöngu nema nauðsyn beri til, til dæmis þegar engin önnur meðferðarúrræði eru tiltæk.

Brjóstagiöf

Sitaxentan natríum fannst í plasma unga sem voru á spena hjá kvenrottum sem fengu sitaxentan meðferð, sem bendir til þess að sitaxentan natríum hafi verið til staðar í mjólkinni. Ekki er vitað hvort sitaxentan natríum skiljist yfir í móðurmjól. Konur ættu ekki að hafa barn á brjósti meðan á notkun Thelin stendur.

Konur á barneignaraldri

Ekki skal hefja meðferð hjá konum á barneignaraldri nema notuð sé örugg getnaðarvörn, vegna hugsanlegra fósturskemmandi áhrifa. Ef nauðsynlegt þykir skal framkvæma þungunarpróf.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif lyfsins á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Þekkt aukaverkun er svimi sem getur haft áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Almenn lýsing

Öryggi Thelin hefur verið metið í klínískum rannsóknum hjá fleiri en 1.200 sjúklingum með lungnaháþrýsting, auk **upplýsinga eftir markaðssetningu**. Við ráðlagðan skammt í samanburðarrannsóknum með lyfleysu á lungnaháþrýstingi voru algengustu aukaverkanirnar, sem töldust í það minnsta líklegar til að tengjast Thelin meðferð, höfuðverkur hjá 15% sjúklinga, bjúgur í útlimum og stíflað nef, hvort um sig hjá 9% sjúklinga.

Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst. Tíðni er skilgreind á eftirfarandi hátt: *Mjög algengar* ($\geq 1/10$), *algengar* ($> 1/100$, $< 1/10$), *sjaldgæfar* ($> 1/1.000$, $\leq 1/100$), *mjög sjaldgæfar* ($> 1/10.000$, $\leq 1/1.000$), og *koma örsjaldan fyrir* ($\leq 1/10.000$).

Aukaverkanir

Flokkun eftir líffærum / Aukaverkanir	Tíðni
<i>Blóð og eitlar</i>	
Minnkað hemoglóbín (leiðir mjög sjaldan blóðleysi), minnkuð blóðkornaskil	Sjaldgæfar
<i>Taugakerfi</i>	
Höfuðverkur	Mjög algengar
Svefnleysi, svimi	Algengar
<i>Æðar</i>	
Tannholdsblæðing, andlitsroði	Algengar
<i>Öndunarfæri, brjósthol, miðmæti</i>	
Stíflað nef, blóðnasir	Algengar
<i>Meltingarfæri</i>	
Ógleði, hægðatregða, verkur í efra hluta kviðs, uppköst, meltingartruflanir og niðurgangur	Algengar
<i>Lifur og gall</i>	
Aukning amínótransferasa í lifur, hækkuð gildi bílírúbíns (í tengslum við aukningu amínótransferasa í lifur)	Algengar
Lifrabólga með einkennum	Mjög sjaldgæfar
<i>Húð og undirhúð</i>	
Útbrot (margar tegundir og útlit)	Mjög sjaldgæfar
<i>Stoðkerfi og stoðvefur</i>	
Vöðvakrampar	Algengar

<i>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</i>	
Þreyta, bjúgur (aðallega á útlimum)	Algengar
<i>Rannsóknarniðurstöður</i>	
Hækkað INR (International Normalised Ratio) gildi (þegar gefið samtímis K-vítamín hemla meðferð), lenging prótrombintíma (PT) (með samtímis K-vítamín hemla meðferð).	Algengar

Aukning amínótransferasa í lifur (sjá kafla 4.4)

Hækkunir ASAT og/eða ALAT tengjast notkun sitaxentan nátríums. Í II. stigs og III. stigs rannsóknum á lyfinu til inntöku, hjá sjúklingum með lungnaháþrýsting, kom fram hækkun á ALAT og/eða ASAT > 3 ULN hjá 5% sjúklinga sem fengu lyfleysu (N = 155) og 7% sjúklinga sem fengu Thelin 100 mg (N = 887). Hækkun ALAT gilda > 5 ULN var 4% (36/887) fyrir sitaxentan 100 mg einu sinni á sólarhring og 0,6% hjá þeim sem fengu lyfleysu (1/155).

Í sitaxentan meðferðarhópnum voru einnig sjúklingar (N = 53) sem höfðu þurft að hætta meðferð með öðrum endoþelín viðtakahemlum vegna óeðlilegrar lifrarstarfsemi. Þessi tiltaki hópur var í meiri áhættu (19%; N = 10/53) á hækkun á ALAT og/eða ASAT > 3 x ULN sem benti til að gæta þyrfti viðeigandi varúðar við upphaf sitaxentan meðferðar hjá þessum sjúklingahópi.

Lækkun hemóglóbíns (sjá kafla 4.4)

Heildarlækkun á hemóglóbíni hjá sjúklingum sem fengu Thelin meðferð var 0,5 g/dl (breyting í lok meðferðar). Í samanburðarrannsóknum með lyfleysu kom fram greinileg lækkun hemóglóbíns (> 15% lækkun samanborið við upphafsgildi með gildi < lægri eðlileg mörk) hjá 7% sjúklinga sem fengu Thelin meðferð (N = 149) og 3% sjúklinga sem fengu lyfleysu (N = 155). Lækkun hemóglóbínþéttni um minnst 1 g/dl kom fram hjá 60% sjúklinga sem fengu Thelin meðferð samanborið við 32% sjúklinga sem fengu lyfleysu.

Eftir markaðssetningu

Eftir markaðssetningu hafa þær aukaverkanir sem greint hefur verið frá verið svipaðar þeim aukaverkunum sem greint hefur verið frá í klínískum rannsóknum. Greint hefur verið frá tilfellum samtímis hækkunar á transamínasa (ALAT og/eða ASAT) > 8 x ULN og heildar bilirúbíns > 2 x ULN eftir gjöf sitaxentan nátríum. Þetta getur leitt til lifrabílnar sem getur verið banvæn og undirstrikar mikilvægi þess að fylgjast nán með gildum transamínasa og bilirúbíns.

4.9 Ofskömmtn

Engin sértæk reynsla er af meðhöndlun við ofskömmtn af völdum Thelin. Ef ofskömmtn verður skal veita viðeigandi meðferð við einkennum og stuðningsmeðferð.

Í klínískum rannsóknum var Thelin gefið heilbrigðum sjálfboðaliðum daglega til inntöku sem 1.000 mg skammtur á sólarhring í 7 sólarhringa. Algengustu aukaverkanirnar af þessum skammti voru höfuðverkur, ógleði og uppköst.

Í opinni rannsókn á háþrýstingi fengu 10 sjúklingar 480 mg tvisvar á sólarhring (u.þ.b. 10-föld aukning á sólarhringskammti miðað við MRHD (hámarks leyfilegur skammtur fyrir menn)) í allt að 2 vikur. Algengustu aukaverkanirnar sem greint var frá hjá þessum sjúklingum voru höfuðverkur (stundum alvarlegur), bjúgur í útlimum og blóðleysi, engin þessara aukaverkana var talin alvarleg.

Í opinni rannsókn á lungnaháþrýstingi, var greint frá einu dauðsfalli af völdum lifrabílnar eftir langvarandi skömmtn sitaxentans 600 mg/sólarhring, gefið sem 300 mg tvisvar á sólarhring.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Önnur háþrýstingslyf, ATC flokkur: C02KX03

Verkun

Endopelín-1 (ET-1) er öflugt skammdrægt (paracrine) og sjálfbært (autocrine) æðapeptíð í lungum og getur einnig valdið bandvefsaukningu, frumuvexti, þykkun og endurmótun hjartavöðva og bólgum. Þéttni ET-1 er aukin í plasma og lungnavef hjá sjúklingum með lungnaháþrýsting sem og aðra hjarta- og æðasjúkdóma og stoðvefssjúkdóma, þar á meðal herslismein, bráða og langvinna hjartabilun, hjartavöðvablóðþurrð, almennan háþrýsting og æðakölkun, sem bendir til þess að ET-1 valdi viðkomandi sjúkdómum. Þegar um er að ræða lungnaháþrýsting og hjartabilun, þar sem mótverkun endopelínviðtaka er ekki til staðar, er aukinn styrkur ET-1 í réttu hlutfalli við alvarleika og batahorfur þessara sjúkdóma. Auk þess einkennist lungnaháþrýstingur af minnkun á framleiðslu köfnunarefnisoxíðs.

ET-1 starfar í gegnum endopelín A-viðtaka (ETA), sem er að finna á frumum sléttra vöðva, og endopelín B-viðtaka (ETB), sem er að finna á innanþekjufrumum. Aðalverkun ET-1 þegar það binst ETA er æðasamdráttur og endurmótun æða, en þegar það binst ETB veldur það úthreinsun ET-1 og æðavíkkunar/minni frumuvöxtfrumuvexti að hluta til vegna losunar köfnunarefnisoxíðs og prostasýklíns.

Thelin er öflugur (Ki 0.43 nM) og sértækur ETA hemill (u.þ.b. 6.500 sinnum sértækari fyrir ETA samanborið við ETB).

Virgni

Tvær slembiúrtaks, tvíblindar, fjölsetra samanburðarrannsóknir með lyfleysu voru framkvæmdar til að sýna fram á virkni. Í STRIDE-1, sem 178 sjúklingar tóku þátt í, voru 2 skammtar af Thelin til inntöku (100 mg einu sinni á sólarhring og 300 mg einu sinni á sólarhring) bornir saman við lyfleysu í 12 vikna meðferð. 18 vikna STRIDE-2 könnunin var framkvæmd á 246 sjúklingum og var 4 arma: lyfleysa einu sinni á sólarhring, Thelin 50 mg einu sinni á sólarhring, Thelin 100 mg einu sinni á sólarhring og opin rannsókn með bosenílan tvisvar á sólarhring (blínduð virknieinkunnagjöf, gefið samkvæmt samþykktum fylgiseðli).

Í STRIDE-4 fengu 98 sjúklingar af handahófi sitaxentan natríum 50 mg, 100 mg og lyfleysu einu sinni á sólarhring í 18 vikur. Endapunktur virkninnar voru m.a. geta til hreyfingar sem var minni en hámarksgeta, flokkur samkvæmt Alþjóðaheilbrigðisstofnuninni (WHO) og tími fram að klínískri versnun í öllum rannsóknunum, og blóðaflæðileg áhrif í STRIDE-1.

Sjúklingarnir voru með miðlungs eða alvarlegan (NYHA/WHO flokkur II-IV) lungnaháþrýsting af völdum lungnaháþrýstings af óþekktri orsök (IPAH, idiopathic pulmonary artery hypertension, einnig þekkt sem primary pulmonary hypertension), stoðvefssjúkdóms (CTD) eða meðfæddis hjartasjúkdóms (CHD).

Í þessum rannsóknum var rannsóknarlyfinu bætt við meðferð sem sjúklingar fengu fyrir, t.d. blöndu af dígoxíni, blóðþynningarlyfjum, þvagræsilyfjum, súrefni og æðavíkkandi lyfjum (t.d. kalsíumgangalokar, ACE-hemlar). Sjúklingar sem voru með undirliggjandi lifrarsjúkdóm og sjúklingar sem fengu óhefðbundnar meðferðir við lungnaháþrýsting (t.d. iloprost) voru undanskildir.

Geta til hreyfingar sem er minni en hámarksgeta: Var metin með mælingu á vegalengd sem gengin var á 6 mínútum (6 mínútna göngupróf) við 12 vikur í STRIDE-1 og 18 vikur í STRIDE-2 og STRIDE-4. Í báðum STRIDE-1 og STRIDE-2 rannsóknunum jók Thelin meðferð marktækt getu til hreyfingar. Aukning göngufjarlægðar, leiðrétt m.t.t. lyfleysu, hjá öllu rannsóknarþýðinu miðað við upphafsgildi var 35 metrar ($p=0,006$; ANCOVA) og 31 metrar ($p<0,05$; ANCOVA). Hjá öllu rannsóknarþýðinu í STRIDE-4 kom fram tölfræðilega ómarktæk meðalframför, leiðrétt m.t.t. lyfleysu, um 24,3 metra ($p=0,2078$). Hjá sjúklingum með lungnaháþrýsting og stoðvefssjúkdóm, í STRIDE-1 og

STRIDE-2, kom fram tölfræðilega marktækur munur samanborið við lyfleysu (37,73 metrar, $p < 0,05$).

Blóðafllfræðileg áhrif: Voru metin í STRIDE-1 fyrir bæði sjúklinga í flokki II og III. Samanborið við meðferð með lyfleysu sýndi Thelin tölfræðilega marktæka aukningu á mótstöðu í lungnaslagæðum (PVR) og hjartaútfalli (CI) eftir 12 vikna meðferð (sjá fyrir neðan).

Meðferðarsamanburður á breytingu á mótstöðu í lungnaslagæðum og hjartaútfalli í viku 12 eftir flokkum – STRIDE 1: Sitaxentan 100 mg samanborið við lyfleysu

Flokkur	Meðalmunur miðað við lyfleysu (95% CI)	P-gildi
Mótstaða í lungnaslagæðum ($\text{dyne} \cdot \text{sek}/\text{cm}^5$)		
II	-124 (-222,7; -17,8)	0,032
III	-241,2 (-364,6; -136,4)	< 0,001
Hjartaútfall ($\text{L}/\text{mín}/\text{m}^2$)		
II	0,5 (0,2; 0,8)	0,003
III	0,3 (0,1; 0,5)	0,015

Eftir 12 vikna meðferð batnaði almenn mótstaða í æðum ($-276 \text{ dynes} \cdot \text{sek}/\text{cm}^5$ (16%)).

Minnkun meðalþrýstings í lungnaslagæðum um 3 mmHg (6%) var ekki tölfræðilega marktæk.

Ekki er vitað um áhrif Thelin á horfur sjúkdómsins.

Flokkur: Einkenni lungnaháþrýstings minnkuðu eftir meðferð með 100 mg sitaxentan natríum. Framfarir sáust hjá öllum flokkum í öllum rannsóknunum (STRIDE-1, STRIDE-2 og STRIDE-4).

Langtímalífur: Ekki liggja fyrir neinar slembiræðar rannsóknir sem sýna fram á jákvæð áhrif á lífun eftir meðferð með sitaxentan natríum. Hins vegar gáfu sjúklingar sem luku STRIDE-2 tekið þátt í opnum rannsóknum (STRIDE-2X og STRIDE-3). Samtals fengu 145 sjúklingar meðferð með sitaxentan natríum 100 mg og langtímalífur þeirra var metin a.m.k. 3 ár. Í þessum hópi var Kaplan-Meier mat á 1 árs lífun 96%, 2 ára lífun 86% og 3 ára lífun 78%. Þessi lífun var svipuð hjá úrtaki sjúklinga úr Thelin meðferðarhópnum með lungnaháþrýsting sem tengist stoðvefssjúkdómi (1 árs lífun 98%, 2 ára lífun 78% og 3 ára lífun 67%). Hugsanlegt er að það hafi haft áhrif á matið að 24% sjúklinga fengu, á einu ári, ný eða önnur meðferðarúrræði við lungnaháþrýstingi.

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Sitaxentan natríum frásogast hratt eftir inntöku. Hjá sjúklingum með lungnaháþrýsting nær plasmabéttni yfirleitt hámarki innan 1-4 klst. Heildaraðgengi Thelin er á milli 70 og 100%. Þegar lyfið var gefið með fituríkri máltíð minnkaði frásogshraði ($C_{\max}$) Thelin um 43% og hámarkshelmingunartímanum ($T_{\max}$) seinkaði (2-föld aukning) samanborið við þegar lyfið var tekið á fastandi maga, en frásogið var óbreytt.

Dreifing

Sitaxentan natríum er meira en 99% próteinbundið plasmapróteinum, aðallega albúmini. Hversu mikil binding verður er óháð styrk á viðkomandi klínísku bili. Sitaxentan natríum berst ekki inn í rauð blóðkorn og virðist ekki berast yfir heila-/blóðþröskuld.

Umbrot og brotthvarf

Umbrot sitaxentans natríum er mikið eftir inntöku hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum. Algengustu umbrotsefnin eru að minnsta kosti 10 sinnum veikari sem ET_A hemlar en sitaxentan natríum í stöðluðu verkunarprófi *in vitro*. Sitaxentan natríum umbrotnar fyrir tilstilli CYP2C9 og CYP3A4/5 *in vitro*.

Rannsóknir *in vitro* þar sem notaðar voru lifrarfrýmisagnir eða lifrarfrumur úr mönnum sýna fram á að sitaxentan natríum hamlar CYP2C9 og í minna mæli CYP 2C8, CYP2C19 og CYP3A4/5.

U.þ.b. 50-60% af skammti til inntöku skilst út með þvagi og það sem eftir er með hægðum. Innan við 1% af skammtinum skilst út sem virka efnið í óbreyttu formi. Lokahelmingunartími brotthvarfs ($t_{1/2}$) er 10 klst. Stöðugt ástand næst hjá sjálfboðaliðum innan u.þ.b. 6 sólarhringa.

Engin óvænt uppsöfnun kom fram í plasma eftir endurtekna skömmtun af ráðlögðum 100 mg skammti einu sinni á sólarhring. Hins vegar leiddu ólínuleg lyfjahvörf til ósamræmanlega meiri þéttni sitaxentan natríums í plasma við 300 mg eða stærri skammta.

Sérstakir hópar

Á grundvelli niðurstaða úr lyfjahvarfagreiningu á hópnum og samansafnaðra gagna um lyfjahvörf úr ýmsum rannsóknnum kom í ljós að kyn, kynþáttur og aldur hafði ekki klínískt marktæk áhrif á lyfjahvörf sitaxentan natríums.

Skert lifrarstarfsemi

Áhrif skertrar lifrarstarfsemi á lyfjahvörf sitaxentan natríums hafa ekki verið metin. Sjá kafla 4.3.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Í rannsóknum á eiturverkun við endurtekna skammta voru skammtatengdar hvarfningar í lifur (þyngd, stækkun í miðju lifarblaða, stundum frumudauði), framleiðsla umbrotsensína fyrir lifrarlyf og smávægilega lækkuð gildi rauðfrumusafns (erythron) komu fram hjá músum, rottum og hundum. Við stóra skammta kom einnig fram skammtatengd aukning prótrombín tíma (PT) og virkjuðum þrombóplasmíntíma (APTT), sérstaklega hjá rottum og storkukvilli (blæðing) hjá rottum og hundum en ekki músum. Mikilvægi þessara niðurstaðna er óþekkt.

Rýrnun eistnarása kom fram hjá rottum en ekki hjá músum eða hundum. Í 26 vikna rannsókninni kom fram miðlungs til mikil dreifð en sjaldgæf rýrnun sáðrása en í 99 vikna rannsókninni var lítilllega aukin skammtaháð tíðni staðbundinnar rýrnunar við 29- til 94-falda útsetningu hjá mönnum.

Eiturverkun á æxlun hefur verið metin hjá rottum eingöngu. Thelin hafði hvorki áhrif á frjósemi hjá kven- né karldýrum. Thelin var vansköpunarmyndandi við lægsta skammt sem prófaður var á rottum, sem svarar til útsetningar sem er rúmlega 50-föld útsetning hjá mönnum. Skammtaháð vansköpun kom fram á haus, munn, andliti og stórum töðum. NOAEL gildi hefur ekki verið staðfest.

Gjöf Thelin til kvenrotta á síðari miða meðgöngu og á meðan ungarnir voru á spena, dró úr lifun unga, olli vanþroskun eistnarása (tesus tubular aplasia) og seinkaði opnun legganga við minnstu skammta sem prófaðir voru (17 – 45 föld útsetning hjá mönnum). Stór / óeðlilega löguð lifur, seinkuð þróun heytnar, seinkun á aðslánaði forhúðar frá slímhúð og fækkun fósturvísa kom fram við hærri skammta hjá móður.

In vitro og *in vivo* próf á eiturverkunum á erfðaeftni gáfu ekki vísbendingar um hugsanlegar klínískt marktæka eiturverkun á erfðaeftni.

Thelin var ekki krabbameinsvaldandi í rottum í 97-99 vikur eða þegar það var gefið p53 (+/-) erfðabreyttum músum í 6 mánuði.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Kjarni töflu:

Örkristallaður sellulósi (E460)

Laktósaeinhýdrat

Hýprómellósi (E464)

Natríumsterkju-glýkólat

Magnesium stearat (E470b)
Tvínatríumfosfat, vatnsfrítt (E339)
Askorbýl palmitat (E304)
Tvínatríum edetat
Einbasískt natríumfosfat (E339)

Filmuhúð:

Sterínsýra (E570b)
Hýprómellósi (E464)
Örkristallaður sellulósi (E460)
Títantvíoxíð (E171)
Gult járnóxið, vatnsfrítt (E172)
Rautt járnóxið, vatnsfrítt (E172)
Talkúm (E553b)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við

6.3 Geymsluþol

24 mánuðir

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægra hitastig en 25°C.

6.5 Gerð fláts og innihald

PVC/ACLAR/pappírsstyrktar álpynnur með 14 töflum.
Öskjur með 14, 28, 56 eða 84 töflum.
Glös úr þéttu pólýetýleni (HDPE) með 28 töflum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Pfizer Limited
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Bretland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

10. ágúst 2006

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á heimasíðu Lyfjastofnunar Evrópu (EMA)

<http://www.ema.europa.eu/>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>

Medicinal product no longer authorised

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU AÐBYRGIR FYRIR
LÖKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR MARKAÐSLEYFIS**

Medicinal product no longer authorised

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisföng framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Pfizer Service Company
Hoge Wei 10
B-1930
Zaventem
Belgía

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem ábyrgur er fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í útprentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR MARKAÐSLEYFIS

• SKILYRÐI EÐA TAKMARKANIR Á MARKAÐSLEYFI VARÐANDI AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyfið sem eingöngu má nota eftir ávísun tiltekinna sérfræðilækna. (Sjá viðauki I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2)

• SKILYRÐI EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

Markaðsleyfishafi skal koma á fót eftirlitsáætlun til söfnunar á eftirfarandi upplýsingum: Lýðfræðiupplýsingar varðandi þá sjúklinga sem fá Thelin allar aukaverkanir og aðrar ástæður fyrir því að lyfjatöku Thelin skuli hætt. Semja þarf um úfærslu slíkrar áætlunar við lögbært yfirvald í hverju landi og hefja áður en lyfið er markaðssett.

Markaðsleyfishafi þarf að semja um atriði er varða eftirlitsdreifingakerfi við lögbært yfirvald í hverju landi og koma á fót slíkri áætlun í hverju aðildarríki. Þetta er til þess gert að tryggja að allir þeir lækna sem ætla sér að ávísa Thelin fái upplýsingapakka fyrir lækna sem inniheldur eftirfarandi gögn, áður en lyfinu er ávísað:

- Upplýsingar um lyfið
- Upplýsingar fyrir lækna varðandi Thelin
- Upplýsingakort sjúklings
- Upplýsingakort fyrir maka sjúklings

Upplýsingar fyrir lækna varðandi Thelin skulu innihalda eftirfarandi lykilatriði:

- Að Thelin hefur fösturskemmandi áhrif
 - Notkun örugggra getnaðarvarna hjá konum á barneignaraldri
 - Hugsanleg milliverkun við getnaðarvarnir til inntöku og aukin hætta á segareki
 - Nauðsyn þess að benda konum sem nota lyfið á fösturskemmandi áhrif lyfsins, getnaðarvörn, þörf á þungunarprófum ef nauðsynlegt þykir og hvað skuli gera ef þær verða þungaðar
 - Senda skal sjúklinga sem verða þungaðir, til læknis með sérfræðimenntun eða reynslu á sviði fösturskemmda og greiningu þeirra til mats og ráðgjafar
- Að Thelin hefur eiturvekun á lifur
 - Nauðsyn þess að framkvæma lifrarpróf fyrir meðferð og á meðan henni stendur
 - Frábending hjá sjúklingum með undirliggjandi skerðingu á lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur A-C).
 - Frábending hjá sjúklingum með hækkað tengt bilirúbín $> 2 \times \text{ULN}$ áður en meðferð hefst.
 - Nauðsyn þess að hafa strangt eftirlit ef lifrarensím mælast $> 3 \times \text{ULN}$:
 - $> 3 \text{ og } \leq 5 \times \text{ULN}$: Staðfestið með öðru lifrarprófi, ef staðfest skal taka einstaklingsmiðaða ákvörðun um hvort halda eigi meðferð með Thelin áfram eða stöðva meðferð. Hafa skal áfram eftirlit með amínótransferösum á minnst 2 vikna

- fresti. Ef magn aminótransferasa kemst aftur í sama horf og fyrir meðferð skal íhuga að byrja aftur á upphafsmeðferð. .
- > 5 og $\leq 8 \times \text{ULN}$: Staðfestið með öðru lifrarprófi, ef staðfest, skal stöðva meðferð og fylgjast með magni aminótransferasa á minnst 2 vikna fresti þar til það telst eðlilegt. Ef magn aminótransferasa kemst aftur í sama horf og fyrir meðferð má íhuga að hefja notkun Thelin á ný.
 - $> 8 \times \text{ULN}$: Stöðva verður meðferð og endurtekin notkun Thelin skal ekki íhuguð.
- Að meðferð með Thelin veldur oft minnkun á hemóglóbíni og tengdum mæligildum rauðra blóðkorna
 - Nauðsyn þess að framkvæma heildartalningu blóðkorna fyrir notkun og hafa eftirlit með klínískt viðeigandi millibili
 - Áhrif Thelin á blæðingu
 - Milliverkun við varfarin og K-vítamín hemla sem leiðir til lengingar á storkutíma (hækkað INR)
 - Nauðsyn þess að minnka ákvarðaðan skammt K-vítamín hemla þegar sitaxentan meðferð er hafin
 - Hefja skal meðferð með K-vítamín hemlum með minni skammti ef sjúklingur fær þegar sitaxentan natríum
 - Nauðsyn þess að framkvæma reglulegt storkupróf
 - Athugið að möguleiki er á blæðingu og rannsakið eftir því sem við á
 - Aukin hætta á blóðnössum og tannholdsblæðingu
 - Að milliverkun er til staðar við ciklosporín A sem gæti leitt til aukinnar þéttni Thelin í blóði og þar af leiðandi til aukinnar hættu á aukaverkunum.
 - Að öryggisgagnagrunnur Thelin er takmarkaður og lækna eru hvattir til að skrá sjúklinga í eftirlitsáætlun til að auka vitneskju hvað varðar nýgengi mikilvægra aukaverkana. Eftirlitsáætlunin ætti að hvetja lækna til að skrá alvarlegar aukaverkanir og sumar valdar aukaverkanir tafarlaust eins og fram kemur hér að neðan og aðrar aukaverkanir sem ekki eru alvarlegar, á þriggja mánaða fresti.

Upplýsingarnar sem safnað er ættu að innihalda:

- Upplýsingar sjúklings með nafnleynd – aldur, kyn og sjúkdómsorsakir lungnaháþrýstings
- Samhliða lyfjatöku
- Ástæða fyrir stöðvun lyfjatöku
- Aukaverkanir
- Allar alvarlegar aukaverkanir
- Hækkun litarensíma í $> 3 \text{ ULN}$
- Hækkað tengt bilirúbín $> 2 \text{ ULN}$
- Blóðleysi
- Blæðingu
- Upplýsingar um þungun og fæðingu eða fósturlát
- Lungnabjúg (í tengslum við bláæðastíflusjúkdóm)
- Grun um víxlverkanir
- Óvæntar aukaverkanir miðað við Samantekt á eiginleikum lyfs.

Upplýsingakort sjúklingsins ætti að innihalda eftirfarandi upplýsingar

- Að Thelin hefur fósturskemmandi áhrif
- Nauðsyn þess að tryggt sé að konur á barnseignaraldri noti örugga getnaðarvörn og að sjúklingur upplýsi lækinn um hugsanlega þungun áður en lyfinu er ávísað á ný
- Nauðsyn þess að konur sem noti lyfið hafi tafarlaust samband við lækinn ef grunur leikur á um þungun.
- Að Thelin hefur eiturvefnað á lifur og sjúklingar verða að fara reglulega í blóðrannsókn
- Nauðsyn þess að tilkynna læknum ef einhverjar aukaverkanir koma fram

- Nauðsyn þess að láta lækinn vita að viðkomandi taki Thelin

Uppýsingakort fyrir maka sjúklings með ætti að innihalda eftirfarandi upplýsingar:

- Að Thelin veldur fósturskemmdum og að konur á barneignaraldri þurfa að nota örugga getnaðarvörn

ÖNNUR SKILYRÐI

Lyfjagát

Markaðsleyfishafi verður að tryggja að kerfi fyrir lyfjagát, eins og lýst er í útgáfu 2.0 og birt er í Markaðsleyfisumsókninni, kafla 1.8.1., sé til staðar og virkt áður en og á meðan lyfið er á markaði.

Áætlun um áhættumat (Risk Management Plan)

Markaðsleyfishafi skuldbindur sig til að framkvæma rannsóknir og viðbótarverkefni tengd lyfjagát sem skilgreindir eru í áætlun um lyfjagát (Pharmacovigilance Plan), sem lýst er í útgáfu 5 af áætlun um áhættumat og birt er í Markaðsleyfisumsókninni, kafla 1.8.2. og öllum síðari endurskoðunum á áætlun um áhættumat sem samþykkt er af sérfræðinefnd Lyfjastofnunar Evrópu um lyf fyrir menn (CHMP).

Samkvæmt leiðbeiningum sérfræðinefndar Lyfjastofnunar Evrópu um lyf fyrir menn (CHMP), skal senda uppfærða áætlun um áhættumat samtímis næstu reglubundnu skýslu um öryggi lyfsins (PSUR).

Að auki skal senda uppfærða áætlun um áhættumat:

- Þegar nýjar upplýsingar koma fram sem geta haft áhrif á gildandi öryggislýsingu, áætlun um lyfjagát eða aðgerðir til að lágmarka áhættu.
- Innan 60 daga frá því að mikilvægum áfanga er náð (varðandi lyfjagát eða aðgerðir til að lágmarka áhættu).
- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISÉDILL

Medicinal product no longer authorised

A. ÁLETRANIR

Medicinal product no longer authorised

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM OG INNRI UMBÚÐUM
ASKJA MEÐ ÞYNNUM

1. HEITI LYFS

Thelin 100 mg filmuhúðaðar töflur
Sitaxentan natríum

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 100 mg af sitaxentan natríum

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósaeinhýdrat

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

14 filmuhúðaðar töflur í þynnum
28 filmuhúðaðar töflur í þynnum
56 filmuhúðaðar töflur í þynnum
84 filmuhúðaðar töflur í þynnum

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG KOMULEIÐ(IR)

Til inntöku
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP: {MM/ÁÁÁÁ}

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 25°C.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Pfizer Limited
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Bretland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/06/353/001/IS (14 filmuhúðaðar töflur í þynnum)
EU/1/06/353/002/IS (28 filmuhúðaðar töflur í þynnum)
EU/1/06/353/003/IS (56 filmuhúðaðar töflur í þynnum)
EU/1/06/353/004/IS (84 filmuhúðaðar töflur í þynnum)

13. LOTUNÚMER

Lot: {númer}

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

sitaxentan

Skráist með blindrarlettri við framleiðslu

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
PVC/ACLAR/pappírsstyrktar álpynnur

1. HEITI LYFS

Thelin 100 mg filmuhúðaðar töflur
Sitaxentan natríum

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Pfizer Limited

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP: {MM/ÁÁÁÁ}

4. LOTUNÚMER

Lot: {númer}

5. ANNAD

Medicinal product no longer authorised

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM OG INNRI UMBÚÐUM**Áletrun glass (fix-a form)****1. HEITI LYFS**

Thelin 100 mg filmuhúðaðar töflur
Sitaxentan natríum

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 100 mg af sitaxentan natríum

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur laktósaeinhýdrat

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

28 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP:

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 25°C.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Pfizer Limited
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Bretland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/06/353/005/IS (28 filmuhúðaðar töflur í glösum)

13. LOTUNÚMER

Lot:

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

sitaxentan

Skráist með blindrarlettri við framleiðslu.

Medicinal product no longer authorised

B. FYLGISEÐILL

Medicinal product no longer authorised

FYLGISEÐILL:UPPLÝSINGAR FYRIR NOTANDA LYFSINS

Thelin 100 mg filmuhúðaðar töflur sitaxentan natríum

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að taka lyfið.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um lyfið.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita ef vart verður aukaverkana sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli eða ef aukaverkanir sem taldar eru upp reynast alvarlegar.

Í fylgiseðlinum:

1. Upplýsingar um Thelin og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að taka Thelin
3. Hvernig taka á Thelin
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Thelin
6. Aðrar upplýsingar

1. UPPLÝSINGAR UM THELIN OG VIÐ HVERJU ÞAÐ ER NOTAÐ

Thelin er notað til að lækka blóðþrýsting í æðum þegar hann hækkar við lungnaháþrýsting (PAH). Lungnaháþrýstingur er heiti yfir það þegar hjartað á í erfiðleikum með að dæla blóði til lungna. Thelin lækkar blóðþrýsting með því að víkka æðarnar þannig að hjartað geti betur dælt blóði. Þetta mun auka á hreyfigetu þína.

2. ÁÐUR EN BYRJAÐ ER AÐ TAKA THELIN

Ekki má taka Thelin:

- ef þú ert með **ofnæmi** fyrir sitaxentan natríum eða einhverju öðru innihaldsefni taflanna;
- ef þú ert með eða hefur verið með **alvarlega lifrarkvilla**;
- ef þú hefur **hækkað magn ákveðinna lifrarensíma** (uppgötvast við blóðprufur) ;
- ef þú tekur **Ciclosporin A** (notað til meðferðar við psoriasis og iktsýki og til að hindra höfnun eftir lifrar- eða nýrnaálgæðslu) ;
- ef þú ert með **barn á brjósti** (vinsamlegast lesið kaflann „Meðganga og brjóstagjöf“ hér að neðan);
- ef þú ert **barn eða unglingur** yngri en 18 ára.

Gæta skal sérstakrar varúðar við notkun Thelin:

- ef þú gætir orðið **þunguð** eða ert þunguð (vinsamlegast lesið kaflann „Meðganga og brjóstagjöf“ hér að neðan),
- ef þú færð **lifrarkvilla** eða einkenni sem gætu verið tengd lifrinni (sjá „Blóðrannsókn vegna lifrarkvilla“ hér að neðan),
- ef þú tekur eða ert að hefja **töku blóðþynningarlyfja** (t.d. warfarín, acenocoumarol, fenprocoumon eða fluindion) til að koma í veg fyrir blóðsegamyndun. Hugsanlega þarf lækinn að aðlaga skammt þessara lyfja,
- ef þú tekur **statínlyf** (pravastatín eða simvastatín),
- ef þú tekur **stóran skammt af nifedípíni**.

Ef eitthvert eftirfarandi atriði á við þig skaltu láta lækinn vita áður en þú byrjar að taka Thelin.

Eftirfarandi tvær blóðprufur verða teknar áður en þú tekur Thelin í fyrsta skipti og með ákveðnu millibili meðan á meðferð stendur

Blóðprufa vegna lifrarkvilla

Thelin getur haft áhrif á lifrina. Læknirinn mun taka blóðprufur til að ganga úr skugga um að lifrin starfi eðlilega fyrir og á meðan meðferð með sitaxentan natríum stendur. Mikilvægt er að taka blóðprufurnar í hverjum mánuði meðan á meðferð stendur, jafnvel þótt þú hafir engin einkenni.

Ef þú færð einhver þessara einkenna:

- ógleði
- uppköst
- lystarleysi
- hita
- óvenjulega þreytu
- verk í maga (kviðverk)
- gulnun húðar og augnhvítu (gula)

Hafðu samstundis samband við lækinn. Þetta geta verið merki um að lifrin starfi ekki eðlilega.

Blóðprufa vegna blóðleysis

Þessi blóðprufa verður tekin fyrir meðferð og síðan einum mánuði og þremur mánuðum eftir að þú byrjar að taka Thelin töflur. Að því loknu verður sýni tekið á þriggja mánaða fresti til að athuga hvort um blóðleysi er að ræða (fækkun rauðra blóðkorna).

Mikilvægt er fyrir þitt eigið öryggi að blóðprufur séu teknar reglulega.

Nokun annarra lyfja

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um önnur lyf sem eru notuð eða hafa nýlega verið notuð, einnig þau sem fengin eru án lyfseðils, jurtalyf og vítamín.

Þessi lyf geta haft áhrif á virkni Thelin.

Notaðu ekki Thelin ef þú tekur Clotsporin A.

Nota skal Thelin með varð og ef byrjað er að taka K-vítamín hemla (t.d. warfarín, acenocoumarol, fenprocoumon eða fluindione).

Akstur og notkun véla

Notið hvorki tæki né vélar ef þú finnur fyrir svimatilfinningu.

Meðganga og brjóstgjöf

Ef þú getur orðið þunguð þarftu að nota örugga getnaðarvörn á meðan þú tekur Thelin. Læknirinn mun upplýsa þig um viðeigandi getnaðarvörn. Hugsanlegt er að læknirinn mæli með að þú framkvæmir þungunarpróf mánaðarlega á meðan þú tekur Thelin.

Ef blæðingar falla úr eða þú telur að þú getir verið þunguð skaltu samstundis hafa samband við lækinn. Hugsanlegt er að hann láti þig hætta töku Thelin. **Láttu lækinn samstundis vita ef þú ert eða ætlar að verða þunguð á næstunni.**

Ekki hafa barn á brjósti ef þú tekur þetta lyf, þar sem ekki er vitað hvort það berst yfir í brjóstamjól.

Mikilvægar upplýsingar um tiltekin innihaldsefni Thelin

Thelin töflur innihalda laktósaeinhýdrat. Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækinn áður en þú tekur Thelin töflur.

3. HVERNIG TAKA Á THELIN

Venjulegur skammtur er 100 mg tafla einu sinni á sólarhring.

Taktu Thelin alltaf eins og lækinn hefur sagt til um. Ef þú ert ekki viss um hvernig á að nota lyfið leitaðu þá upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

- **Reyndu að taka töfluna alltaf á sama tíma sólarhrings** til að þú munir betur eftir henni. Gleypu töfluna í heilu lagi með vatni. Það skiptir ekki máli hvort hún er tekin með eða án fæðu.

Ekki taka fleiri en eina töflu á sólarhring. Hugsanlegt er að þú þurfir að taka Thelin í einn eða tvo mánuði áður en þú finnur fyrir áhrifum.

Ef stærri skammtur af Thelin en mælt er fyrir um er tekinn

Ef þú uppgötvar að þú hefur tekið fleiri Thelin töflur en lækinn hefur mælt fyrir um (eða ef einhver annar hefur tekið Thelin töflurnar þínar) skaltu samstundis hafa samband við lækinn. Ef þú nærð ekki í lækinn skaltu fara á næsta sjúkrahús og hafa pakkinguna meðferðis.

Ef gleymist að taka Thelin

Ef þú gleymir skammti skaltu taka hann um leið og þú manst eftir honum en **ekki taka tvær töflur sama sólarhring.**

Ef hætt er að taka Thelin

Ráðfærðu þig við lækinn áður en meðferð er hætt.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. HUGSANLEGAR AUKAVERKANIR

Eins og við á um öll lyf getur Thelin valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Mjög algengar aukaverkanir (líklegar til að hafa áhrif á fleiri en 1 af hverjum 10 sjúklingum):

- höfuðverkur

Algengar aukaverkanir (líklegar til að hafa áhrif á fleiri en 1 af hverjum 100 sjúklingum):

- þjúgur í handleggjum og fótleggjum
- svefnleysi
- stíflað nef og blóðnasir
- blæðing úr tannholdi
- ógleði og/eða uppköst, hægðatregða, magaverkur, meltingartruflanir og niðurgangur
- hitakóf
- vöðvakrampi
- svimi
- þreytutilfinning
- hugsanlega hægari blóðstorknun
- gulnun húðar og augnhvítu (gula) og þrálát ógleði og/eða uppköst geta verið vísbendingar um breytingar á lifrarstarfsemi.

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir (líklegar til að hafa áhrif á færri en 1 af 1.000 sjúklingum):

- Lifrarskaði
- Útbrot
- Blóðleysi (lítið blóðmagn).

Sjá nánar um lifrarkvilla í kafla 2, „Blóðrannsókn vegna lifrarkvilla“.

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita ef vart verður við aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli eða ef aukaverkanir sem taldar eru upp reynast alvarlegar.

5. HVERNIG GEYMA Á THELIN

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota Thelin eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á þynnupakkningunni, glasinu eða öskjunni á eftir „EXP“ Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið ekki við hærri hita en 25°C.

Ekki má fleygja lyfjum í skólplagnir eða heimilissorp. Leitið ráða hjá lyfjafræðingi um hvernig heppilegast er að losna við lyf sem ekki þarf að nota lengur. Þetta er gert til þess að vernda umhverfið.

6. AÐRAR UPPLÝSINGAR

Hvað inniheldur Thelin

- **Virka innihaldsefnið** er sitaxentan natríum.

Önnur innihaldsefni eru:

- **Kjarni töflunnar** inniheldur örkristallaðan sellulósa (E460), laktósaeinhýdrat, hýprómellósa (E464), natríumsterkju-glykólat, magnesíum sterat (E470b), tvínatríumfosfat, vatnsfrítt (E339), asorbýl palmitat (E304), tvínatríum edetat og einbasískt natríumfosfat (E339).
- **Filmuhúðin** inniheldur sterínsýru (E570b), hýprómellósa (E464), örkristallaðan sellulósa (E460), títan tvíoxíð (E171), gult járnnoxíð, vatnsfrítt (E172), rautt járnnoxíð, vatnsfrítt (E172) og talkúm (E553b).

Útlit Thelin taflna og pakkningastærðir

Thelin 100 mg filmuhúðaðar töflur eru gular eða appelsínugular, hylkisлага töflur, merktar T-100 á annarri hliðinni.

Thelin fæst í þynnupakkningum með 14, 28, 56 og 84 töflum og í glösum með 28 töflum.

Ekki er víst að allar pakkningar stæðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

Markaðsleyfishafi:

Pfizer Limited
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Bretland

Framleiðandi:

Pfizer Service Company
Hoge Wei 10
B-1930
Zaventem
Belgía

Ef óskað er frekari upplýsinga um lyfið, vinsamlegast hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað.

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

БългарияТел.: +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 52 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 farmaceutске 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

Þessi fylgiseðill var síðast samþykktur

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á heimasíðu Lyfjastofnunar Evrópu
<http://www.ema.europa.eu/>. Þar eru líka tenglar á aðrar heimasíður um sjaldgæfa sjúkdóma og lyf við þeim.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

Medicinal product no longer authorised