

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Thelin 100 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 100 mg natriumsitaxentan.

Hulpstoffen:

Bevat ook 166,3 mg lactosemonohydraat.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

Capsulevormige geel-oranje filmomhulde tabletten, waarop aan één kant "T-100" is ingebracht.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van patiënten met pulmonale arteriële hypertensie (PAH), geclassificeerd als WHO functionele klasse III, ter verbetering van de inspanningscapaciteit. Werkzaamheid is aangetoond bij primaire pulmonale hypertensie en bij pulmonale hypertensie geassocieerd met bindweefselziekten.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling dient uitsluitend te worden geïnitieerd en gecontroleerd door een arts die ervaring heeft met de behandeling van PAH.

Thelin dient oraal ingenomen te worden in een dosis van 100 mg eenmaal per dag. Het mag zowel met als zonder voedsel ingenomen worden, onafhankelijk van het tijdstip.

In geval van klinische verslechtering ondanks een behandeling met Thelin van ten minste 12 weken dienen alternatieve therapieën te worden overwogen. Een aantal patiënten dat in week 12 van de behandeling met Thelin nog niet reageerde, reageerde echter gunstig tegen week 24. Een behandelingsduur van nogmaals 12 weken kan derhalve overwogen worden.

Hogere doses leverden geen additioneel voordeel op dat opwoog tegen het verhoogde risico van bijwerkingen, met name leverbeschadiging (zie rubriek 4.4).

Onderbreking van de behandeling:

Er is beperkte ervaring met abrupt stoppen met natriumsitaxentan. Er is geen bewijs voor acute rebound -gevonden.

Dosering bij leverinsufficiëntie:

Er is geen onderzoek gedaan bij patiënten met een bestaande leverinsufficiëntie. Thelin is gecontraïndiceerd bij patiënten die voor het begin van de behandeling verhoogde leveraminotransferasewaarden ($> 3 \times$ bovengrens van de normaalwaarde (ULN)) of voor het begin van de behandeling verhoogde directe bilirubine $> 2 \times$ ULN hebben (zie rubriek 4.3).

Dosering bij nierinsufficiëntie:

Er is geen dosisaanpassing noodzakelijk voor patiënten met nierinsufficiëntie.

Gebruik bij kinderen en adolescenten (< 18 jaar):

Thelin wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar door gebrek aan gegevens over veiligheid en werkzaamheid.

Oudere patiënten:

Er is geen dosisaanpassing noodzakelijk voor patiënten boven 65 jaar.

Gebruik bij patiënten die andere geneesmiddelen gebruiken:

De werkzaamheid en veiligheid van Thelin bij gelijktijdige toediening met andere geneesmiddelen voor de behandeling van PAH (bijv. epoprostenol, sildenafil en iloprost) zijn niet onderzocht in gecontroleerde klinische studies. Bij gelijktijdige toediening is daarom voorzichtigheid geboden.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen.

Lichte tot ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh klasse A-C)

Verhoogde aminotransferasewaarden voor het begin van de behandeling (aspartaat-aminotransferase (AST) en/of alanineaminotransferase (ALT) > 3 x ULN).

Verhoogde directe bilirubine > 2 x ULN voor het begin van de behandeling.

Gelijktijdige toediening van ciclosporine A (zie rubriek 4.5).

Borstvoeding (zie rubriek 4.6).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De werkzaamheid van Thelin als monotherapie bij patiënten met PAH van de NYHA/WHO functionele klasse IV is niet vastgesteld. Als de klinische toestand verslechtert, dient overwogen te worden over te gaan tot een andere behandeling (bijv. epoprostenol) die aanbevolen wordt in het ernstige stadium van de ziekte (zie rubriek 4.2).

Leverfunctie:

Leverfunctiestoornissen werden geassocieerd met PAH. De endotheline-receptorantagonisten, beschouwd als een klasse, worden in verband gebracht met leverfunctiestoornissen.

Een met Thelin gerelateerde verhoging van de AST- en/of ALT-waarden kan zowel in een vroeg als een laat stadium van de behandeling voorkomen; de toename is meestal geleidelijk en verloopt typisch asymptomatisch. In klinische studies waren deze veranderingen meestal omkeerbaar wanneer richtlijnen voor controle en onderbreking in acht werden genomen. De verhoging van de lever aminotransferasewaarden kan gedurende de behandeling met natriumsitaxentan ook spontaan afnemen.

Het mechanisme van levertoxiciteit is nog niet volledig gedocumenteerd en kan tussen endotheline-antagonisten verschillen. Er dient gepaste zorg gegeven te worden wanneer met een sitaxentan-behandeling wordt begonnen bij patiënten die vanwege leverenzymafwijkingen (zie rubriek 4.8) met een andere endotheline-receptorantagonist zijn gestopt.

Omdat therapiegerelateerde verhoging van de AST- en/of ALT-waarden een marker is voor mogelijk ernstige leverbeschadiging, dienen de leveraminotransferasespiegels bij het begin van de behandeling en daarna met maandelijkse intervallen bepaald te worden. Indien de AST- en/of de ALT-waarden bij het begin van de behandeling >3 x ULN zijn, of indien de directe bilirubine > 2 x ULN is, is gebruik van sitaxentan gecontraïndiceerd (zie rubriek 4.3)..

Aanbevelingen in geval van tijdens de behandeling ontstane ALT/AST-verhogingen:

Indien de ALT/AST-waarden stijgen tot de volgende niveaus, gelden onderstaande richtlijnen voor wijzigingen van controle en behandeling:

> 3 en ≤ 5 x ULN: Bevestig door nogmaals een leverfunctietest uit te voeren; indien bevestigd dient op een individuele basis de beslissing te worden genomen de toediening van Thelin voort te zetten of te stoppen. Blijf de aminotransferases minstens elke 2 weken controleren. Indien de aminotransferasespiegels terugkeren naar de uitgangswaarden, overweeg dan om het initiële behandelingschema te hervatten volgens onderstaande voorwaarden.

> 5 en ≤ 8 x ULN: Bevestig door nogmaals een levertest uit te voeren; indien bevestigd, de behandeling beëindigen en de aminotransferasespiegels tenminste om de 2 weken controleren totdat de waarden zich genormaliseerd hebben. Indien de aminotransferasespiegels terugkeren naar de uitgangswaarden, overweeg Thelin opnieuw toe te dienen overeenkomstig de onderstaande voorwaarden.

>8 x ULN: Behandeling dient te worden gestaakt en hervatting van behandeling met Thelin is geen optie.

Als de verhoging van de levertransferasespiegels gepaard gaat met klinische symptomen van leverbeschadiging (zoals misselijkheid, braken, verlies van eetlust, koors, abdominale pijn, geelzucht, of ongebruikelijke slaperigheid of moeheid) of met een verhoging van de totale bilirubine waarde >2 x ULN, dient de behandeling te worden gestaakt en is hervatting van de behandeling met Thelin geen optie.

Hervatting van de behandeling:

Hervatting van de behandeling met Thelin mag alleen worden overwogen indien de mogelijke voordelen van de behandeling met Thelin opwegen tegen de mogelijke risico's en wanneer de leveraminotransferasespiegels gelijk zijn aan de waarden voor de behandeling. Het advies van een hepatoloog verdient aanbeveling. Bij de hervatting moeten de richtlijnen uiteengezet in rubriek 4.2 worden gevolgd. Aminotransferasespiegels moeten dan binnen 3 dagen na de hervatting worden gecontroleerd, vervolgens na 2 weken en daarna overeenkomstig bovengenoemde aanbevelingen.

Bestaande leverinsufficiëntie:

Er is geen onderzoek gedaan bij patiënten met een bestaande leverinsufficiëntie. Thelin is gecontraïndiceerd bij patiënten die voor het begin van de behandeling verhoogde leveraminotransferases (> 3 x ULN), of voor het begin van de behandeling verhoogde directe bilirubine > 2 x ULN hebben, zie rubriek 4.3.

Bloeding:

Er is een verhoogd risico van bloeding met Thelin, voornamelijk in de vorm van epistaxis en tandvlesbloeding.

Vitamine K-antagonisten

Thelin verhoogt de plasmaspiegels van vitamine K-antagonisten zoals warfarine, acenocoumarol en fenprocoumon (zie rubriek 4.5).

OATP (Organic Anion Transporting Peptides)-remmende geneesmiddelen

De mate van interactie met sterke OATP-remmers (bijv. sommige statines, proteïnaseremmers, tuberculostatica) is onbekend. Aangezien dit zou kunnen leiden tot verhoogde plasmaspiegels van natriumsitaxentan, moeten patiënten die beide preparaten nodig hebben, zorgvuldig op met natriumsitaxentan gerelateerde ongewenste voorvallen gecontroleerd te worden (zie rubriek 4.5).

Orale anticonceptiva:

Gelijktijdig gebruik van Thelin met orale anticonceptiva (zie rubriek 4.5) leidt tot verhoogde blootstelling aan oestrogenen. Daarom bestaat er vooral bij vrouwen die roken een hoger risico van trombo-embolie. Gezien het theoretisch hogere risico van trombo-embolie, dient de traditionele gelijktijdige toediening van vitamine K-antagonisten overwogen te worden.

Zwangerschap:

Wegens mogelijke teratogeniteit, moet de behandeling met Thelin niet te worden gestart bij vruchtbare vrouwen tenzij zij betrouwbare anticonceptiva gebruiken. Indien nodig, dienen zwangschaptests te worden uitgevoerd (zie rubriek 4.6).

Pulmonale veno-occlusieve aandoening (POVD)

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van Thelin bij patiënten met pulmonale hypertensie geassocieerd met pulmonale veno-occlusieve aandoening. Er zijn echter gevallen van levensbedreigend longoedeem gemeld bij het gebruik van vaatverwijders (voornamelijk prostacyclines) bij deze patiënten. Bij het optreden van tekenen van longoedeem bij toediening van Thelin aan patiënten met pulmonale hypertensie dient daarom de mogelijkheid van gerelateerde veno-occlusieve aandoening te worden overwogen.

Hemoglobineconcentratie:

Behandeling met Thelin is geassocieerd met een dosisafhankelijke afname van het hemoglobinegehalte (zie rubriek 4.8). Het grootste deel van deze afname van hemoglobineconcentratie is waargenomen tijdens de eerste paar weken van de behandeling en de hemoglobinewaarden stabiliseerden zich na 4 weken behandeling met Thelin. Het verdient aanbeveling de hemoglobineconcentraties te controleren voor het begin van de behandeling, na 1 en na 3 maanden en vervolgens om de 3 maanden. Indien zich een significante daling van de hemoglobineconcentratie voordoet, moet er verdere evaluatie plaatsvinden om de oorzaak en de noodzaak van een specifieke behandeling vast te stellen.

Hulpstoffen:

Thelin-tabletten bevatten lactosemonohydraat. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficientie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Natriumsitaxentan wordt in de lever gemetaboliseerd door cytochroom P450 CYP2C9 en CYP3A4/5 iso-enzymen. Natriumsitaxentan is een remmer van CYP2C9 en in mindere mate van CYP2C19, CYP3A4/5 en CYP 2C8. Plasmaconcentraties van geneesmiddelen die hoofdzakelijk door CYP2C9 worden gemetaboliseerd, kunnen verhoogd zijn bij gelijktijdige toediening van natriumsitaxentan. Gelijktijdige toediening van geneesmiddelen die door CYP2C19 of CYP3A4/5 gemetaboliseerd worden, leidt naar verwachting niet tot klinisch significante geneesmiddeleninteracties. Thelin beïnvloedt de p-glycoproteïne transporter niet en is een substraat voor OATP-transportproteïnen.

Effecten van andere geneesmiddelen op Thelin

Organic Anion Transporting Polypeptides (OATP) remmers: gelijktijdige toediening met ciclosporine A (een krachtige OATP-remmer resulteerde in een 6-voudige toename in C_{min} en een toename in AUC van 67% voor sitaxentan. Het gebruik van Thelin door patiënten die systemisch ciclosporine A gebruiken is gecontraïndiceerd (zie rubriek 4.3). De klaring van ciclosporine A was onveranderd.

De mate van interactie met andere OATP-remmers (sommige HMG CoA reductaseremmers zoals atorvastatine, proteaseremmers zoals ritonavir, tuberculostatika zoals rifamycine) is niet bekend maar zou kunnen resulteren in verhoogde plasmaspiegels van sitaxentan. De klinische betekenis hiervan is niet bekend. Patiënten die met een dergelijke combinatie behandeld moeten worden, dienen nauwgezet gecontroleerd te worden. Daarnaast resulteerden klinische interactie-studies met nelfinavir, een matige

OATP-remmer, en pravastatine, een OATP-remmer met geringe affiniteit, niet in klinisch significante veranderingen in sitaxentan plasmaspiegels.

Fluconazol (een remmer van CYP2C19, CYP2C9 en CYP3A4/5): gelijktijdige toediening van Thelin en fluconazol had geen effect op de natriumsitaxentanklaring.

Ketoconazol (substraat en remmer van CYP3A4/5): gelijktijdige toediening met Thelin leidde niet tot een klinisch significante verandering van de klaring van natriumsitaxentan of ketoconazol.

Nelfinavir (substraat van CYP3A4/5, CYP2C19): gelijktijdige toediening met Thelin leidde niet tot een klinisch significante verandering van de klaring van natriumsitaxentan of nelfinavir. De nelfinavirklaring verschilde niet klinisch significant in een persoon die geclassificeerd werd als trage metaboliseerder van CYP2C19.

Effecten van Thelin op andere geneesmiddelen

Warfarine (vitamine K-antagonist, substraat van CYP2C9): gelijktijdige toediening met Thelin leidde tot een 2,4-voudige toename van de blootstelling aan S-Warfarine. In aanwezigheid van natriumsitaxentan wordt bij personen die warfarine krijgen toegediend, therapeutische antistolling (International Normalised Ratio (INR) streefwaarde) bereikt met lagere doses van het anticoagulans. Naar verwachting zal een vergelijkbare toename in bloedverdünnend effect te zien zijn met warfarine-analogen waaronder acenocoumarol, fenprocoumon en fluindion. Bij aanvang van de behandeling met een vitamine K-antagonist bij een patiënt die natriumsitaxentan inneemt, wordt aangeraden met de laagst mogelijke dosis te beginnen. Bij patiënten die al een vitamine K-antagonist krijgen, wordt aangeraden de dosis van de vitamine K-antagonist te verminderen wanneer met natriumsitaxentan begonnen wordt. In alle gevallen moet de INR regelmatig gecontroleerd worden. Verhoging van de dosis vitamine K-antagonist, om de gewenste INR streefwaarde te bereiken, dient in kleine stappen te gebeuren. Indien de INR niet adequaat gecontroleerd wordt en een toegenomen blootstelling aan vitamine K-antagonist onopgemerkt blijft, kunnen ernstige of levensbedreigende bloedingen optreden.

Orale anticonceptiva (substraat van CYP3A4/5): gelijktijdige toediening van Thelin en Ortho-Novum 1/35 (1 mg norethindron/ 0,035 mg ethinylestradiol), resulteerde in een toename van de blootstelling aan ethinylestradiol (substraat van CYP3A4/5) en norethindron (CYP3A4/5) van respectievelijk 59 % en 47%. Volgens plasmaconcentratiebepalingen van FSH, LH en progesteron had natriumsitaxentan geen effect op de anti-ovulatoire activiteit van de orale anticonceptiva (zie rubriek 4.4).

Sildenafil (substraat van CYP3A4): een enkelvoudige dosis van 100 mg sildenafil gelijktijdig toegediend met Thelin verhoogde de C_{max} en de AUC_{∞} van sildenafil met respectievelijk 18% en 28%. Er was geen verandering in de C_{max} of de AUC voor de actieve metaboliet, n-desmethylsildenafil. Deze veranderingen in de plasmaconcentraties van sildenafil werden niet klinisch significant geacht. Interacties met sildenafil kunnen ernstig zijn als de hypotensie onder een veilige grens daalt. De resultaten van onderzoek tonen aan dat de sildenafildosis niet aangepast hoeft te worden bij gelijktijdige toediening met natriumsitaxentan.

Nifedipine (substraat van CYP3A4/5): de nifedipineklaring werd niet klinisch significant beïnvloed bij gelijktijdige toediening met natriumsitaxentan. Dit is uitsluitend getest met nifedipine in lage doses. Bij hogere nifedipinedosering kan een verhoogde blootstelling dus niet worden uitgesloten.

Omeprazol (substraat van CYP2C19): gelijktijdige toediening van Thelin en omeprazol verhoogde de AUC_{0-24} van omeprazol met 30%; de C_{max} was onveranderd. De verandering in de AUC werd niet klinisch significant geacht.

Digoxine (substraat van p-glycoproteïne): gelijktijdige toediening van Thelin leidde niet tot veranderingen in de farmacokinetiek van digoxine, hetgeen aangeeft dat er geen effect is op de p-glycoproteïne transporter.

Er is geen klinische interactiestudie ondernomen met een substraat van CYP2C8. Interacties met een dergelijk geneesmiddel kunnen dus niet uitgesloten worden.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens betreffende gebruik van natriumsitaxentan gedurende de zwangerschap bij de mens. Natriumsitaxentan is teratogeen bij ratten (zie rubriek 5.3). Mogelijke effecten bij de mens zijn niet bekend. Thelin dient niet tijdens de zwangerschap te worden gebruikt tenzij absoluut nodig, m.a.w. alleen als er geen andere behandelingsopties beschikbaar zijn.

Borstvoeding

Natriumsitaxentan is gevonden in het plasma van zogende jongen van vrouwelijke, met natriumsitaxentan behandelde, ratten. Dit geeft aan dat natriumsitaxentan in de moedermelk aanwezig was. Het is niet bekend of natriumsitaxentan in humane moedermelk uitgescheiden wordt. Vrouwen dienen geen borstvoeding te geven wanneer zij Thelin gebruiken.

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd

Wegens mogelijke teratogeniteit mag bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd geen behandeling worden gestart, tenzij zij betrouwbare anticonceptiva gebruiken. Indien nodig dienen zwangerschaptests te worden uitgevoerd.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Een bekende bijwerking is duizeligheid die van invloed kan zijn op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Algemene beschrijving

De veiligheid van Thelin is onderzocht in klinische studies met meer dan 1200 PAH patiënten en aan de hand van **post-marketing veiligheidsgegevens**.

In placebo-gecontroleerde onderzoeken naar pulmonale arteriële hypertensie (PAH) waren bij de aanbevolen dosis de meest voorkomende geneesmiddelbijwerkingen die tenminste mogelijk verband hielden met de behandeling met Thelin: hoofdpijn (15% van de patiënten) en perifeer oedeem en verstopte neus (beide bij 9% van de patiënten).

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst. De gemelde frequenties zijn *zeer vaak* ($\geq 1/10$), *vaak* ($>1/100$, $<1/10$), *soms* ($>1/1,000$, $\leq 1/100$), *zelden* ($>1/10,000$, $\leq 1/1,000$) en *zeer zelden* ($\leq 1/10,000$).

Bijwerkingen

Systeem/Orgaan Klasse	Frequentie
<i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i>	
Verlaagd hemoglobine (zelden leidend tot anemie), verlaagde hematocriet	<u>Soms</u>
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	
Hoofdpijn	<u>Zeer vaak</u>
Slapeloosheid, duizeligheid	<u>Vaak</u>
<i>Bloedvataandoeningen</i>	
Tandvlesbloeding, blozen	<u>Vaak</u>

<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i>	
<u>Verstopte neus, epistaxis</u>	<u>Vaak</u>
<i>Maagdarmsstelselaandoeningen</i>	
<u>Misselijkheid, obstipatie, pijn in de bovenbuik, braken, Dyspepsie en diarree</u>	<u>Vaak</u>
<i>Lever- en galaandoeningen</i>	
<u>Verhoogd leveraminotransferase, verhoogd bilirubine (gerelateerd aan verhoogd leveraminotransferase)</u>	<u>Vaak</u>
<u>Symptomatische hepatitis</u>	<u>Soms</u>
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>	
<u>Rash (diverse vormen)</u>	<u>Soms</u>
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen</i>	
<u>Spiërkrampen</u>	<u>Vaak</u>
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	
<u>Vermoeidheid, oedeem (meest voorkomend als perifeer oedeem)</u>	<u>Vaak</u>
<i>Onderzoeken</i>	
<u>Toegenomen INR (bij gelijktijdige behandeling met vitamine K-antagonist), verlengde protrombintijd (PT) (bij gelijktijdige behandeling met vitamine K-antagonist)</u>	<u>Vaak</u>

Verhoogde leveraminotransferasen (zie rubriek 4.4)

Natriumsitaxentan is in verband gebracht met verhoging van de AST- en/of de ALT-waarden. In fase 2 en 3-orale onderzoeken bij patiënten met PAH werd verhoging van de ALT- en/of AST-waarden > 3 ULN gezien bij 5% van de met placebo behandelde patiënten (N=155) en 7% van de met 100 mg Thelin behandelde patiënten (N=887). Verhoging van de ALT-waarde > 5 ULN bedroeg 4% (36/887) voor sitaxentan 100 mg eenmaal daags, en 0,6% voor de placebogroep (1/155).

De sitaxentan populatie omvatte ook patiënten (N=53) die waren gestopt met het innemen van een andere endotheline-receptorantagonist vanwege afwijkingen in de leverfunctie. Deze specifieke groep had een hoger risico (19%; N=10/53) op het ontwikkelen van verhogingen in ALT en/of AST >3 x ULN, hetgeen aangeeft dat adequate zorg dient te worden gegeven wanneer met een sitaxentan-behandeling wordt begonnen bij deze groep patiënten.

Verlaagd hemoglobine (zie rubriek 4.4)

De gemiddelde totale afname van de hemoglobineconcentratie (variatie tot einde van de behandeling) bedroeg voor de met Thelin behandelde patiënten 0,5 g/dl. In placebo-gecontroleerde studies werden significante afnamen van de hemoglobine (> 15% afname vanaf de uitgangswaarde met een waarde lager dan de onderste limiet van de normaalwaarde) waargenomen bij 7% van de met Thelin behandelde patiënten (N = 149) en bij 3% van de met placebo behandelde patiënten (N = 155). Een afname van de hemoglobineconcentratie van minstens 1 g/dl werd waargenomen bij 60% van de met Thelin behandelde patiënten tegen 32% van de met placebo behandelde patiënten.

Post-marketing ervaring

De bijwerkingen die tijdens de post-marketing periode tot heden zijn gemeld, komen overeen met degene die tijdens klinisch onderzoek zijn gemeld. Gevallen van gelijktijdige verhogingen van transaminasen (AST- en/of ALT-waarden) $> 8 \times \text{ULN}$ en totale bilirubine $> 2 \times \text{ULN}$ werden gemeld na toediening van natriumsitaxentan. Dit kan leiden tot leverfalen, dat fataal kan zijn, en benadrukt de noodzaak van een regelmatige controle van transaminasen en bilirubine.

4.9 Overdosering

Er is geen specifieke ervaring met de behandeling van een overdosering met Thelin. In geval van een overdosering dienen symptomatische en ondersteunende maatregelen te worden ingesteld.

Tijdens klinische proeven is Thelin dagelijks in een orale dosis van 1000 mg/dag gedurende 7 dagen aan gezonde vrijwilligers toegediend. De meest voorkomende bijwerkingen bij deze dosis waren hoofdpijn, misselijkheid en braken.

In een open-label hypertensie-studie kregen 10 patiënten tot 2 weken lang tweemaal daags 480 mg (een ongeveer 10-voudige toename van de dagelijkse dosis vergeleken bij de maximum aanbevolen dosis). Hoofdpijn (soms hevige), perifeer oedeem en anemie waren de meest gemelde bijwerkingen die bij deze patiënten gemeld werden. Deze werden echter niet ernstig geacht.

In een open-label PAH studie is één geval van leverfalen met fatale afloop gemeld na chronisch gebruik van sitaxentan in een dosis van 600 mg per dag, toegediend als tweemaal daags 300 mg.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Andere antihypertensiva, ATC-code: C02KX03

Werkingsmechanisme

Endotheline-1 (ET-1) is een krachtig vasculair paracrien en autocrien peptide in de longen dat tevens fibrose, celproliferatie, hypertrofie van het hart, remodelering en ontsteking kan bevorderen. ET-1-concentraties zijn verhoogd in plasma en longweefsel van patiënten met pulmonale arteriële hypertensie (PAH) en een aantal andere cardiovasculaire aandoeningen en bindweefselziekten, waaronder scleroderma, acuut en chronisch hartfalen, myocardiale ischemie, systemische hypertensie en atherosclerose. Dit suggereert een rol van ET-1 in de pathogenese van deze aandoeningen. In PAH en hartfalen is, wanneer er geen sprake is van endothelinereceptor-antagonisme, een verhoogde ET-1-concentratie sterk gecorreleerd met de ernst en prognose van deze ziekten. Daarnaast wordt PAH ook gekenmerkt door verminderde stikstofmonoxideactiviteit.

De werking van ET-1 komen tot stand via endotheline A-receptoren (ETA), die aanwezig zijn op gladde spiercellen, en endotheline B-receptoren (ETB), aanwezig op endotheelcellen. De voornaamste effecten van binding van ET-1 aan ETA zijn vasoconstrictie en vasculaire remodelering, terwijl binding van ETB leidt tot klaring van ET-1 en tot vasodilatatoire/antiproliferatieve effecten, die voor een deel veroorzaakt worden door vrijkomen van stikstofmonoxide en prostacycline.

Thelin is een krachtige (K_i 0,43 nM) en uiterst selectieve ETA-antagonist (ongeveer 6.500 maal selectiever voor ETA dan voor ETB).

Werkzaamheid

Twee gerandomiseerde, dubbelblinde, multicentrische, placebo-gecontroleerde proeven zijn uitgevoerd om de werkzaamheid aan te tonen. STRIDE-1, waaraan 178 patiënten deelnamen, vergeleek 2 orale doses Thelin (100 mg eenmaal daags en 300 mg eenmaal daags) met een placebo gedurende een behandeling van 12 weken. De 18 weken durende STRIDE-2 proef met 246 patiënten, omvatte 4 behandelingsarmen: placebo eenmaal daags, Thelin 50 mg eenmaal daags, Thelin 100 mg

eenmaal daags en open-label bosentan tweemaal daags (met geblindeerde beoordeling van de werkzaamheid, toegediend volgens goedgekeurde bijsluiter).

Aan STRIDE-4 namen 98 patiënten deel die werden gerandomiseerd naar natriumsitaxentan 50 mg, 100 mg en placebo eenmaal daags gedurende 18 weken. De werkzaamheidseindpunten omvatten de submaximale inspanningscapaciteit, de WHO functionele klasse en de tijd tot de klinische verslechtering voor alle studies, en de hemodynamica voor STRIDE-1.

Patiënten leden aan matige tot ernstige PAH (NYHA/WHO functionele klasse II-IV) als gevolg van idiopathische pulmonale arteriële hypertensie (IPAH, ook bekend onder de naam primaire arteriële hypertensie), bindweefselziekten (CTD) of een congenitale hartafwijking (CHD).

In deze studies werd het te onderzoeken geneesmiddel aan de reeds lopende behandeling van de patiënten toegevoegd. Dit kon een combinatie zijn met digoxine, anticoagulantia, diuretica, zuurstof en vaatverwijders (bijv. calciumblokkers en ACE-remmers). Patiënten met een voorafbestaande leveraandoening en patiënten die een niet-conventionele PAH-behandeling ondergingen (bijv. met iloprost) waren uitgesloten.

Submaximale inspanningscapaciteit: Deze werd voor STRIDE-1 na 12 weken en voor STRIDE-2 en STRIDE-4 na 18 weken beoordeeld aan de hand van de afstand die in 6 minuten gelopen werd (6-minuten looptest). In zowel STRIDE-1 als STRIDE-2 leidde behandeling met Thelin tot een significant verhoogde inspanningscapaciteit. De voor placebo gecorrigeerde toenames in gelopen afstand in het gehele cohort, vergeleken met de uitgangswaarde, waren respectievelijk 35 meter ($p=0,006$; ANCOVA) en 31 meter ($p<0,05$; ANCOVA). In STRIDE-4 werd een statistisch niet-significante voor placebo gecorrigeerde gemiddelde verbetering van 24,3 meter ($p=0,2078$) in het gehele cohort waargenomen. Bij patiënten met CTD-geassocieerde PAH in STRIDE-1 en STRIDE-2 werd een statistisch significant verschil met placebo waargenomen (37,73 meter, $p<0,05$).

Hemodynamische parameters: Deze werden in STRIDE-1 voor zowel functionele klasse-II als klasse-III patiënten beoordeeld. Vergeleken met de placebobehandeling leidde Thelin tot een statistisch significante verbetering van de pulmonale vasculaire weerstand (PVR) en van de cardiale index (CI) na 12 weken behandeling (zie hierna).

Vergelijking van de behandelingen van de verandering vanaf de uitgangswaarde van PVR en CI in week 12 per functionele klasse – STRIDE 1: sitaxentan 100 mg ten opzichte van placebo

Functionele klasse	Gemiddeld verschil tegenover placebo (95% CI)	P-waarde
PVR (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

De systemische vaatweerstand (-276 dyne*sec/cm⁵ (16%)) was na 12 weken behandeling verbeterd. De vermindering van de gemiddelde pulmonale arteriële druk met 3 mmHg (6%) was statistisch niet significant.

Het effect van Thelin op het verloop van de ziekte is niet bekend.

Functionele klasse: Een afname van de symptomen van PAH werd gezien bij de behandeling met 100 mg natriumsitaxentan. Verbeteringen in functionele klasse werden waargenomen in alle studies (STRIDE-1, STRIDE-2 & STRIDE-4).

Lange termijn overleving: Er zijn geen gerandomiseerde studies uitgevoerd die gunstige effecten op overleving bij behandeling met natriumsitaxentan aantonen. De patiënten die STRIDE-2 hadden voltooid mochten echter deelnemen aan open-label-onderzoeken (STRIDE-2X en STRIDE-3). In totaal werden 145 patiënten behandeld met 100 mg natriumsitaxentan en hun langetermijnoverlevingsstatus werd beoordeeld voor een minimum van 3 jaar. In deze totale populatie was de Kaplan-Meier-schatting van 1, 2 en 3 jaar overleving respectievelijk 96%, 85% en 78%. Deze schattingen van overleving waren vergelijkbaar voor de subgroep van patiënten lijdend aan met CTD geassocieerde PAH voor de met Thelin behandelde groep (respectievelijk 98%, 78% en 67%). Deze schattingen zouden beïnvloed kunnen zijn door de start van nieuwe of additionele PAH-therapieën, hetgeen het geval was bij 24% van de patiënten na één jaar.

5.2 Farmacokinetische gegevens

Absorptie

Natriumsitaxentan wordt na orale toediening snel geabsorbeerd. In PAH-patiënten wordt de piekplasmaconcentratie over het algemeen binnen 1-4 uur bereikt. De absolute biologische beschikbaarheid van Thelin bedraagt tussen 70 en 100%. Bij gelijktijdige toediening met een vetrijke maaltijd was de absorptiesnelheid (C_{max}) van Thelin verminderd met 43% en de T_{max} vertraagd (2-voudige toename) vergeleken met de nuchtere toestand, maar de mate van absorptie was dezelfde.

Distributie

Meer dan 98% van natriumsitaxentan is gebonden aan plasma-eiwitten, voornamelijk albumine. De mate van binding is in het klinisch relevante bereik onafhankelijk van de concentratie. Natriumsitaxentan dringt niet door in erythrocyten en lijkt de bloed-hersenbarrière niet te kruisen.

Metabolisme en eliminatie

Na orale toediening aan gezonde vrijwilligers wordt natriumsitaxentan in hoge mate gemetaboliseerd. De meest voorkomende metabolieten zijn in een standaard *in vitro* activiteitstest minstens 10 maal minder krachtig als ETA-antagonisten dan natriumsitaxentan. Natriumsitaxentan wordt *in vitro* gemetaboliseerd door CYP2C9 en CYP3A4/5.

In vitro onderzoek met humane levermicrosomen of primaire hepatocyten toont aan dat natriumsitaxentan een remmer is van CYP2C9 en in mindere mate van CYP 2C8, CYP2C19 en CYP3A4/5.

Ongeveer 50-60% van de orale dosis wordt met de urine uitgescheiden en de rest wordt geëlimineerd via de feces. Minder dan 1% van de dosis verlaat het lichaam als onveranderd actief ingrediënt. De terminale halfwaardetijd voor eliminatie ($t_{1/2}$) bedraagt 10 uur. In vrijwilligers wordt de steady state in ongeveer 6 dagen bereikt.

Er werd geen onverwachte ophoping in het plasma waargenomen na veelvoudige toediening van de aanbevolen dosis van 100 mg eenmaal daags. Bij doses van 300 mg en hoger leidt niet-lineaire farmacokinetiek tot disproportioneel hogere plasmaconcentraties van natriumsitaxentan.

Bijzondere populaties

Op basis van de resultaten van populatiefarmacokinetische analyse en de gecombineerde farmacokinetische gegevens van meerdere onderzoeken, is vastgesteld dat geslacht, ras en leeftijd de farmacokinetiek van natriumsitaxentan niet klinisch significant beïnvloedt.

Leverfunctiestoornissen

De invloed van leverinsufficiëntie op de farmacokinetiek van natriumsitaxentan is niet onderzocht. Zie rubriek 4.3.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Bij toxiciteitsonderzoek met herhaalde doses werden dosisafhankelijke leververanderingen (gewicht, centrilobulaire hypertrofie, soms necrose), inductie van geneesmiddel-metaboliserende leverenzymen

en licht verlaagde erythronparameters waargenomen bij muizen, ratten en honden. Bij hoge doses werd ook een dosisafhankelijke toename van de protrombinetijd (PT) en de geactiveerde partiële tromboplastinetijd (APTT) - meest uitgesproken in ratten - en stollingsstoornissen (bloedingen) in ratten en honden, maar niet in muizen, waargenomen. De betekenis van deze bevindingen voor de mens is niet bekend.

In ratten maar niet in muizen en honden is atrofie van de zaadbuisjes waargenomen. In het 26 weken durende onderzoek was de incidentie van matige tot duidelijke diffuse atrofie van de zaadbuisjes zeer laag, terwijl in het 99 weken durende onderzoek de incidentie van een dosisafhankelijke, minimale tot lichte focale atrofie bij doses die overeenkwamen met een 29 tot 94-voudige menselijke blootstelling, enigszins verhoogd was.

Reproductietoxiciteit is alleen in ratten onderzocht. Thelin had geen invloed op de vruchtbaarheid van mannetjes en vrouwtjes.

Thelin was teratogeen bij de laagst onderzochte dosis bij ratten wat overeenkomt met een blootstelling van meer dan 30 maal de menselijke blootstelling. Dosisafhankelijke misvormingen van hoofd, mond, gezicht en grote bloedvaten zijn voorgekomen. Een NOAEL is niet vastgesteld.

Toediening van Thelin aan vrouwelijke ratten gedurende het late stadium van de dracht tot aan het einde van de zoogperiode deed de overleving van de jongen afnemen. Het veroorzaakte aplasie van de zaadbuisjes en vertraagde opening van de vagina bij de laagst geteste blootstelling (17 - 45 maal de menselijke blootstelling). Grote/abnormaal gevormde levers, vertraagde ontwikkeling van het gehoor, vertraagde separatie van het preputium en een vermindering van het aantal geïmplanteerde embryo's werd waargenomen wanneer de moederdieren hogere doses ontvingen.

In vitro en *in vivo* testen op genetische toxicologie hebben geen aanwijzingen opgeleverd voor een klinisch relevant genotoxisch risico.

Thelin was niet carcinogeen bij toediening aan ratten gedurende 97-99 weken of aan p53(+/-) transgene muizen gedurende 6 maanden.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern van de tablet:

Microkristallijne cellulose (E460)
Lactosemonohydraat
Hypromellose (E464)
Natriumzetmeelglycolaat
Magnesiumstearaat (E470b)
Watervrij dinatriumfosfaat (E339)
Ascorbylpalmitaat (E304)
Dinatriumedetaat
Monobasisch natriumfosfaat (E339)

Filmomhulling:

Stearinezuur (E570b)
Hypromellose (E464)
Microkristallijne cellulose (E460)
Titaniumdioxide (E171)
Gedehydrateerd geel ijzeroxide (E172)
Gedehydrateerd rood ijzeroxide (E172)
Talk (E553b)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

24 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Aluminium blisterverpakkingen met rug in PVC/ACLAR/papier met 14 tabletten.

De doosjes bevatten 14, 28, 56 of 84 tabletten.

Hoge-densiteit-polyethyleen (HDPE) potten met 28 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pfizer Limited

Sandwich

Kent CT13 9NJ

Verenigd Koninkrijk

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

10 Augustus 2006

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau: <http://www.ema.europa.eu/>. Hier vindt u ook verwijzingen naar andere websites over zeldzame ziekten en hun behandelingen.

BIJLAGE II

- A. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR DE VERVAARDIGING
VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**A. HOUDERS VAN DE VERGUNNINGEN VOOR DE VERVAARDIGING
VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikanten verantwoordelijk voor vrijgifte

Pfizer Service Company
Hoge Wei 10
B-1930 Zaventem
België

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel dienen de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende partij te zijn opgenomen.

**B. VOORWAARDEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

**• VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN OPGELEGD AAN DE HOUDER VAN DE
VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN TEN AANZIEN VAN DE
LEVERING EN HET GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

**• VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN
DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

De houder van de vergunning voor het in de handel brengen dient een controleprogramma op te zetten om gegevens te verzamelen over: de demografische kenmerken van patiënten aan wie Thelin is voorgeschreven, alle bijwerkingen en de redenen waarom het gebruik van Thelin gestaakt wordt. De details van een dergelijk controleprogramma moeten worden goedgekeurd door de nationale bevoegde autoriteiten in elke lidstaat en het programma moet uitgevoerd zijn voordat het product op de markt wordt gebracht.

De houder van de vergunning voor het in de handel brengen moet over de details van een gecontroleerd distributiesysteem overeenstemming bereiken met de nationale bevoegde autoriteiten. Een dergelijk programma moet nationaal worden geïmplementeerd, zodat is gewaarborgd dat alle artsen die Thelin willen gaan voorschrijven, voordat zij daadwerkelijk gaan voorschrijven voorzien zijn van een artseninformatiepakket met de volgende inhoud:

- Productinformatie
- Informatie voor artsen over Thelin
- Informatiekaart voor patiënten
- Informatiekaart voor partners van patiënten

De informatie voor artsen over Thelin moet de volgende sleutelementen bevatten:

- dat Thelin teratogeen is
 - Gebruik van effectieve voorbehoedsmiddelen door vrouwen in de vruchtbare leeftijd
 - Mogelijke interactie met orale anticonceptiva en verhoogde kans op trombo-embolie
 - De noodzaak vrouwelijke patiënten te informeren over teratogeniteit, anticonceptie en indien nodig de noodzaak van zwangerschapstests en wat zij moeten doen als ze zwanger worden
 - Verwijzing van patiënten die zwanger werden naar een arts die gespecialiseerd of ervaren is in teratologie en de diagnose daarvan, voor evaluatie en advies

- dat Thelin hepatotoxisch is
 - De noodzaak van leverfunctietesten voorafgaand aan en gedurende de behandeling
 - Contra-indicatie voor patiënten met reeds bestaande leverinsufficiëntie (Child-Pugh klasse A-C)
 - Contra-indicatie voor patiënten met verhoogde directe bilirubine $> 2 \times \text{ULN}$ voor het begin van de behandeling
 - De noodzaak van nauwgezette controle bij leverenzymwaarden $> 3 \times$ bovengrens van de normaalwaarde (ULN)
 - >3 en $\leq 5 \times \text{ULN}$: Bevestigen door nogmaals een leverfunctietest uit te voeren; indien bevestigd dient op een individuele basis de beslissing te worden genomen de toediening van Thelin voort te zetten of te stoppen. Blijf de aminotransferases minstens elke 2 weken controleren. Indien de aminotransferasespiegels terugkeren naar de uitgangswaarden, overweeg dan om het initiële behandelingsschema te hervatten..
 - 5 en $\leq 8 \times \text{ULN}$: Bevestigen door nogmaals een levertest uit te voeren; indien bevestigd, de behandeling beëindigen en de aminotransferasespiegels tenminste om de 2 weken controleren totdat de waarden zich genormaliseerd hebben. Indien de aminotransferasespiegels terugkeren naar de uitgangswaarden, kan het opnieuw toedienen van Thelin overwogen worden.
 - $>8 \times \text{ULN}$: Behandeling dient te worden gestaakt en hervatting van behandeling met Thelin is geen optie.
- dat behandeling met Thelin vaak leidt tot afname van hemoglobinewaarden en geassocieerde parameters van rode bloedcellen
 - De noodzaak van volledige bloedtelling, voorafgaand aan gebruik en controle met klinisch relevante intervallen.
- Invloed van Thelin op bloeding
 - Interactie met warfarine en vitamine K-antagonisten, leidend tot een verhoogde INR
 - De noodzaak om de ingestelde dosis vitamine K-antagonist te verlagen voordat de sitaxentanbehandeling wordt gestart
 - Start de behandeling met vitamine K-antagonisten met verlaagde dosis indien sitaxentanbehandeling al is begonnen
 - De noodzaak van regelmatige controle van INR
 - Wees bewust van de mogelijkheid van hemorragie en onderzoek zo nodig
 - Verhoogd risico van epistaxis en tandvleesbloeding
- dat er interactie is met ciclosporine A, wat kan leiden tot hogere concentraties Thelin in het bloed en daarmee tot een verhoogd risico op bijwerkingen
- dat de gegevensbank betreffende de veiligheid van Thelin beperkt is en dat artsen worden aangespoord om patiënten te laten deelnemen aan een controleprogramma, om de kennis over de incidentie van belangrijke bijwerkingen te vergroten. Het controleprogramma moet voorschrijven dat artsen ernstige bijwerkingen en bepaalde, geselecteerde bijwerkingen (zie hieronder) onmiddellijk melden en andere, niet-ernstige bijwerkingen om de drie maanden.

De volgende gegevens moeten worden verzameld:

- Geanonimiseerde patiëntgegevens – leeftijd, geslacht en etiologie van PAH
- Gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen
- Reden van onderbreking
- Bijwerkingen
- Alle ernstige bijwerkingen
- Verhoging leverenzymen tot $> 3 \times \text{ULN}$
- Verhoogde directe bilirubine $> 2 \times \text{ULN}$
- Anemie
- Hemorragie

- Zwangerschap en gevolgen
- Longoedeem (bij veno-occlusieve aandoeningen)
- Verdachte interacties
- Onverwachte bijwerkingen volgens de SPC.

De informatiekaart voor patiënten moet de volgende informatie bevatten:

- dat Thelin teratogeen is
- de noodzaak om zeker te stellen dat vrouwen in de vruchtbare leeftijd effectieve voorbehoedsmiddelen gebruiken en dat patiënten, voordat een nieuw voorschrift wordt afgeleverd, hun arts op de hoogte brengen van elke mogelijkheid van zwangerschap.
- de noodzaak voor vrouwelijke patiënten om onmiddellijk contact op te nemen met hun behandelende arts wanneer zij een vermoeden hebben dat ze zwanger zouden kunnen zijn.
- dat Thelin hepatotoxisch is en de patiënten regelmatig op controle moeten komen voor bloedonderzoek
- de noodzaak om de arts op de hoogte te brengen van elk ongewenst voorval
- de noodzaak om zijn/haar dokter te vertellen dat zij Thelin innemen

De informatiekaart voor partners van patiënten moet de volgende informatie bevatten:

- dat Thelin teratogeen is en dat vrouwen in de vruchtbare leeftijd effectieve voorbehoedsmiddelen moeten gebruiken

ANDERE VOORWAARDEN

Farmacovigilantiesysteem

De Houder van de vergunning voor het in de handel brengen dient zeker te stellen dat het Farmacovigilantiesysteem, zoals beschreven in versie 2.0 en gepresenteerd in Module 1.8.1. van de Aanvraag voor de vergunning voor het in de handel brengen, geïmplementeerd is en functioneert voordat en terwijl het product op de markt is.

Risk Management Plan

De Houder van de vergunning voor het in de handel brengen verbindt zich ertoe de studies en bijkomende farmacovigilantieactiviteiten uit te voeren, die beschreven zijn in het Farmacovigilantieplan, zoals overeengekomen in versie 5 van het Risk Management Plan (RMP) en gepresenteerd in Module 1.8.2. van de Aanvraag van de vergunning voor het in de handel brengen en elke volgende aanpassing van het RMP die met de CHMP wordt overeengekomen.

In overeenstemming met de CHMP Guideline on Risk Management Systems for medicinal products for human use dient het herziene RMP ingediend te worden op het zelfde ogenblik als het volgende Periodic Safety Update Report (PSUR).

Daarnaast dient een aangepast RMP ingediend te worden:

- Wanneer nieuwe informatie wordt ontvangen die invloed kan hebben op de huidige Veiligheidsspecificatie, Farmacovigilantieplan of risicominimalisatie-activiteiten
- Binnen 60 dagen na het bereiken van een belangrijke (farmacovigilantie- of risicominimalisatie-) mijlpaal
- Op verzoek van het Europese Geneesmiddelen Bureau.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

A. ETIKETTERING

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE PRIMAIRE VERPAKKING
MOETEN WORDEN VERMELD**

BLISTER IN KARTONNEN VERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Thelin 100 mg filmomhulde tabletten
Natriumsitaxentan

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke tablet bevat 100 mg natriumsitaxentan

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactosemonohydraat

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

14 filmomhulde tabletten in blisterverpakkingen
28 filmomhulde tabletten in blisterverpakkingen
56 filmomhulde tabletten in blisterverpakkingen
84 filmomhulde tabletten in blisterverpakkingen

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor oraal gebruik
Voor gebruik de bijsluiter lezen

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP: {MM/JJJJ}

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25 °C.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pfizer Limited
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Verenigd Koninkrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/06/353/001 (14 filmomhulde tabletten in blisterverpakkingen)
EU/1/06/353/002 (28 filmomhulde tabletten in blisterverpakkingen)
EU/1/06/353/003 (56 filmomhulde tabletten in blisterverpakkingen)
EU/1/06/353/004 (84 filmomhulde tabletten in blisterverpakkingen)

13. PARTIJNUMMER

Lot: {nummer}

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

sitaxentan

Dient in braille te worden geschreven bij de fabricage.

EGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

Aluminium blisterverpakkingen met rug in PVC/ACLAR/papier

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Thelin 100 mg filmomhulde tabletten
Natriumsitaxentan

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pfizer Limited

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP: {MM/JJJJ}

4. PARTIJNUMMER

Lot: {nummer}

5. OVERIGE

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE PRIMAIRE VERPAKKING
MOETEN WORDEN VERMELD**

Etiket voor HDPE pot (fix-a form)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Thelin 100 mg filmomhulde tabletten
Natriumsitaxentan

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke tablet bevat 100 mg natriumsitaxentan

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactosemonohydraat

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

28 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor oraal gebruik
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP: {MM/JJJJ}

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25 °C.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pfizer Limited
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Verenigd Koninkrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/06/353/005

13. PARTIJNUMMER

Lot:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

sitaxentan

Dient in braille te worden geschreven bij de fabricage.

B. BIJSLUITER

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIKER

Thelin 100 mg filmomhulde tabletten Natriumsitaxentan

Lees de hele bijsluiter zorgvuldig door voordat u start met het innemen van dit geneesmiddel.

- Bewaar deze bijsluiter. Het kan nodig zijn om deze nog eens door te lezen.
- Heeft u nog vragen, raadpleeg dan uw arts of apotheker.
- Dit geneesmiddel is aan u persoonlijk voorgeschreven. Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen. Dit geneesmiddel kan schadelijk voor hen zijn, zelfs als de verschijnselen dezelfde zijn als waarvoor u het geneesmiddel heeft gekregen.
- Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

In deze bijsluiter:

1. Wat is Thelin en waarvoor wordt het gebruikt
2. Wat u moet weten voordat u Thelin inneemt
3. Hoe wordt Thelin ingenomen
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u Thelin
6. Aanvullende informatie

1. WAT IS THELIN EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT

Thelin wordt toegepast om de bloeddruk in uw bloedvaten te verlagen, wanneer deze druk verhoogd is bij pulmonale arteriële hypertensie (PAH). Pulmonale arteriële hypertensie is de term die gebruikt wordt wanneer het hart moeite heeft bloed naar de longen te pompen. Thelin verlaagt de bloeddruk door deze vaatjes te verwijden zodat uw hart het bloed effectiever kan rondpompen. Hierdoor is het voor u makkelijker meer activiteiten te ondernemen.

2. WAT U MOET WETEN VOORDAT U THELIN INNEEMT

Neem Thelin niet in:

- Als u **allergisch** (overgevoelig) bent voor natriumsitaxentan of één van de andere bestanddelen van deze tabletten;
- Als u een **ernstige leveraandoening** heeft of heeft gehad;
- Als u **verhoogde spiegels heeft van bepaalde leverenzymen** (vastgesteld door middel van bloedonderzoek);
- Indien u **ciclosporine A** gebruikt (gebruikt voor de behandeling van psoriasis en reumatoïde artritis en om afstoting van lever- of niertransplantaten te voorkomen);
- Indien u **borstvoeding** geeft (lees het gedeelte "Zwangerschap en borstvoeding" hieronder);
- Indien u **een kind of een adolescent** onder 18 jaar bent.

Wees extra voorzichtig met Thelin:

- Indien u **zwanger** zou kunnen worden of zwanger bent (lees het gedeelte "Zwangerschap en borstvoeding" hieronder);
- Indien u **leverproblemen ontwikkelt** of symptomen die met de lever verband zouden kunnen houden (zie "Onderzoek naar leverproblemen" hieronder);
- Indien u **bloedverdunners gebruikt of begint te gebruiken** (bijv. warfarine, acenocoumarol, fenprocoumon of fluindion) om bloedstolsels te voorkomen. De dosis van deze geneesmiddelen moet mogelijk worden aangepast door uw arts.
- Indien u een **statine inneemt** (bijv. pravastatine of simvastatine).
- Indien u een **hoge dosis nifedipine** inneemt.

Indien een van deze situaties op u van toepassing is, vertelt u dit aan uw arts voordat u Thelin begint te in te nemen.

De twee volgende bloedonderzoeken zullen, voordat u begint met Thelin in te nemen en op vaste tijdstippen gedurende de behandeling, worden uitgevoerd.

Onderzoek naar leverproblemen

Thelin kan een effect hebben op uw lever. Uw arts zal voor en gedurende de behandeling met natriumsitaxentan bloedonderzoeken uitvoeren om te controleren of uw lever goed werkt. Het is belangrijk dat u deze onderzoeken elke maand laat doen zolang u in behandeling bent, ook als u helemaal geen symptomen hebt.

Indien u een van de volgende tekenen opmerkt:

- zich ziek voelen (misselijkheid)
- ziek zijn (braken)
- verlies van eetlust
- koorts
- ongewone moeheid
- maagpijn (buijkpijn)
- gele verkleuring van de huid en ogen (geelzucht)

Neem onmiddellijk contact op met uw arts. Dit kunnen tekenen zijn dat uw lever niet goed werkt.

Onderzoek naar bloedarmoede

Dit bloedonderzoek zal worden uitgevoerd voordat de behandeling begint en vervolgens een maand en drie maanden nadat u bent begonnen Thelin-tabletten in te nemen. Hierna zal het onderzoek elke drie maanden worden herhaald om te controleren op bloedarmoede (een verlaagd aantal rode bloedlichaampjes).

Voor uw eigen veiligheid is het zeer belangrijk dat u regelmatig bloedonderzoek laat doen.

Gebruik met andere geneesmiddelen

Vertel uw arts of apotheker als u andere geneesmiddelen gebruikt of kort geleden heeft gebruikt. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen, kruidenmiddelen en vitaminen.

Deze geneesmiddelen kunnen de werking van Thelin tegenwerken.

Neem geen Thelin in als u ook ciclosporine A gebruikt.

Thelin dient met voorzichtigheid gebruikt te worden als u tegelijkertijd vitamine K-antagonisten (bijv. warfarine, acenocoumarol, fenprocoumon of fluindion) gebruikt of gaat gebruiken.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Rijd niet en gebruik geen gereedschappen of bedien geen machines als u zich duizelig voelt.

Zwangerschap en borstvoeding

Indien u zwanger kunt worden, moet u doeltreffende anticonceptie toepassen terwijl u Thelin inneemt. Uw arts zal u adviseren over geschikte anticonceptie. Uw arts zal mogelijk maandelijks zwangerschapstests aanraden zolang u Thelin inneemt.

Indien u niet ongesteld wordt of denkt dat u zwanger zou kunnen zijn, neem direct contact op met uw arts. Het kan zijn dat hij of zij wil dat u stopt Thelin in te nemen. **Vertel het uw arts meteen als u zwanger bent of als u in de nabije toekomst zwanger wil worden.**

Geef geen borstvoeding als u dit geneesmiddel inneemt, het is niet bekend of het in de moedermelk uitgescheiden wordt.

Belangrijke informatie over enkele bestanddelen van Thelin

Thelin-tabletten bevatten lactosemonohydraat. Indien uw arts u heeft meegedeeld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u Thelin-tabletten inneemt.

3. HOE WORDT THELIN INGENOMEN

De gebruikelijke dosis is een tablet van 100 mg eenmaal per dag.

Volg bij het innemen van Thelin nauwgezet het advies van uw arts. Raadpleeg bij twijfel uw arts of apotheker.

- **Probeer de tablet elke dag op hetzelfde tijdstip in te nemen**, zodat u dit makkelijker kunt onthouden. Slik de tablet in zijn geheel met water door. Het doet er niet toe of u de tablet met of zonder voedsel inneemt.

Neem niet meer dan een tablet per dag in. Het kan zijn dat u een of twee maanden lang Thelin moet innemen voordat u enig effect merkt.

Wat u moet doen als u meer van Thelin heeft ingenomen dan u zou mogen

Indien u zich realiseert dat u meer Thelin-tabletten hebt ingenomen dan uw arts heeft aanbevolen (of als iemand anders een paar van uw Thelin-tabletten heeft ingenomen), neem dan onmiddellijk contact op met uw arts. Als u uw arts niet kunt bereiken, gaat u naar het dichtstbijzijnde ziekenhuis en neemt u de verpakking mee.

Wat u moet doen wanneer u bent vergeten Thelin in te nemen

Indien u een dosis hebt vergeten, neemt u de vergeten dosis in zodra u zich dit herinnert, **maar neem geen twee tabletten op één dag.**

Als u stopt met het innemen van Thelin

Overleg met uw arts voordat u stopt met de behandeling.

Als u nog vragen heeft over het gebruik van dit geneesmiddel, vraag dan uw arts of apotheker.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals alle geneesmiddelen kan Thelin bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen deze bijwerkingen krijgt.

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen bij meer dan 1 op 10 patiënten optreden):

- hoofdpijn

Vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen bij meer dan 1 op 100 patiënten optreden):

- gezwollen armen en benen
- niet kunnen slapen
- verstopte neus en bloedneus
- tandvlesbloeding
- zich ziek voelen en/of zijn, moeilijke stoelgang, maagpijn, indigestie en diarree
- blozen
- spierkrampen
- duizeligheid
- moe gevoel
- uw bloed stolt mogelijk langzamer
- geelkleuren van de huid of ogen (geelzucht) en aanhoudende misselijkheid en/of braken kunnen op veranderingen in uw leverfunctie wijzen.

Zelden voorkomende bijwerkingen (kunnen bij minder dan 1 op 1000 patiënten optreden):

- Leverbeschadiging
- Rash (huiduitslag)
- Anemie (bloedarmoede)

Voor meer details over leverproblemen zie "Onderzoek naar leverproblemen" in rubriek 2.

Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

5. HOE BEWAART U Thelin

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

Gebruik Thelin niet meer na de vervaldatum die staat vermeld op de blisterverpakking, fles of doos na EXP. De vervaldatum verwijst naar de laatste dag van die maand.

Bewaren beneden 25 °C.

Geneesmiddelen dienen niet weggegooid te worden via het afvalwater of met huishoudelijk afval. Vraag uw apotheker wat u met medicijnen moet doen die niet meer nodig zijn. Deze maatregelen zullen helpen bij de bescherming van het milieu.

6. AANVULLENDE INFORMATIE

Wat bevat Thelin

- Het **werkzame bestanddeel** is natriumsitaxentan.

De andere bestanddelen zijn:

- De **kern van de tablet** bevat microkristallijne cellulose (E460), lactosemonohydraat, hypromellose (E464), natriumzameelglycolaat, magnesiumstearaat (E470b), watervrij dinatriumfosfaat (E339), ascorbylpalmitaat (E304), dinatriumedetaat en monobasisch natriumfosfaat (E339).
- De **filmomhulling** bevat stearinezuur (E570b), hypromellose (E464), microkristallijne cellulose (E460), titaniumdioxide (E171), gedehydrateerd geel ijzeroxide (E172), gedehydrateerd rood ijzeroxide (E172) en talk (E553b).

Hoe zien Thelin-tabletten er uit en wat is de inhoud van de verpakking

Thelin 100 mg filmomhulde tabletten zijn geel-oranje, capsulevormige tabletten, waarop aan één kant "T-100" is ingebracht.

Thelin wordt geleverd in blisterverpakkingen van 14, 28, 56 of 84 tabletten en in flessen van 28 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

Pfizer Limited
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Verenigd Koninkrijk

Fabrikant:

Pfizer Service Company
Hoge Wei 10
B-1930
Zaventem
België

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.

België /Belgique / Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

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

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti

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

Österreich

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

Ελλάδα

Pfizer Hellas A.E.
Τηλ: +30 210 678 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

Slovenija

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

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

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

Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd in

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>. Er zijn ook verwijzingen naar andere websites over zeldzame ziektes en behandelingen.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd