

BILAGA I
PRODUKTRESUME

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Thelin 100 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 100 mg sitaxentannatrium

Hjälpämnen:

Innehåller även 166,3 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett

Kapselformade guloranga filmdragerade tabletter, försedda med inskriptionen T 100 på ena sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av patienter med pulmonell arteriell hypertension (PAH) som klassificerats som WHO funktionsklass III, för att förbättra fysisk funktionsförmåga. Effekt har visats vid primär pulmonell hypertension samt vid pulmonell hypertension som förknippas med bindvävssjukdom.

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandling bör endast initieras och övervakas av en läkare som har erfarenhet av behandling av PAH.

Thelin skall tas oralt i en dos om 100 mg en gång dagligen. Det kan tas med eller utan föda och utan hänsyn till tidpunkt på dagen.

Vid klinisk försämring trots behandling med Thelin under minst 12 veckor, skall alternativa behandlingar övervägas. Ett antal patienter som inte uppvisade något svar vid vecka 12 i behandlingen, reagerade emellertid positivt vid vecka 24, och därför kan ytterligare 12 veckors behandling övervägas.

Högre doser gav inga ytterligare fördelar i tillräcklig utsträckning i förhållande till den ökade risken för biverkningar, i synnerhet leverskador (se avsnitt 4.4).

Utsättning av behandlingen

Erfarenheten av plötsligt utsättande av behandlingen med sitaxentan är begränsad. Inga belägg för akut försämring finns.

Dosering vid nedsatt leverfunktion:

Studier av patienter med existerande nedsatt leverfunktion har inte genomförts. Thelin är kontraindicerat för patienter med förhöjda leveraminotransferaser innan behandlingen inleds ($> 3 \times$ övre normal gräns (Upper limit of normal) (ULN)) eller med förhöjt konjugerat bilirubin $> 2 \times$ ULN före behandlingsstart (se avsnitt 4.3).

Dosering vid nedsatt njurfunktion:

Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med nedsatt njurfunktion.

Användning hos barn och ungdomar (< 18 år).

Thelin rekommenderas inte till barn under 18 år beroende på brist på data avseende säkerhet och effekt.

Äldre patienter:

Ingen dosjustering krävs för patienter över 65 år.

Användning hos patienter som tar andra läkemedel:

Effektiviteten och säkerheten hos Thelin vid samtidig administrering av andra behandlingar av PAH (t.ex. epoprostenol, sildenafil, iloprost) har inte undersökts i kontrollerade kliniska studier. Därför rekommenderas försiktighet vid samtidig administrering.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne.

Måttligt till svårt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass A-C)

Förhöjda aminotransferaser före inledande av behandling (aspartataminotransferas (ASAT) och/eller alaninaminotransferas (ALAT) > 3 x ULN).

Förhöjt konjugerat bilirubin >2 x ULN före behandlingsstart.

Samtidig administrering av ciklosporin A (se avsnitt 4.5)

Amning (se avsnitt 4.6)

4.4 Varningar och försiktighet

Effekten av Thelin som monoterapi har inte fastställts hos patienter med PAH i NYHA/WHO funktionsklass IV. Övergång till en behandling som rekommenderas vid avancerat sjukdomsstadium (t.ex. epoprostenol) bör övervägas om det kliniska tillståndet försämras (se avsnitt 4.2).

Leverfunktion:

Försämrad leverfunktion har förknippats med PAH. Endotelinreceptorantagonister, som klass, har förknippats med försämrad leverfunktion.

Förhöjda ASAT och/eller ALAT som förknippas med Thelin uppstår såväl tidigt som sent i behandlingen, fortskrider vanligen långsamt och är vanligtvis asymptomatiska. Under kliniska försök var dessa förändringar vanligen reversibla då riktlinjer beträffande övervakning och avbrytande av behandlingen följdes. Leveraminotransferasförhöjningar kan återgå spontant under behandling med sitaxentannatrium.

Mekanismen för levertoxicitet är inte fullt dokumenterad och kan variera mellan endotelin-receptorantagonister. Försiktighet ska iaktas då behandling med sitaxentan initieras hos patienter som har avslutat behandlingen med andra endotelinreceptorantagonister på grund av avvikande leverenzym (se avsnitt 4.8).

Eftersom förhöjningar av ASAT och/eller ALAT i samband med behandlingen är en markör för potentiell allvarlig leverskada, måste leveraminotransferasnivåerna mätas innan behandlingen inleds och därefter med intervaller om en månad. Om ASAT och/eller ALAT är > 3 x ULN innan behandlingen inleds, eller om konjugerat bilirubin är > 2 x ULN är användning av Thelin kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

Rekommendationer vid ALAT-/ASAT-förhöjningar som uppstår i samband med behandling:

Om ALAT-/ASAT-värdena stiger till följande nivåer bör följande förändringar beträffande övervakning eller behandling att utföras:

> 3 och $\leq 5 \times \text{ULN}$	Bekräfta med ytterligare ett leverprov: om värdet bekräftas skall ett beslut om fortsatt eller avbruten administrering av Thelin tas baserat på en individuell bedömning. Fortsätt att kontrollera aminotransferaserna minst varannan vecka. Om aminotransferasnivåerna återgår till värdena före behandlingen, skall man överväga att återgå till initial behandlingsregim i enlighet med villkoren som beskrivs nedan.
> 5 och $\leq 8 \times \text{ULN}$	Bekräfta med ytterligare ett leverprov. Om värdet bekräftas skall behandlingen sättas ut och aminotransferasnivåerna skall kontrolleras minst varannan vecka tills värdena har återgått till de normala. Om aminotransferasnivåerna återgår till värdena före behandlingen, överväg att återinsätta Thelin i enlighet med nedan angivna villkor.
$\geq 8 \times \text{ULN}$	Behandlingen ska avbrytas och Thelin ska ej återinsättas.

Om de förhöjda levertransferasnivåerna åtföljs av kliniska symptom på leverskada (t.ex. illamående, kräkningar, anorexi, feber, buksmärter, gulsot eller ovanlig letargi eller trötthet) eller vid förhöjt totalt bilirubin $> 2 \times \text{ULN}$, skall behandlingen avbrytas och Thelin bör ej sättas in på nytt.

Återinsättning av behandling:

Återinsättning av behandling med Thelin skall endast övervägas om de eventuella fördelarna av behandling med Thelin överväger de eventuella riskerna och då leveraminotransferasnivåerna befinner sig inom de värden som förelåg före behandlingen. Man bör rådgöra med en hepatolog.

Återinsättningen måste följa de riktlinjer som anges i avsnitt 4.2. Aminotransferasnivåerna måste därefter kontrolleras inom 3 dagar efter återinsättningen, och därefter efter ytterligare 2 veckor.

Därefter i enlighet med rekommendationerna ovan.

Existerande nedsatt leverfunktion

Studier av patienter med existerande nedsatt leverfunktion har inte genomförts. Thelin är kontraindicerat hos patienter med förhöjda leveraminotransferasvärden innan behandlingen inleds ($> 3 \times \text{ULN}$, eller med förhöjt konjugerat bilirubin $\geq 2 \times \text{ULN}$ före behandlingsstart, se avsnitt 4.3).

Blödning

Det föreligger en ökad risk för blödning vid användning av Thelin, huvudsakligen i form av näsblödning och blödning från tandköttet.

Vitamin K-antagonister

Thelin ökar plasmanivåerna av vitamin K-antagonister såsom warfarin, acenocumarol och fenprocoumon (se avsnitt 4.5).

Läkemedel som hämmar organiskt anjoniskt transportprotein (OATP)

Omfattningen av interaktionen med kraftfulla OATP-hämmare (t ex vissa statiner, proteinasinhibitorer, tuberkulostatika) är okänd. Eftersom detta kan medföra förhöjda plasmanivåer av sitaxentannatrium, bör patienter som behöver denna kombination noga övervakas för biverkningar som relateras till sitaxentannatrium (se avsnitt 4.5).

Orala preventivmedel

Thelin ökar exponering för östrogen då det ges samtidigt med orala preventivmedel (se avsnitt 4.5). Därför föreligger, i synnerhet hos kvinnor som röker, en ökad risk för tromboemboli. Med hänsyn till en teoretiskt högre risk för tromboemboli, bör samtidig användning av K-vitaminantagonister övervägas.

Graviditet

På grund av risken för fostertoxicitet, ska behandling med Thelin inte inledas hos fertila kvinnor, om de inte använder säkra preventivmedel. Vid behov skall graviditetstest göras (se avsnitt 4.6).

Pulmonell venooklusiv sjukdom (PVOD)

Det finns inga data tillgängliga beträffande användningen av Thelin hos patienter med pulmonell hypertension associerad med pulmonell venooklusiv sjukdom. Fall med livshotande lungödem har emellertid rapporterats vid behandling med vasodilatorer (huvudsakligen prostacyklin) hos dessa patienter. Om tecken på lungödem skulle uppstå då Thelin administreras till patienter med pulmonell hypertension, bör man således överväga att associerad venooklusiv sjukdom föreligger.

Hemoglobinkoncentration

Behandling med Thelin förknippades med dosrelaterad hemoglobinsänkning (se avsnitt 4.8). Den största delen av hemoglobinsänkningen upptäcktes under de första behandlingsveckorna och hemoglobinnivåerna stabiliserades efter 4 veckors behandling med Thelin. Hemoglobinkoncentrationen bör kontrolleras före behandlingen, efter 1 och 3 månader, samt var tredje månad därefter. Om en tydlig sänkning av hemoglobinkoncentrationen uppstår, bör ytterligare utredning göras för att fastställa orsaken och behovet av specifik behandling.

Hjälpämnen

Tabletterna innehåller laktosmonohydrat. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Sitaxentannatrium metaboliseras i levern av cytokrom P450 CYP2C9 och CYP3A4/5 isoenzymer. Sitaxentannatrium hämmar CYP2C9 och, i mindre utsträckning, CYP2C19, CYP3A4/5 och CYP2C8. Plasmakoncentrationerna av läkemedel som huvudsakligen metaboliseras av CYP2C9, kan öka vid samtidig administrering av sitaxentannatrium. Samtidig administrering av läkemedel som metaboliseras av CYP2C19 eller CYP3A4/5 förväntas inte medföra kliniskt signifikanta läkemedelsinteraktioner. Sitaxentannatrium påverkar inte transportproteinet p-glykoprotein men antas vara ett substrat för transportproteinet OATP.

Effekten av andra läkemedel på Thelin

Hämmare av organiskt anjoniskt transportprotein (OATP): Samtidig administrering med ciklosporin A, en potent hämmare av OATP, medförde en 6-faldig ökning av C_{min} samt en 67 % ökning i AUC för sitaxentan och därför är användning av Thelin kontraindicerat hos patienter som erhåller systemiskt ciklosporin A (se avsnitt 4.3). Clearance för ciklosporin A var oförändrat.

Graden av interaktioner med övriga hämmare av OATP (vissa HMG CoA-reduktashämmare t.ex. atorvastatin, proteashämmare t.ex. ritonavir, medel vid tuberkulos t.ex. rifamycin) är okänd men kan resultera i ökade plasmanivåer av sitaxentan. Den kliniska relevansen av detta är okänd. Patienter som behöver en samtidig administrering ska noga övervakas. Kliniska interaktionsstudier med nelfinavir, en måttlig hämmare av OATP, och pravastatin, hämmare av OATP med låg affinitet, visade inte några kliniska relevanta förändringar av plasmanivåerna för sitaxentan.

Flukonazol (hämmare av CYP2C19, CYP2C9 och CYP3A4/5): Samtidig administrering av Thelin och flukonazol påverkade inte clearance av sitaxentannatrium.

Ketokonazol (substrat och hämmare av CYP3A4/5): Samtidig administrering med Thelin orsakade inga kliniskt relevanta förändringar av clearance av vare sig sitaxentannatrium eller ketokonazol.

Nelfinavir (substrat för CYP3A4/5, CYP2C19): Samtidig administrering med Thelin orsakade inga kliniskt relevanta förändringar av clearance av vare sig sitaxentannatrium eller nelfinavir. Clearance av nelfinavir förändrades ej kliniskt relevant hos en person som klassificerats som långsam metaboliserare av CYP2C19.

Effekter av Thelin på andra läkemedel

Warfarin (K-vitaminantagonist, substrat för CYP2C9): Samtidig behandling med sitaxentannatrium medförde en 2,4-faldig ökning av exponeringen av S-warfarin. Patienter som behandlas med warfarin uppnår terapeutisk antikoagulation (INR-mål) med lägre doser av antikoagulantia vid samtidig behandling med sitaxentannatrium. En liknande ökning i antikoagulationseffekt kan förväntas med warfarinanaloger, inklusive acenocoumarol, fenprocoumon och fluindion. Då behandling med en K-vitaminantagonist inleds hos en patient som använder sitaxentannatrium, rekommenderas att man inleder med lägsta möjliga dos. För patienter som redan behandlas med K-vitaminantagonist, rekommenderas att dosen av K-vitaminantagonisten reduceras då behandling med sitaxentannatrium inleds. Under alla omständigheter skall INR övervakas regelbundet. Dosökning av K-vitaminantagonisten skall ske i små intervaller tills man uppnår ett lämpligt mål-INR. Om INR inte övervakas regelbundet och en ökad exponering av K-vitaminantagonisten förblir oupptäckt, kan allvarliga eller livshotande blödningsepisoder uppkomma.

Orala preventivmedel (substrat för CYP3A4/5): Samtidig administrering av Thelin och Ortho-Novum 1/35 (1 mg noretindron/ 0,035 mg etinylestradiol) medförde ökad exponering för etinylestradiol (substrat för CYP3A4/5) och noretindron (CYP3A4/5) på 59 % respektive 47 %. Vid analys av plasmakoncentrationerna av follikelstimulerande hormon (FSH), luteiniserande hormon (LH) och progesteron sågs dock ingen påverkan av sitaxentannatrium på den antiovulerande aktiviteten hos det orala preventivmedlet (se avsnitt 4.4).

Sildenafil (substrat för CYP3A4): En enstaka dos sildenafil 100 mg som gavs samtidigt med Thelin ökade C_{max} och AUC_{∞} av sildenafil med 18 % respektive 28 %. Ingen förändring av C_{max} eller AUC för den aktiva metaboliten, n-desmetylsildenafil, förelåg. Dessa förändringar i plasmakoncentrationerna för sildenafil betraktades inte som kliniskt relevanta. Interaktion med sildenafil kan vara allvarligt om uttalad hypotension uppstår. Resultat från undersökningar antyder att dosen sildenafil inte behöver justeras vid samtidig administrering av sitaxentannatrium.

Nifedipin (substrat för CYP3A4/5): Ingen kliniskt relevant förändring av clearance av nifedipin sågs då det gavs samtidigt med Thelin. Endast nifedipin i låg dos undersöktes. Därför kan en ökad exponering inte uteslutas vid högre doser av nifedipin.

Omeprazol (substrat för CYP2C19): Samtidig administrering av Thelin och omeprazol ökade omeprazols AUC_{0-24} med 30 %; C_{max} förblev oförändrat. Ändringen i AUC betraktades inte som kliniskt relevant.

Digoxin (substrat för p-glykoprotein): Samtidig administrering av Thelin förändrade inte farmakokinetiken hos digoxin, vilket indikerar att transportproteinet p-glykoprotein inte påverkas.

Ingen klinisk interaktionsstudie genomfördes med ett substrat för CYP2C8. Därför kan en interaktion med sådana läkemedel inte uteslutas.

4.6 Graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga data beträffande användning av sitaxentannatrium hos gravida kvinnor. Sitaxentannatrium orsakade teratogenicitet hos råttor (se avsnitt 5.3). Risken för människa är okänd. Thelin skall användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt, dvs. om inga andra behandlingsalternativ är tillgängliga.

Amning

Sitaxentannatrium detekterades i plasma hos diande ungar till honråttor som behandlats med sitaxentannatrium, vilket indikerar att sitaxentannatrium förekom i bröstmjölken. Det är inte känt om sitaxentannatrium utsöndras i bröstmjolk hos människor. Kvinnor bör inte amma då de tar Thelin.

Kvinnor i fertil ålder

På grund av risken för fostertoxicitet, får behandling inte inledas hos kvinnor i fertil ålder om de inte använder säkra preventivmedel. Graviditetstest skall göras vid behov.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts. En känd biverkning är yrsel, vilket kan påverka förmågan att köra bil eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Generell beskrivning

Säkerheten hos Thelin har utvärderats i kliniska prövningar hos mer än 1200 patienter med PAH, så väl som efter godkännandet för försäljning. Vid den rekommenderade dosen, i placebokontrollerade försök vid PAH, var de vanligaste biverkningarna som ansågs åtminstone eventuellt relaterade till behandlingen med Thelin, huvudvärk hos 15 % av patienterna, perifert ödem hos 9 % samt nästäppa hos 9 % av patienterna.

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad. Frekvenserna rapporteras som *mycket vanliga* ($\geq 1/10$), *vanliga* ($> 1/100$, $< 1/10$), *mindre vanliga* ($> 1/1\,000$, $\leq 1/100$), *sällsynta* ($> 1/10\,000$, $\leq 1/1\,000$) och *mycket sällsynta* ($\leq 1/10\,000$).

Biverkningar

Organsystem / Biverkning	Frekvens
<i>Blodet och lymfsystemet</i>	
Sänkning av hemoglobin (vilket i sällsynta fall resulterar i anemi), sänkning av hematokrit	Mindre vanliga
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	
Huvudvärk	Mycket vanliga
Sömnlöshet, yrsel	Vanliga
<i>Blodkärl</i>	
Gingival blödning, rodnad	Vanliga
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>	
Nästäppa, epistaxis	Vanliga
<i>Magtarmkanalen</i>	
Illamående, förstoppning, övre buksmärtor, kräkningar, dyspepsi och diarré	Vanliga
<i>Lever och gallvägar</i>	
Ökade nivåer av leveraminotransferaser, ökning av bilirubin (associerad med ökade nivåer av leveraminotransferaser)	Vanliga
Symtomatisk hepatit	Sällsynta

<i>Hud och subkutan vävnad</i>	
Utslag (av varierande typ)	Sällsynta
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>	
Muskelkramp	Vanliga
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>	
Trötthet, ödem (vanligen perifera)	Vanliga
<i>Undersökningar</i>	
INR-ökning (vid samtidig behandling med K-vitaminantagoist). Förlängd protrombintid (PT) (vid samtidig behandling med K-vitaminantagoist).	Vanliga

Ökning i leveraminotransferaser (se avsnitt 4.4)

Ökade nivåer av ASAT och/eller ALAT är associerade med sitaxentannatrium. I fas 2 och 3 studier med oralt administrerat Thelin hos patienter med PAH, observerades förhöjda nivåer av ALAT och/eller ASAT > 3 ULN hos 5 % av placebo-behandlade patienter (n=155) och 7 % av patienter behandlade med Thelin 100 mg (n=887). Förhöjda ALAT-värden > 5 ULN utgjorde 4 % (36/887) för sitaxentan 100 mg dagligen och 0,6 % i placebogruppen (1/155).

Populationen som erhöll sitaxentan inkluderade också patienter (n=53) som hade avbrutit annan behandling med endotelinreceptorantagonist på grund av avvikande leverfunktion. Denna specifika grupp hade en högre risk (19 %, n=10/53) att utveckla förhöjda nivåer av ASAT och/eller ALAT > 3 x ULN vilket indikerar att försiktighet ska iaktas då patienter inom denna grupp påbörjar behandling med sitaxentan.

Hemoglobinsänkning (se avsnitt 4.4)

Den genomsnittliga sänkningen av hemoglobinkoncentrationerna hos patienter som behandlades med Thelin var 0,5 g/dl (vid behandlingens slut). I placebokontrollerade studier noterades hemoglobinsänkning med > 15 % jämfört med utgångsvärdet hos 7 % av de patienter som behandlades med Thelin (n = 149) och hos 3 % av de patienter som behandlades med placebo (n = 155). En sänkning av hemoglobinkoncentrationen med minst 1 g/dl noterades hos 60 % av de patienter som behandlades med Thelin, jämfört med 32 % av de patienter som behandlades med placebo.

Erfarenheter efter att produkten godkänts för försäljning

Biverkningar rapporterade efter att produkten godkänts för försäljning fram tills idag har varit liknande dem som rapporterats under kliniska prövningar. Fall av samtidig förhöjning av transaminaser (ASAT och/eller ALAT) >8 x ULN och totalt bilirubin >2 x ULN har rapporterats efter administration av sitaxentannatrium. Detta kan leda till leversvikt, i vissa fall fatal, vilket understryker vikten av regelbunden kontroll av transaminaser och bilirubin.

4.9 Överdoser

Det finns ingen specifik erfarenhet av behandling av överdosering av Thelin. Vid överdosering skall symptomatiska och understödande åtgärder vidtas.

Vid kliniska försök gavs Thelin med en daglig dos om 1000 mg/dag under 7 dagar till friska frivilliga. De vanligaste biverkningarna vid denna dos var huvudvärk, illamående och kräkningar.

I en öppen hypertensionsstudie, erhöill 10 patienter 480 mg två gånger om dagen (en ca. 10 gånger högre daglig dos, jämfört med MRHD) i upp till 2 veckor. Huvudvärk (i vissa fall svår), perifert ödem samt anemier var de vanligaste biverkningarna hos dessa patienter. Inga av dessa ansågs allvarliga.

I en öppen PAH-studie rapporterades ett fall av leversvikt med dödlig utgång efter kronisk administrering av sitaxentan 600 mg per dygn, administrerad som 300 mg två gånger dagligen.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga antihypertensiva medel, ATC-kod: C02KX03

Verkningsmekanism

Endotelin-1 (ET-1) är en potent vaskulär parakrin och autokrin peptid i lungan och kan även främja fibros, cellproliferering, hjärthypertrofi, hjärtremodellering. ET-1 är även proinflammatorisk. ET-1-koncentrationerna är förhöjda i plasma och lungvävnad hos patienter med pulmonell arteriell hypertension (PAH), samt hos de som lider av andra hjärt- och kärlsjukdomar och bindvävssjukdomar, inklusive sklerodermi, akut och kronisk hjärtsvikt, myokardischemi, systemisk hypertoni, samt ateroskleros, vilket pekar på att ET-1 har en patogen roll i dessa sjukdomar. Vid PAH och hjärtsvikt, vid frånvaro av endotelinreceptorantagonism, korrelerar ET-1-koncentrationerna starkt med svårighetsgraden och prognosen för dessa sjukdomar. Vidare karakteriseras PAH av reducerad kväveoxidaktivitet.

ET-1-effekterna förmedlas via endotelin A-receptorer (ETA), som förekommer på glatta muskelceller, samt endotelin B-receptorer (ETB), som finns på endotelcellerna. Huvudsakliga effekter hos ET-1 som binds vid ETA är kärlsammandragning och kärlremodellering, medan bindning till ETB resulterar i ET-1-clearance, och vasodilaterande/antiproliferativa effekter delvis på grund av frigörande av kväveoxid och prostacyclin.

Thelin är en kraftfull (K_i 0,43 nM) och ytterst selektiv ETA-antagonist (ca. 6500 gånger mer selektiv för ETA, jämfört med ETB).

Effekt

Två randomiserade dubbelblinda placebokontrollerade undersökningar vid flera center genomfördes för att demonstrera effekten. STRIDE-1, som inkluderade 178 patienter, jämförde 2 orala doser Thelin (100 mg en gång om dagen och 300 mg en gång om dagen) med placebo under en 12-veckorsbehandling. Den 18 veckor långa STRIDE-2-undersökningen, genomfördes hos 246 patienter, och inkluderade 4 behandlingsgrenar: placebo en gång om dagen, Thelin 50 mg en gång om dagen, Thelin 100 mg en gång om dagen samt öppet märkt bosentan två gånger om dagen (blindad effektutvärdering, administrerad i enlighet med godkänd bipacksedel).

STRIDE-4 inkluderade 98 patienter randomiserade till sitaxentannatrium 50 mg, 100 mg och placebo en gång dagligen i 18 veckor. Effekt-endpoints inkluderade submaximal fysisk kapacitet, WHO funktionsklass och tid till klinisk försämring för samtliga studier, och hemodynamik för STRIDE-1.

Patienterna hade måttlig till svår (NYHA/WHO funktionsklass II-IV) PAH till följd av idiopatisk pulmonell arteriell hypertension (IPAH, även kallat primär pulmonell hypertension), bindvävssjukdom (CTD) eller medfött hjärtfel (CHD).

I dessa undersökningar, tillsattes försöksläkemedlet i patientens aktuella behandling, vilken kan ha inkluderat en kombination av digoxin, anticoagulantia, diuretika, syrgas och vasodilatorer (t.ex. kalciumkanalblockerare, ACE-hämmare). Patienter med existerande leversjukdom och patienter som använde icke-konventionella PAH-behandlingar (t.ex. iloprost) exkluderades.

Submaximal fysisk kapacitet: Detta utvärderades genom att man mätte avståndet som promenerades på 6 minuter (6-minuters promenadtest) efter 12 veckor för STRIDE-1 och efter 18 veckor för STRIDE-2 och STRIDE-4. I både STRIDE-1 och STRIDE-2 undersökningarna, medförde behandling med Thelin en i betydande mån förhöjd fysisk kapacitet. De placebokorrigerade ökningarna i promenadavstånd i hela kohorten, jämfört med basvärdet, var 35 meter ($p = 0,006$; ANCOVA) respektive 31 meter ($p < 0,05$; ANCOVA). I STRIDE-4 observerades i hela kohorten en statistiskt icke-signifikant placebokorrigerad median ökning på 24,3 meter ($p = 0,2078$). Bland patienter med PAH som associerades med CTD i STRIDE-1 och STRIDE-2, observerades en statistiskt signifikant skillnad jämfört med placebo (37,73 meter, $p < 0,05$).

Hemodynamiska parametrar: Dessa analyserades i STRIDE-1 för patienter i både funktionsklass II och III. Jämfört med placebobehandling, medförde Thelin en statistiskt signifikant förbättring i pulmonell kärlresistens (PVR) och hjärtindex efter 12 veckors behandling (se nedan).

Behandlingsjämförelse av förändring från baslinjen av PVR och hjärtindex efter vecka 12 indelat i funktionsklass – STRIDE 1: Sitaxentan 100 mg jämfört med placebo

Funktionsklass	Median skillnad jämfört med placebo (95% KI)	P-värde
PVR (dyne*sek/cm⁵)		
II	-124 (-222,7, -17,8)	0,032
III	-241,2 (-364,6, -136,4)	< 0,001
CI (L/min/m²)		
II	0,5 (0,2, 0,8)	0,003
III	0,3 (0,1, 0,5)	0,015

Systemisk kärlresistens ($-276 \text{ dynes*sek/cm}^5$ (16 %)) förbättrades efter 12 veckors behandling. Minskningen i det genomsnittliga pulmonella artärtrycket på 3 mmHg (6 %) var inte statistiskt signifikant.

Effekten av Thelin på sjukdomens utgång är okänt.

Funktionsklass: En minskning i symtomen av PAH observerades vid behandling med sitaxentannatrium 100 mg. Förbättring i funktionsklass observerades genomgående i alla studier (STRIDE-1, STRIDE-2 och STRIDE-4).

Långtidsöverlevnad: Det finns inga randomiserade studier som påvisar förmånliga effekter beträffande överlevnad vid behandling med sitaxentannatrium. Emellertid var patienter som fullbordade STRIDE-2 behöriga att ingå i öppna studier (STRIDE-2X och STRIDE-3). Sammanlagt 145 patienter behandlades med sitaxentannatrium 100 mg och deras långtidsöverlevnadsstatus bedömdes i ett minimum av 3 år. Inom denna totala patientgrupp, var Kaplan-Meiers 1,2 och 3 års överlevnadsberäkningar 96 %, 85 % respektive 78 %. Dessa överlevnadsberäkningar var snarlika i den subgrupp patienter som hade PAH associerat med CTD för den grupp som behandlades med Thelin (98 %, 78 % respektive 67 %). Beräkningarna kan ha påverkats av inledandet av nya eller ytterligare PAH-behandlingar, vilket var fallet hos 24 % av patienterna vid ett år.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Sitaxentannatrium absorberas snabbt efter oral administrering. Hos PAH-patienter erhålls maximala plasmakoncentrationer som regel inom 1 - 4 timmar. Den absoluta biotillgängligheten av Thelin är mellan 70 och 100 %. Vid administrering i samband med en fettrik måltid, minskades absorptionshastigheten ($C_{\max}$) av Thelin med 43 % och $T_{\max}$ fördröjdes (2 gånger längre) jämfört med fasta, men absorptionsmängden var oförändrad.

Distribution

Sitaxentannatrium är till mer än 99 % bundet till plasmaprotein, huvudsakligen albumin. Bindningsgraden är oberoende av koncentrationen i det kliniskt relevanta intervallet. Sitaxentannatrium tränger inte in i erythrocyter och förefaller inte passera blod-hjärnbarriären.

Metabolism och eliminering

Efter oral administrering till friska försökspersoner, metaboliseras sitaxentannatrium i hög grad. De huvudsakliga metaboliterna är minst 10 gånger mindre effektiva som ET_A-antagonister än sitaxentannatrium enligt ett standardtest *in vitro* för aktivitet. *In vitro* metaboliseras sitaxentannatrium av CYP2C9 och CYP3A4/5.

Studier *in vitro* med användning av mänskliga levermikrosomer eller primära hepatocyter visar att sitaxentannatrium hämmar CYP2C9 och, i mindre utsträckning, CYP2C8, CYP2C19 och CYP3A4/5.

Cirka 50 - 60 % av en oral dos utsöndras i urinen och resten elimineras via avföringen. Mindre än 1 % av dosen utsöndras som oförändrad aktiv substans. Terminal halveringstid för eliminering ($t_{1/2}$) är 10 timmar. Steady-state hos frivilliga försökspersoner uppnås inom cirka 6 dagar.

Ingen oväntad ackumulering i plasma observerades efter flera doser med den rekommenderade dagliga dosen på 100 mg. Dock medför icke-linjär farmakokinetik, vid doser på 300 mg eller högre, oproportionerligt högre plasmakoncentrationer av sitaxentannatrium.

Särskilda patientgrupper

Baserat på resultat av farmakokinetisk analys av patientgrupper och sammanställda farmakokinetiska data från flera undersökningar, fann man att kön, ras och ålder inte har någon kliniskt signifikant påverkan på sitaxentannatriums farmakokinetik.

Nedsatt leverfunktion

Den påverkan som nedsatt leverfunktion kan ha på farmakokinetiken hos sitaxentannatrium har inte utvärderats (se avsnitt 4.3).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I upprepade dos-toxicitetsstudier har man observerat dosrelaterade leverförändringar (vikt, centrilobular hypertrofi, ibland nekros), induktion av hepatiska läkemedelsmetaboliserande enzymer och något minskade erytron-parametrar, hos möss, råttor och hundar. Vid höga doser noterades också dosrelaterade öknings i protrombintid (PT) och aktiverad partiell tromboplastintid (APTT), huvudsakligen hos råttor, samt koagulopati (blödningar) hos råttor och hundar, men inte hos möss. Betydelsen av dessa resultat för människor är okänd.

Hos råttor, men inte hos möss eller hundar, observerades tubulär atrofi i testis. I 26-veckorsstudien förekom en mycket låg incidens av lindrig till kraftig degenerering/atrofi av sädesledarepitel; medan det i 99-veckorsstudien fanns en dosrelaterad något förhöjd nivå av minimal till mild fokal atrofi vid doser på 29 till 94 gånger den humana exponeringen.

Reproduktionstoxicitet har endast utvärderats hos råttor. Thelin påverkade inte fertiliteten hos hanar eller honor. Thelin var teratogent vid den lägsta undersökta dosen hos råttor, motsvarade mer än 30 gånger den dos som människor exponeras för. Dosberoende missbildningar av huvudet, munnen, ansiktet och stora blodkärl förekom. NOAEL har ej fastställts.

Administrering av Thelin till honråttor från sen dräktighet fram till digivning medförde reducerad överlevnad hos ungar och orsakade tubulär aplasi av testis och försenad vaginal öppning vid den lägsta exponering som testades (17 – 45 gånger mänsklig exponering). Stora / onormalt formade leverar, försenad utveckling av hörselfunktionen, fördröjd preputial separation samt ett minskat antal embryoinplantationer förekom vid högre maternella doser.

Tester *in vitro* och *in vivo* beträffande genetisk toxikologi gav inga bevis för kliniskt relevant genotoxisk potential.

Thelin var inte karcinogent vid administration till råttor i 97-99 veckor, eller vid administration till p53(+/-) transgena möss i 6 månader.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Cellulosa, mikrokristallin (E460)
Laktosmonohydrat
Hypromellos (E464)
Natriumstärkelseglykolat
Magnesiumstearat (E470b)
Dinatriumfosfat, vattenfritt (E339)
Askorbylpalmitat (E304)
Dinatriumedetat
Monobasiskt natriumfosfat (E339)

Dragering:

Stearinsyra (E570b)
Hypromellos (E464)
Cellulosa, mikrokristallin (E460)
Titandioxid (E171)
Gul järnoxid (E172)
Röd järnoxid (E172)
Talk (E553b)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

24 månader

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25° C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/ACLAR/aluminiumblisterförpackningar med skyddspapper på baksidan, innehåller 14 tabletter.
Kartonger med 14, 28, 56 eller 84 tabletter.
Flaskor av högdensitetspolyetylen (HDPE), med 28 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pfizer Limited
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Storbritannien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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 FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

10 Augusti 2006

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på EMEAs hemsida: <http://www.ema.europa.eu/>.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BILAGA II

- A. INNEHAVARE AV TILLVERKNINGSTILLSTÅND SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR FÖR GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

A. INNEHAVARE AV TILLVERKNINGSTILLSTÅND SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

Pfizer Service Company
Hoge Wei 10
B-1930
Zaventem
Belgien

I läkemedlets tryckta bipacksedel skall namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta satsen anges.

B. VILLKOR FÖR GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

- **VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE FÖRORDNANDE OCH ANVÄNDNING SOM ÅLAGTS INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

Receiptbelagt läkemedel. (Se bilaga I: Produktresumén avsnitt 4.2).

- **VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

Innehavare av tillverkningsstillstånd skall sätta upp ett övervakningsprogram för att samla in information om: demografi över patienter som förskrivs Thelin, eventuella biverkningar och orsak till avbrytande av Thelin. Beståndsdelarna av ett sådant program bör ha godkänts av kompetenta nationella tillsynsmyndigheter i varje medlemsstat och satt i verk innan produkten släpps på marknaden.

Innehavare av tillverkningsstillstånd och tillsynsmyndigheter måste komma överens om beståndsdelarna av ett kontrollerat distributionssystem, och måste implementera ett sådant program på nationell nivå för att försäkra att alla läkare som avser att förskriva Thelin, innan föreskrivning, förses med informationsmaterial som innehåller följande:

- produktinformation
- läkarinformation om Thelin
- patientinformationskort
- patientinformationskort för partner

Läkarinformation om Thelin bör innehålla följande nyckelelement:

- Att Thelin är fostertoxiskt
 - Användning av effektivt preventivmedel hos kvinnor som kan föda barn
 - Möjlig interaktion med orala preventivmedel och ökad risk för tromboembolism
 - Behov av att ge kvinnliga patienter råd om fostertoxicitet, preventivmedel, eventuellt behov av graviditetstest samt tillvägagångssätt vid graviditet
 - Hänvisning till specialistläkare eller läkare med erfarenhet av fostertoxicitet och dess diagnos för utvärdering och råd
- Att Thelin är toxiskt för levern
 - Behov av leverfunktionstest innan och under behandling
 - Kontraindikationer hos patienter med existerande leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh klass A-C)

- Kontraindikationer hos patienter med förhöjt konjugerat bilirubin > 2 ULN före behandlingsstart.
- Behov av noggrann övervakning om leverenzymerna uppnår > 3 övre normal gräns (ULN):
 - > 3 och $\leq 5 \times$ ULN: Bekräfta med ytterligare ett leverprov: om värdet bekräftas skall ett beslut om fortsatt eller avbruten administrering av Thelin tas baserat på en individuell bedömning. Fortsätt att kontrollera aminotransferaserna minst varannan vecka. Om aminotransferasnivåerna återgår till värdena före behandlingen, skall man överväga att återgå till initial behandlingsregim.
 - > 5 och $\leq 8 \times$ ULN: Bekräfta med ytterligare ett leverprov. Om värdet bekräftas skall behandlingen sättas ut och aminotransferasnivåerna skall kontrolleras minst varannan vecka tills värdena har återgått till de normala. Om aminotransferasnivåerna återgår till värdena före behandlingen, kan man överväga att återinsätta Thelin
 - $> 8 \times$ ULN: Behandlingen ska avbrytas och Thelin ska ej återinsättas.
- Att behandling med Thelin ofta orsakar en sänkning i hemoglobin och relaterade röda blodkroppssparametrar
 - Behov av en komplett blodcellsräkning innan påbörjande och övervakning vid kliniskt lämpliga intervaller
- Thelins effekt på blödningsbenägenhet
 - Interaktion med warfarin och vitamin K-antagonister vilket leder till ett ökat INR-värde.
 - Behov av sänka etablerad dos av vitamin K-antagonist vid påbörjande av sitaxentan-behandling.
 - Påbörja vitamin K-antagonistbehandling vid reducerad dos om natriumsitaxentan vid redan befintlig natriumsitaxentan-behandling
 - Behov av regelbunden bevakning av INR-värde.
 - Var uppmärksam på möjligheten för blödning och undersök där så är lämpligt.
 - Ökad risk för näsblödning och gingival blödning.
- Att Thelin interagerar med ciklosporin A vilket kan leda till en högre Thelin-koncentration i blod och därmed en ökad risk för biverkningar.
- Att säkerhetsdatabasen över Thelin är begränsad och läkare uppmuntras att värva patienter till ett övervakningsprogram för att öka kunskapen om viktiga allvarliga läkemedelsbiverkningar. Övervakningsprogrammet bör uppmuntra läkare att rapportera allvarliga läkemedelsbiverkningar och nedanstående särskilt utvalda allvarliga läkemedelsbiverkningar omedelbart och andra icke-allvarliga biverkningar med 3 månaders intervall.

Informationen bör inkludera:

- Anonyma patientuppgifter – ålder, kön, och PAH- etologi.
- Samtidiga läkemedel
- Anledning till avbrytande
- Allvarliga läkemedelsbiverkningar
- Samtliga allvarliga läkemedelsbiverkningar
- Ökning av leverenzymerna till $> 3 \times$ ULN
- Förhöjt konjugerat bilirubin > 2 ULN
- Anemi
- Blödning
- Graviditet och utgång
- Lungödem (förknippat med venooklusiv sjukdom)
- Misstänkta interaktioner
- Oförväntade allvarliga läkemedelsbiverkningar enligt produktresumén.

Patientinformationskortet bör innehålla följande information:

- att Thelin är fostertoxiskt
- behovet att försäkra att kvinnor i barnafödande ålder använder effektivt preventivmedel och att patienter bör informera läkare vid möjlig graviditet eller innan ett nytt recept skrivs ut.
- behovet av kvinnliga patienter att kontakta behandlande läkare omedelbart om de misstänker att de kan gravida.
- att Thelin är toxiskt för lever och att regelbundna blodprov kommer att behövas.
- behovet att tala om för läkare om eventuella biverkningar
- behovet att tala om för läkaren att de tar Thelin.

Patientinformationskort för partner bör inkludera följande information:

- att Thelin är fostertoxiskt och att kvinnor i barnafödande ålder måste använda ett effektivt preventivmedel.

ÖVRIGA VILLKOR

System för farmakovigilans

Innehavaren av godkännande för försäljning (MAH) måste säkerställa att systemet för farmakovigilans, som beskrivet i version 2.0 som presenteras i Modul 1.8.1 i ansökan om godkännande för försäljning, är på plats och i funktion före och medan produkten marknadsförs.

Plan för riskhantering

MAH förpliktigar sig till att utföra de studier och ytterligare farmakovigilansåtgärder som beskrivs i farmakovigilansplanen, som överenskommet i version 5 av planen för riskhantering (RMP) som presenteras i modul 1.8.2 av ansökan om godkännande för försäljning och alla senare uppdateringar av RMP som överenskommet av CHMP.

I enighet med CHMP-riktlinjerna om riskhanteringssystem för humanläkemedel, skall den uppdaterade RMP:n lämnas in samtidigt som nästa Periodiska Säkerhetsrapport (PSUR).

Dessutom skall en uppdaterad RMP lämnas in

- När ny information erhålls som kan påverka den nuvarande Säkerhetsspecifikationen, Farmakovigilansplanen eller riskminimeringsaktiviteter
- Inom 60 dagar från det att en viktig milstolpe (farmakovigilans eller riskminimering) uppnåtts
- På begäran från European Medicines Agency

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

A. MÄRKNING

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ DEN YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

BLISTERLÅDA

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Thelin 100 mg filmdragerade tabletter
Sitaxentannatrium

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller 100 mg sitaxentannatrium

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktosmonohydrat

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

14 filmdragerade tabletter i blisterförpackning
28 filmdragerade tabletter i blisterförpackning
56 filmdragerade tabletter i blisterförpackning
84 filmdragerade tabletter i blisterförpackning

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYNHÅLL OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP: {MM/ÅÅÅÅ}

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25° C.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL
--

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)
--

Pfizer Limited
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Storbritannien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING
--

EU/1/06/353/001 (14 filmdragerade tabletter i blisterförpackning)
EU/1/06/353/002 (28 filmdragerade tabletter i blisterförpackning)
EU/1/06/353/003 (56 filmdragerade tabletter i blisterförpackning)
EU/1/06/353/004 (84 filmdragerade tabletter i blisterförpackning)

13. BATCHNUMMER

Lot: {nummer}

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANSVISNING

16. INFORMATION I BLINDSKRIFT

sitaxentan

Kommer att skrivas i blindskrift vid tillverkningstillfället.

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**PVC/ACLAR/aluminiumblistrar på pappersbas****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Thelin 100 mg filmdragerade tabletter
Sitaxentannatrium

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pfizer Limited

3. UTGÅNGSDATUM

EXP: {MM/ÅÅÅÅ}

4. BATCHNUMMER

Lot: {nummer}

5. ÖVRIGT

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ
INNERFÖRPACKNINGEN**

Flasketikett (fix-a form)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Thelin 100 mg filmdragerade tabletter
Sitaxentannatrium

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller 100 mg sitaxentannatrium

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktosmonohydrat

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

28 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM
SYNHÅLL OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP:

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25° C.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Pfizer Limited
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Storbritannien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/06/353/005

13. BATCHNUMMER

Lot:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANSVISNING**16. INFORMATION I BLINDSKRIFT**

sitaxentan

Kommer att skrivas i blindskrift vid tillverkningstillfället.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

B. BIPACKSEDEL

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BIPACKSEDEL: INFORMATION TILL ANVÄNDAREN

Thelin 100 mg filmdragerade tabletter sitaxentannatrium

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel.

- Spara denna bipacksedel, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar symptom som liknar dina.
- Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

I denna bipacksedel finner du information om:

1. Vad Thelin är och vad det används för
2. Innan du tar Thelin
3. Hur du tar Thelin
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Thelin ska förvaras
6. Övriga upplysningar

1. VAD THELIN ÄR OCH VAD DET ANVÄNDS FÖR

Thelin används för att sänka blodtrycket i blodkärlen då detta tryck är förhöjt vid pulmonell arteriell hypertension (PAH). Pulmonell arteriell hypertension är den term som används då hjärtat har svårt att pumpa blod till lungorna. Thelin sänker blodtrycket genom att vidga dessa kärl, så att hjärtat kan pumpa blodet mera effektivt. Detta kommer att göra det lättare för dig att ägna dig åt fysisk aktivitet.

2. INNAN DU TAR THELIN

Ta inte Thelin:

- Om du är **allergisk** (överkänslig) mot Thelin eller någon av de övriga ingredienserna i dessa tabletter
- Om du har eller har haft **svåra leverproblem**
- Om du har **förhöjda nivåer av vissa leverenzym** (upptäcks via blodprov)
- Om du tar **ciklosporin A** (används för att behandla psoriasis och reumatisk artrit, och för att förhindra bortstötning av lever- eller njurtransplantat)
- Om du **ammar** (se avsnittet "Graviditet och amning" nedan)
- Om du är **barn eller ungdom** under 18 år.

Var särskilt försiktig med Thelin:

- Om du kan bli **gravid** eller om du är gravid (var god läs avsnittet "Graviditet och amning" nedan)
- Om du **utvecklar leverproblem** eller symptom som kan vara relaterade till levern (se "Att testa för leverproblem" nedan)
- Om du **tar, eller börjar ta antikoagulationsmedel** (t.ex. warfarin, acenokumarol, fenprocoumon eller fluindion) för att förhindra blodproppar. Doseringen av dessa läkemedel kan komma att behöva justeras av din läkare
- Om du **tar statiner**, (t.ex. pravastatin eller simvastatin)
- Om du **tar nifedipine i hög dos**.

Om något av detta gäller dig, ska du tala om det för din läkare innan du börjar ta Thelin.

Två blodprover kommer att göras innan du börjar ta Thelin och periodvis under behandlingen

Test för leverproblem

Thelin kan påverka din lever. Din läkare kommer att ta blodprover för att kontrollera att din lever fungerar som den ska, före och under behandlingen med Thelin. Det är viktigt att dessa tester görs varje månad under behandlingen, även om du inte har några symptom alls.

Om du märker några av följande tecken:

- illamående
- kräkningar
- aptitförlust
- feber
- ovanlig trötthet
- buksmärta (magont)
- gul färg på huden och ögonen (gulsot)

Tala omedelbart med din läkare. Det kan vara tecken på att din lever inte fungerar som den ska.

Test för anemi

Detta blodprov kommer att göras före behandlingen, och därefter en månad och tre månader efter det att du börjar ta Thelintabletterna. Därefter kommer prov att tas var tredje månad för att kontrollera om du har blodbrist (en reducerad mängd röda blodkroppar).

För din egen säkerhet är det viktigt att du tar regelbundna blodprover.

Intag av andra läkemedel

Tala om för läkare eller apotekspersonalen om du tar, eller nyligen har tagit några andra läkemedel. Detta gäller även läkemedel som du köpt receptfritt, naturläkemedel och vitaminer.

Dessa läkemedel kan hindra effekten av Thelin.

Ta inte Thelin om du nu tar ciklosporin A.

Thelin ska användas med försiktighet om du nu tar eller börjar ta vitamin K-antagonister (t ex warfarin, acenokumarol, fenprocoumon eller flumadion).

Körförmåga och användning av maskiner

Du bör inte köra bil eller använda maskiner om du känner dig yr.

Graviditet och amning

Om du kan bli gravid, måste du använda ett effektivt preventivmedel medan du tar Thelin. Din läkare kommer att ge dig råd beträffande lämpligt preventivmedel. Din läkare kan rekommendera månatliga graviditetstester medan du tar Thelin.

Om en menstruation uteblir eller om du tror att du kan vara gravid, ska du omedelbart tala med din läkare. Han eller hon kanske vill att du upphör att ta Thelin. **Tala omedelbart om för din läkare om du planerar att bli gravid inom en nära framtid.**

Amma inte om du tar detta läkemedel. Det är okänt huruvida det överförs till bröstmjolk.

Viktig information om några innehållsämnen i Thelin

Thelintabletterna innehåller laktosmonohydrat. Om du inte tål vissa sockerarter, ska du tala med din läkare innan du börjar ta Thelintabletterna.

3. HUR DU TAR THELIN

Vanlig dos är en 100 mg tablett om dagen.

Ta alltid Thelin exakt på det vis som din läkare har sagt. Fråga din läkare eller apotekspersonalen om du är osäker.

- **Försök att ta tablettens vid samma tidpunkt varje dag**, så att du lättare kommer ihåg den.
Svälj tablettens hel med vatten. Det spelar ingen roll om du tar den i samband med måltid eller ej.

Ta inte mer än en tablett om dagen. Du kan behöva ta Thelin under en eller två månader innan du märker någon effekt.

Om du har tagit för stor mängd av Thelin

Om du upptäcker att du har tagit fler Thelintabletter än din läkare har rekommenderat (eller om någon annan har tagit dina Thelintabletter), ska du omedelbart kontakta din läkare. Om du inte får tag på din läkare, ska du åka till närmaste sjukhus och ta förpackningen med dig.

Om du har glömt att ta Thelin

Om du missar en dos, ska du ta den överhoppade dosen så snart du kommer ihåg det, men **ta inte två tabletter på samma dag**.

Om du slutar att ta Thelin

Tala med din läkare innan du avbryter behandlingen.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. EVENTUELLA BIVERKNINGAR

Liksom alla läkemedel kan Thelin orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

Mycket vanlig biverkning (påverkar mer än 1 av 10 patienter):

- huvudvärk

Vanliga biverkningar (påverkar mer än 1 av 100 patienter):

- svullna armar och ben
- sömnlöshet
- tilltäppt näsa och näsblod
- blödning från tandköttet
- illamående och/eller kräkningar, förstoppning, magont, matsmältningsbesvär och diarré
- rödflammighet
- muskelkramp
- yrsel
- trötthet
- längre koagulationstid i blodet
- gulfärgning av hud eller ögon (gulsot) och kvarstående illamående och/eller kräkningar vilket kan tyda på förändrad leverfunktion

Sällsynta biverkningar (påverkar mindre än 1 av 1000 personer):

- leverskador
- utslag
- anemi (låg halt röda blodkroppar)

För ytterligare detaljer beträffande leverproblem, se "Test för leverproblem" i avsnitt 2.

Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

5. HUR THELIN SKA FÖRVARAS

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Använd inte Thelin efter det utgångsdatum som anges på blisterförpackningen, flaskan eller kartongen efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras vid högst 25° C.

Medicinen ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man gör med mediciner som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. ÖVRIGA UPPLYSNINGAR

Innehållsdeklaration

- Det **aktiva ämnet** är sitaxentannatrium
- Övriga innehållsämnen är:
 - **Tablettens kärna** innehåller mikrokristallin cellulosa (E460), laktosmonohydrat, hypromellos (E464), natriumstärkelseglykolat, magnesiumstearat (E470b), vattenfritt dinatriumfosfat (E339), askorbylpalmitat (E304), dinatriumedetat samt monobasiskt natriumfosfat (E339).
 - **Drageringen** innehåller stearinsyra (E570b), hypromellos (E464), mikrokristallin cellulosa (E460), titandioxid (E171), gul järnoxid (E172), röd järnoxid (E172) samt talk (E553b).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Thelin 100 mg dragerade tabletter är guloranga, kapselformade tabletter som märkts med T-100 på ena sidan.

Thelin tillhandahålls i blisterförpackningar om 14, 28, 56 och 84 tabletter samt i flaskor med 28 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Innehavare av godkännande för försäljning:

Pfizer Limited
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Storbritannien

Tillverkare

Pfizer Service Company
Hoge Wei 10
B-1930
Zaventem
Belgica

Ytterligare upplysningar om detta läkemedel kan erhållas hos ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning.

België /Belgique / Belgien

Pfizer S.A./N.V.

Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Luxembourg/Luxemburg

Pfizer S.A.

Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

България

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България

Тел.: +359 2 970 4333

Magyarország

Pfizer Kft.

Tel.: + 36 1 488 37 00

Česká republika

Pfizer s.r.o.

Tel: +420-283-004-111

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd.

Tel : + 356 21 22 01 74

Danmark

Pfizer ApS

Tlf: +45 44 20 11 00

Nederland

Pfizer bv

Tel: +31 (0)10 406 43 01

Deutschland

Pfizer Pharma GmbH

Tel: +49 (0)30 550055 51000

Norge

Pfizer AS

Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal

Tel: +372 6 405 328

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.

Tel: +43 (0)1 521 15-0

Ελλάδα

Pfizer Hellas A.E

Τηλ: +30 210 6785800.

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 335 61 00

España

Pfizer S.A.

Tel: +34 91 490 99 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.

Tel: +351 21 423 5500

France

Pfizer

Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

România

Pfizer România S.R.L.

Tel: +40 21 207 28 00

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland

Tel: 1800 633 363 (toll free)

+44 (0)1304 616161

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL

Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana

Tel: + 386 (0)1 52 11 400

Ísland

Vistor hf.

Sími: + 354 535 7000

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka

Tel: +421-2-3355 5500

Italia

Pfizer Italia S.r.l.

Tel: +39 06 33 18 21

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

Denna bipacksedel godkändes senast den

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på EMEAs hemsida: <http://www.ema.europa.eu/>
Liksom länkar till andra hemsidor rörande sällsynta sjukdomar och orphan drugs.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning