

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

Arzneimittel nicht länger zugelassen

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Thelin 100-mg-Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 100 mg Sitaxentan-Natrium.

Sonstige Bestandteile:

Enthält außerdem 166,3 mg Lactose-Monohydrat.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Kapselförmige gelbe bis orangefarbene Filmtabletten, auf einer Seite mit der Prägung „T-100“ versehen.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung von Patienten mit Pulmonalarterienhypertonie (PAH) der Funktionsklasse III der Weltgesundheitsorganisation WHO zur Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit. Die Wirksamkeit im Hinblick auf primäre pulmonale Hypertonie und auf pulmonale Hypertonie mit assoziierter Bindegewebserkrankung ist erwiesen.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die Behandlung darf nur von einem Arzt eingeleitet und überwacht werden, der in der Behandlung von PAH erfahren ist.

Thelin ist in einer Dosierung von 100 mg einmal täglich einzunehmen. Der Wirkstoff kann mit oder zwischen den Mahlzeiten und zu jeder Tageszeit eingenommen werden.

Falls auch nach mindestens 12-wöchiger Thelin-Behandlung eine klinische Verschlechterung zu beobachten ist, sind Behandlungsalternativen zu erwägen. Jedoch kam es bei einigen Patienten, die bis zur 12. Woche nicht auf die Thelin-Behandlung angesprochen hatten, zu einem positiven Ansprechen bis zur 24. Woche, so dass eine Verlängerung der Behandlungsdauer um weitere 12 Wochen in Betracht gezogen werden kann.

Höhere Dosierungen erbrachten keinen hinreichend großen Nutzen, um das erhöhte Risiko unerwünschter Reaktionen, insbesondere von Leberschäden, zu rechtfertigen (siehe Abschnitt 4.4).

Absetzen der Behandlung

Es gibt nur begrenzte Erfahrungswerte im Hinblick auf das abrupte Absetzen von Sitaxentan-Natrium. Es zeigten sich keine Anzeichen für akute Rückschläge.

Dosierung bei Leberfunktionsstörungen:

Studien an Patienten mit bereits vorliegenden Leberfunktionsstörungen wurden nicht durchgeführt. Thelin ist kontraindiziert für Patienten, die bereits vor Behandlungsbeginn erhöhte Leber-Aminotransferase-Werte (von $>3 \times \text{ULN}$ [Obergrenze des Normalbereichs]) oder erhöhte Bilirubinwerte (von $>2 \times \text{ULN}$) aufweisen (siehe Abschnitt 4.3).

Dosierung bei Nierenfunktionsstörungen:

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen ist keine Anpassung der Dosierung erforderlich.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen (<18 Jahre):

Thelin wird für die Anwendung bei Kindern unter 18 Jahren aufgrund des Fehlens von Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit nicht empfohlen.

Ältere Patienten:

Bei Patienten über 65 Jahren ist keine Anpassung der Dosierung erforderlich.

Anwendung bei Patienten, die andere Arzneimittel anwenden:

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Thelin bei gleichzeitiger Gabe von anderen Therapeutika für PAH (z. B. Epoprostenol, Sildenafil, Iloprost) wurden nicht im Rahmen kontrollierter klinischer Studien erforscht. Daher ist bei einer gleichzeitigen Anwendung Vorsicht geboten.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile

Leichte bis schwere Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh-Klasse A–C)

Erhöhte Aminotransferase-Werte vor Behandlungsbeginn (Aspartat-Aminotransferase-Werte [AST] und/oder Alanin-Aminotransferase-Werte (ALT) von $>3 \times \text{ULN}$)

Erhöhte Bilirubinwerte ($>2 \times \text{ULN}$) vor Behandlungsbeginn

Gleichzeitige Gabe von Cyclosporin A (siehe Abschnitt 4.5).

Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Wirksamkeit von Thelin als Monotherapie bei Patienten mit PAH der Funktionsklasse IV der NYHA/WHO (New York Heart Association/Weltgesundheitsorganisation) ist nicht erwiesen. Bei einer Verschlechterung des klinischen Zustands ist eine Umstellung auf eine für das schwere Krankheitsstadium empfohlene Therapie (z. B. Epoprostenol) zu erwägen (siehe Abschnitt 4.2).

Leberfunktion:

Mit PAH wurden abnorme Leberfunktionen assoziiert. Die Klasse der Endothelinrezeptor-Antagonisten wurde mit abnormen Leberfunktionsstörungen assoziiert.

Mit Thelin assoziierte erhöhte AST- und/oder ALT-Werte treten sowohl in frühen als auch in späten Behandlungsstadien auf, verlaufen gewöhnlich langsam und sind normalerweise asymptomatisch. Im Rahmen klinischer Studien erwiesen sich diese Veränderungen bei Einhaltung einer entsprechenden Überwachung und der Richtlinien für das Absetzen normalerweise als reversibel. Erhöhte Leber-Aminotransferase-Werte können sich im Verlauf der fortgesetzten Behandlung mit Sitaxentan-Natrium spontan rückbilden.

Der Mechanismus der Lebertoxizität ist nicht vollständig untersucht und kann möglicherweise zwischen den einzelnen Endothelinrezeptor-Antagonisten variieren. Bei Patienten, bei denen andere Endothelinrezeptor-Antagonisten wegen Veränderungen der Leberenzyme abgesetzt wurden, sollte der Behandlungsbeginn mit Sitaxentan nur unter entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen erfolgen (siehe Abschnitt 4.8).

Da mit der Behandlung assoziierte Erhöhungen der AST- und/oder ALT-Werte Marker für potenzielle schwere Leberschäden darstellen, sind die Leber-Aminotransferase-Spiegel vor Behandlungsbeginn sowie anschließend monatlich zu bestimmen. Liegen die AST- und/oder ALT-Werte vor Behandlungsbeginn über 3 x ULN oder sind die Bilirubinwerte >2 x ULN, ist die Anwendung von Thelin kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Empfehlungen für im Verlauf der Behandlung auftretende erhöhte ALT/AST-Werte:

Sollten die ALT/AST-Messwerte auf die folgenden Werte ansteigen, sind Änderungen der Überwachung oder Behandlung angebracht.

>3 und $\leq 5 \times$ ULN: Durch einen weiteren Lebertest absichern. Bei Bestätigung sollte eine individuelle Entscheidung getroffen werden, ob die Thelin-Behandlung fortzusetzen oder abzubrechen ist. Die Aminotransferase-Werte sind weiterhin im Abstand von maximal 2 Wochen zu überwachen. Sinken die Aminotransferase-Spiegel wieder auf die vor der Behandlung gemessenen Werte ab, kann überlegt werden, das initiale Behandlungsschema nach den oben genannten Vorgaben wieder aufzunehmen.

>5 und $\leq 8 \times$ ULN: Durch einen weiteren Lebertest absichern und bei Bestätigung die Behandlung abbrechen und die Aminotransferase-Spiegel bis zur Normalisierung der Spiegel im Abstand von maximal 2 Wochen überwachen. Sinken die Aminotransferase-Spiegel wieder auf die vor der Behandlung gemessenen Werte ab, kann die Wiederaufnahme der Thelin-Behandlung unter im Folgenden beschriebenen Bedingungen erwogen werden.

$\geq 8 \times$ ULN: Die Therapie muss abgebrochen werden und es darf keine Wiederaufnahme der Thelin-Behandlung erwogen werden.

Gehen die erhöhten Leber-Transferase-Werte mit klinischen Symptomen einer Leberschädigung (bspw. mit Übelkeit, Erbrechen, Anorexie, Fieber, Bauchschmerzen, Gelbsucht oder außergewöhnlicher Lethargie oder Müdigkeit) einher oder mit einer Erhöhung des Gesamtbilirubin-Spiegels auf >2 x ULN, ist die Behandlung abzubrechen und es darf keine Wiederaufnahme der Thelin-Behandlung erwogen werden.

Wiederaufnahme der Behandlung:

Die Wiederaufnahme der Thelin-Behandlung ist nur dann zu erwägen, wenn der potenzielle Nutzen der Thelin-Behandlung die potenziellen Risiken überwiegt und wenn die Leber-Aminotransferase-Spiegel im Rahmen der vor der Behandlung gemessenen Werte liegen. Es sollte ein Hepatologe konsultiert werden. Bei einer Wiederaufnahme sind die in Abschnitt 4.2 aufgeführten Richtlinien zu befolgen. Die Aminotransferase-Spiegel sind in diesem Fall innerhalb von 3 Tagen nach der Wiederaufnahme zu überprüfen sowie nochmals nach 2 weiteren Wochen und anschließend gemäß den im Vorhergehenden aufgeführten Empfehlungen.

Bereits vorliegende Leberfunktionsstörung:

Studien an Patienten mit bereits vorliegenden Leberfunktionsstörungen wurden nicht durchgeführt. Thelin ist kontraindiziert für Patienten, die bereits vor Behandlungsbeginn erhöhte Leber-Aminotransferase-Werte (von >3 x ULN) oder erhöhte Bilirubinwerte >2 x ULN aufweisen (siehe Abschnitt 4.3).

Blutungsbereitschaft

Bei der Thelin-Behandlung besteht ein erhöhtes Blutungsrisiko, und zwar hauptsächlich in Form von Nasen- und Zahnfleischbluten.

Vitamin-K-Antagonisten

Durch Thelin erhöhen sich die Plasma-Spiegel von Vitamin-K-Antagonisten wie z. B. Warfarin (siehe Abschnitt 4.5).

Wirkstoffe, die Organische-Anionen-Transportierende-Polypeptide (OATP) hemmen

Das Ausmaß der Wechselwirkungen mit potenten OATP-Hemmern (z. B. einige Statine, Proteinase-Inhibitoren, Tuberkulostatika) ist nicht bekannt. Da diese zu erhöhten Sitaxentan-Natrium-Plasmaspiegeln führen könnten, sind Patienten, die eine Wirkstoffkombination benötigen, eingehend im Hinblick auf unerwünschte Ereignisse in Verbindung mit Sitaxentan-Natrium hin zu überwachen (siehe Abschnitt 4.5).

Orale Kontrazeptiva

Bei gleichzeitiger Einnahme oraler Kontrazeptiva führt Thelin zu einer verstärkten Östrogen-Exposition (siehe Abschnitt 4.5). Daher besteht besonders bei Frauen die rauchen, ein erhöhtes Risiko für eine Thrombembolie. Angesichts des theoretisch erhöhten Risikos einer Thromboembolie ist eine herkömmliche Begleittherapie mit Vitamin-K-Antagonisten in Betracht zu ziehen.

Schwangerschaft

Aufgrund seiner potenziellen teratogenen Wirkung darf Thelin bei Frauen im gebärfähigen Alter nicht angewandt werden, es sei denn, sie wenden zuverlässige Verhütungsmaßnahmen an. Falls erforderlich, sollte ein Schwangerschaftstest durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.6).

Pulmonale veno-okklusive Erkrankung (PVOD)

Bei Patienten mit Pulmonalarterienhypertonie assoziiert mit pulmonaler veno-okklusiver Erkrankung liegen keine Erfahrungen mit Thelin vor. Nach der Anwendung von Vasodilatoren (hauptsächlich Prostacyclin) bei derartigen Patienten wurden jedoch Fälle von lebensbedrohlichen Lungenödemen beobachtet. Dementsprechend sollte beim Auftreten von Anzeichen eines Lungenödems unter der Gabe von Thelin bei Patienten mit Pulmonalarterienhypertonie eine begleitende pulmonale veno-okklusive Erkrankung in Betracht gezogen werden.

Hämoglobin-Spiegel

Die Thelin-Behandlung wurde mit einer dosisabhängigen Abnahme der Hämoglobin-Werte in Zusammenhang gebracht (siehe Abschnitt 4.8). Der größte Anteil dieses Absinkens des Hämoglobin-Spiegels wurde während der ersten paar Behandlungswochen beobachtet, und die Hämoglobin-Spiegel stabilisierten sich bis zur 4. Woche der Thelin-Behandlung. Es ist erforderlich, den Hämoglobin-Spiegel vor Behandlungsbeginn, nach 1 und nach 3 Monaten sowie anschließend alle 3 Monate zu überprüfen. Bei deutlichem Absinken des Hämoglobin-Spiegels sind weitere Untersuchungen durchzuführen, um die Ursache sowie evtl. eine angebrachte spezifische Behandlung zu ermitteln.

Sonstige Bestandteile

Thelin-Tabletten enthalten Lactose-Monohydrat. Patienten mit den seltenen erblichen Störungen Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Sitaxentan-Natrium wird in der Leber über die Cytochrom P450-Isoenzyme CYP2C9 und CYP3A4/5 metabolisiert. Sitaxentan-Natrium hemmt CYP2C9 sowie – in geringerem Maße – CYP2C19, CYP3A4/5 und CYP 2C8. Die Plasma-Konzentrationen von Wirkstoffen, die in erster Linie durch CYP2C9 metabolisiert werden, können bei gleichzeitiger Gabe von Sitaxentan-Natrium erhöht sein. Bei gleichzeitiger Gabe von Wirkstoffen, die durch CYP2C19 oder CYP3A4/5 metabolisiert werden, sind keine klinisch signifikanten Arzneimittelwechselwirkungen zu erwarten. Sitaxentan-Natrium hat keine Auswirkungen auf den p-Glycoprotein-Transporter, jedoch wird postuliert, dass es ein Substrat für OATP-Transporter-Proteine ist.

Auswirkungen von anderen Arzneimittel auf Thelin

Wirkstoffe, die Organische-Anionen-Transportierende-Polypeptide (OATP) hemmen: Die gleichzeitige Gabe mit Ciclosporin A, einem starken OATP-Hemmer, erhöhte die C_{min} um das 6fache und führte zu einem 67%igen Anstieg der AUC von Sitaxentan. Daher ist die Anwendung von Thelin

bei Patienten unter systemischer Ciclosporin-Therapie kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Die Clearance von Ciclosporin A blieb unverändert.

Das Ausmaß von Interaktionen mit anderen OATP-Hemmern (einige HMG-CoA-Reduktasehemmer wie z. B. Atorvastatin, Proteasehemmer wie z. B. Ritonavir, Tuberculostatika wie z. B. Rifamycin) ist unbekannt, es könnte jedoch zu erhöhten Plasmaspiegeln von Sitaxentan führen. Die klinische Signifikanz hiervon ist unbekannt. Patienten, die diese Kombinationstherapie benötigen, sollten engmaschig überwacht werden. Weiterhin haben klinische Interaktionsstudien mit Nelfinavir, einem mäßig starken OATP-Hemmer, und Pravastatin, einem OATP-Hemmer mit niedriger Affinität, keine klinisch signifikanten Veränderungen der Plasmaspiegel von Sitaxentan erbracht.

Fluconazol (CYP2C19-, CYP2C9- und CYP3A4/5-Hemmer): Die gleichzeitige Anwendung von Thelin und Fluconazol hatte keinen Einfluss auf die Clearance von Sitaxentan-Natrium.

Ketoconazol (CYP3A4/5-Hemmer und -Substrat): Die gleichzeitige Anwendung mit Thelin führte zu keiner klinisch signifikanten Veränderung der Clearance von Sitaxentan-Natrium oder Ketoconazol.

Nelfinavir (CYP3A4/5-, CYP2C19-Substrat): Die gleichzeitige Anwendung mit Thelin führte zu keiner klinisch signifikanten Veränderung der Clearance von Sitaxentan-Natrium oder Nelfinavir. Bei einer Person, die als Langsammetabolisierer für CYP2C19 klassifiziert war, war die Clearance von Nelfinavir klinisch nicht signifikant verändert.

Auswirkungen von Thelin auf andere Arzneimittel

Warfarin (Vitamin-K-Antagonist, CYP2C9-Substrat): Gleichzeitige Behandlung mit Thelin führte zum Ansteigen der S-Warfarin-Exposition um das 2,4fache. Bei Patienten, die Warfarin erhalten, lässt sich in Gegenwart von Sitaxentan-Natrium mit niedrigeren Antikoagulansdosen eine therapeutische Antikoagulationswirkung (INR-Zielwert; International Normalized Ratio) erzielen. Es ist zu erwarten, dass auch bei Warfarin-Analogen eine ähnliche Steigerung der Antikoagulanswirkung erfolgt, u. a. bei Acenocoumarol, Phenprocoumon und Fluindion. Beim Einleiten einer Behandlung mit Vitamin-K-Antagonisten bei Patienten, die Sitaxentan-Natrium einnehmen, empfiehlt es sich, mit der niedrigsten verfügbaren Dosis zu beginnen. Bei Patienten, die bereits Vitamin-K-Antagonisten einnehmen, sollte die Dosierung des Vitamin-K-Antagonisten zu Beginn der Sitaxentan-Natrium-Behandlung reduziert werden. In sämtlichen Fällen ist der INR-Wert regelmäßig zu überwachen. Die Steigerung der Vitamin-K-Antagonisten-Dosis ist in kleinen Schritten vorzunehmen, um einen angebrachten INR-Zielwert zu erreichen. Wenn der INR-Wert nicht genau beobachtet wird und die erhöhte Exposition unter einem Vitamin-K-Antagonisten unbemerkt bleibt, könnten schwere oder lebensbedrohliche Blutungsepisoden auftreten.

Orale Kontrazeptiva (CYP3A4/5-Substrat): Bei gleichzeitiger Gabe von Thelin und Ortho-Novum 1/35 (1 mg Norethindron/0,035 mg Ethinylöstradiol) waren die Ethinylöstradiol-Exposition (CYP3A4/5-Substrat) und die Norethindron-Exposition (CYP3A4/5) um jeweils 59 % bzw. 47 % erhöht. Sitaxentan-Natrium zeigte jedoch keine Auswirkungen auf die ovulationshemmende Wirkung des oralen Kontrazeptivums, wie sich aus den Plasmaspiegeln an FSH, LH und Progesteron ergab (siehe Abschnitt 4.4).

Sildenafil (CYP3A4-Substrat): Durch die gleichzeitige Gabe einer Einzeldosis Sildenafil 100 mg mit Thelin erhöhten sich der C_{max} -Wert und der AUC_{∞} -Wert von Sildenafil um jeweils 18 % bzw. 28 %. Der C_{max} -Wert bzw. der AUC-Wert des aktiven Metaboliten, N-Desmethylsildenafil, blieb unverändert. Diese Veränderungen der Sildenafil-Plasmakonzentrationen wurden nicht als klinisch signifikant erachtet. Die Wechselwirkung mit Sildenafil kann ernsthaft sein, wenn es zu einer gefährlichen Hypotonie kommt. Studienergebnisse lassen darauf schließen, dass die Sildenafil-Dosis bei gleichzeitiger Verabreichung von Sitaxentan-Natrium nicht angepasst werden muss.

Nifedipin (CYP3A4/5-Substrat): Bei gleichzeitiger Gabe von Thelin ergab sich keine klinisch signifikante Veränderung der Nifedipin-Clearance. Diesbezügliche Tests wurden nur bei niedriger

Nifedipin-Dosierung durchgeführt. Bei höheren Nifedipin-Dosen kann daher eine verstärkte Exposition nicht ausgeschlossen werden.

Omeprazol (CYP2C19-Substrat): Bei gleichzeitiger Gabe von Thelin und Omeprazol nahm die Omeprazol-AUC₀₋₂₄ um 30 % zu; der C_{max}-Wert blieb unverändert. Die Veränderung des AUC-Werts wurde nicht als klinisch signifikant erachtet.

Digoxin (p-Glycoprotein-Substrat): Die gleichzeitige Gabe von Thelin veränderte die pharmakokinetischen Eigenschaften von Digoxin nicht, was auf das Ausbleiben einer Wirkung auf den p-Glycoprotein-Transporter hindeutet.

Es wurde keine klinische Wechselwirkungsstudie mit einem CYP2C8-Substrat durchgeführt. Daher kann eine Wechselwirkung mit einem derartigen Wirkstoff nicht ausgeschlossen werden.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es gibt keine Humandaten bezüglich der Anwendung von Sitaxentan-Natrium während der Schwangerschaft. Bei Ratten zeigte Sitaxentan-Natrium eine teratogene Wirkung (siehe Abschnitt 5.3). Die potenzielle Wirkung auf den Menschen ist nicht bekannt. Thelin darf während der Schwangerschaft nicht verwendet werden, es sei denn, es ist unbedingt notwendig, z. B. wenn keine anderen Behandlungsoptionen vorhanden sind.

Stillzeit

Sitaxentan-Natrium wurde im Plasma der gestillten Jungen von Rattenweibchen nachgewiesen, die mit Sitaxentan-Natrium behandelt wurden, was darauf hindeutet, dass Sitaxentan-Natrium in der Muttermilch vorhanden war. Es ist nicht bekannt, ob Sitaxentan in die menschliche Muttermilch ausgeschieden wird. Frauen dürfen während der Anwendung von Thelin nicht stillen.

Frauen im gebärfähigen Alter

Eine Behandlung bei Frauen im gebärfähigen Alter darf wegen der potenziellen teratogenen Wirkung von Thelin nur bei Anwendung zuverlässiger Verhütungsmaßnahmen begonnen werden. Falls erforderlich, sollte ein Schwangerschaftstest durchgeführt werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Eine bekannte Nebenwirkung ist Schwindelgefühl, was sich auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen auswirken könnte.

4.8 Nebenwirkungen

Allgemeine Übersicht

Die Sicherheit von Thelin wurde an mehr als 1.200 PAH-Patienten in klinischen Studien überprüft und auch aus Sicherheitsdaten nach der Markteinführung erhoben. Bei der empfohlenen Dosierung im Verlauf plazebokontrollierter PAH-Studien waren die häufigsten, zumindest möglicherweise mit Thelin in Verbindung stehenden Nebenwirkungen Kopfschmerzen bei 15 % der Patienten und peripheres Ödem und verstopfte Nase bei jeweils 9 % der Patienten.

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben. Die Häufigkeiten werden als *sehr häufig* ($\geq 1/10$), *häufig* ($> 1/100$, $< 1/10$), *gelegentlich* ($> 1/1.000$, $\leq 1/100$), *selten* ($> 1/10.000$, $\leq 1/1.000$) und *sehr selten* ($\leq 1/10.000$) angegeben.

Nebenwirkungen

Organsystem/Nebenwirkung	Häufigkeit
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>	
Reduzierungen des Hämoglobin-Spiegels (führte selten zu einer Anämie), verringerter Hämatokrit-Spiegel	Gelegentlich
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	
Kopfschmerzen	Sehr häufig
Schlaflosigkeit, Schwindelgefühl	Häufig
<i>Gefäßerkrankungen</i>	
Zahnfleischbluten, Hautrötung	Häufig
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>	
Verstopfte Nase, Nasenbluten	Häufig
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	
Übelkeit, Verstopfung, Schmerzen im Oberbauch, Erbrechen, Dyspepsie und Diarrhö	Häufig
<i>Leber- und Gallenerkrankungen</i>	
Erhöhte Leber-Aminotransferase-Werte, erhöhte Bilirubin-Werte (verbunden mit erhöhten Leber-Aminotransferase-Werten)	Häufig
Symptomatische Hepatitis	Selten
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>	
Hitzewallungen (verschiedene Typen und Ausprägungen)	Selten
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i>	
Muskelkrämpfe	Häufig
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>	
Müdigkeit, Ödeme (am häufigsten periphere Ödeme)	Häufig
<i>Untersuchungen</i>	
Erhöhter INR-Wert (bei gleichzeitiger Therapie mit einem Vitamin-K-Antagonisten); verlängerte Prothrombinzeit (PT) (bei gleichzeitiger Therapie mit einem Vitamin-K-Antagonisten)	Häufig

Erhöhte Leber-Aminotransferase-Werte (siehe Abschnitt 4.4)

Erhöhungen der AST und/oder der ALT-Werte traten in Zusammenhang mit der Gabe von Sitaxentan-Natrium auf. In Studien der Phase II und Phase III mit PAH-Patienten, wurden bei 5 % der mit dem

Plazebo behandelten Patienten (N = 155) und 7 % der mit 100mg Thelin behandelten Patienten (N = 887) Erhöhungen der ALT- und/oder der AST-Werte > 3 ULN beobachtet. Erhöhungen der ALT-Werte > 5 ULN wurden bei 4 % (36 von 887) in der Sitaxentan 100 mg QD sowie bei 0,6 % (1/155) der Plazebo-Gruppe beobachtet.

In der Sitaxentan-Gruppe befanden sich auch Patienten (N = 53), die einen anderen Endothelin-Rezeptor-Antagonisten wegen Leberfunktionsstörungen abgesetzt hatten. In dieser speziellen Gruppe bestand ein höheres Risiko (19 %; 10 von 53) für > 3 ULN erhöhte AST und/oder ALT-Werte. Hieraus lässt sich der Hinweis ableiten dass eine entsprechende Überwachung notwendig ist, wenn bei dieser Patientengruppe eine Therapie mit Sitaxentan begonnen wird.

Reduzierte Hämoglobinwerte (siehe Abschnitt 4.4)

Die Reduzierung des Hämoglobin-Spiegels bei mit Thelin behandelten Patienten betrug insgesamt 0,5 g/dl (Veränderung bis zum Behandlungsabschluss). Bei plazebokontrollierten Studien zeigten sich bei 7 % der mit Thelin behandelten Patienten (N = 149) sowie bei 3 % der mit Plazebo behandelten Patienten (N = 155) ausgeprägte Reduzierungen des Hämoglobin-Spiegels (Reduzierung um > 15 % vom Ausgangswert, mit Werten < unteren Normalgrenze). Um mindestens 1 g/dl reduzierte Hämoglobin-Spiegel wurden bei 60 % der mit Thelin behandelten Patienten beobachtet – im Vergleich zu 32 % der plazebobehandelten Patienten.

Erfahrungen nach der Markteinführung

Die bislang in den Erfahrungen nach der Markteinführung beobachteten Nebenwirkungen sind ähnlich wie die in den klinischen Studien aufgetretenen Nebenwirkungen. Nach der Gabe von Sitaxentan-Natrium wurden Fälle von gleichzeitigen Erhöhungen der Transaminasen (AST- und/oder ALT) über 8 x ULN und der Bilirubinwerte >2 x ULN berichtet. Dies kann zu einem möglicherweise tödlichen Leberversagen führen und unterstreicht die Bedeutung einer regelmäßigen Kontrolle der Transaminasewerte und des Bilirubins.

4.9 Überdosierung

Es liegen keine spezifischen Erfahrungswerte im Hinblick auf die Behandlung einer Thelin-Überdosierung vor. Im Fall einer Überdosierung sind symptomatische und unterstützende Maßnahmen anzuwenden.

Im Rahmen von klinischen Studien erhielten gesunde Freiwillige 7 Tage lang täglich eine orale Thelin-Dosis von 1000 mg. Die häufigsten Nebenwirkungen bei dieser Dosierung waren Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen.

Im Rahmen einer Open-Label-Hypertonie-Studie erhielten 10 Patienten bis zu 2 Wochen lang zweimal täglich 480 mg (ca. das 10-Fache der täglichen Dosis im Vergleich zu MRHD). Zu den bei diesen Patienten am häufigsten berichteten unerwünschten Ereignissen zählen Kopfschmerzen (mitunter starker Natur), periphere Ödeme und Anämien. Keines dieser Ereignisse wurde als ernsthaft erachtet.

In einer offenen PAH-Studie kam es unter einer Dauertherapie mit 600 mg Sitaxentan täglich (2 x 300 mg) zu einem Fall von Leberversagen mit tödlichem Ausgang.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Antihypertonika, ATC-Code: C02KX03.

Wirkungsweise

Endothelin-1 (ET-1) ist ein in der Lunge vorliegendes potentes parakrines und autokrines gefäßaktives Peptid, das Fibrosen, Zellproliferation, Herzhypertrophie und -umbau fördern kann und entzündungsfördernd wirkt. Erhöhte ET-1-Konzentrationen liegen im Plasma und Lungengewebe von

Patienten vor, die an Pulmonalarterienhypertonie (PAH) sowie anderen Herz-Kreislauf-Störungen und Bindegewebserkrankungen leiden (darunter Sklerodermie, akutes und chronisches Herzversagen, Myokardischämie, systemische Hypertonie und Atherosklerose), was auf eine pathophysiologische Rolle von ET-1 bei diesen Erkrankungen schließen lässt. Bei PAH und Herzversagen, in Abwesenheit von Endothelin-Rezeptor-Antagonismus, stehen erhöhte ET-1-Konzentrationen in enger Korrelation mit der Schwere und der Prognose dieser Erkrankungen. Außerdem zeichnet sich PAH durch reduzierte Stickstoffmonoxid-Aktivität aus.

Die ET-1-Wirkung wird durch Endothelin-A-Rezeptoren (ETA), die auf den glatten Muskelzellen vorliegen, reguliert sowie durch Endothelin-B-Rezeptoren (ETB) auf den Endothelzellen. Die vorwiegenden Wirkungen der Bindung von ET-1 an ETA sind Vasokonstriktion und Gefäßumbau, während die Bindung an ETB die ET-1-Elimination zur Folge hat sowie eine gefäßerweiternde/antiproliferative Wirkung, die teilweise auf der Freisetzung von Stickstoffmonoxid und Prostacyclin beruht.

Thelin ist ein potenter (K_i 0,43 nM) und hochselektiver ETA-Antagonist (die ETA-Selektivität beträgt ca. das 6.500-Fache im Vergleich zu ETB).

Wirksamkeit

Zum Nachweis der Wirksamkeit wurden zwei randomisierte multizentrische doppelt verblindete, plazebokontrollierte Studien durchgeführt. STRIDE-1, mit 178 Patienten, verglich über 12 Behandlungswochen hinweg 2 orale Thelin-Dosen (100 mg einmal täglich und 300 mg einmal täglich) mit einem Plazebo. Die 18-wöchige Studie STRIDE-2, mit 246 Patienten, umfasste 4 Therapiearme: Plazebo einmal täglich, Thelin 50 mg einmal täglich, Thelin 100 mg einmal täglich und Open-Label Bosentan zweimal täglich (einzelblinde (raterblinded) Wirksamkeitsstudie mit Verabreichung gemäß dem zugelassenen Beipackzettel).

In STRIDE-4 wurden 98 Patienten eingeschlossen, die über 18 Wochen einmal täglich randomisiert 50 mg oder 100 mg Sitaxentan-Natrium und Plazebo erhielten. Die Wirksamkeits-Endpunkte umfassten bei allen Studien die unter dem Maximum liegende körperliche Belastbarkeit, die WHO-Funktionsklasse und die Zeit bis zur klinischen Verschlechterung, sowie die Hämodynamik bei STRIDE-1.

Die Patienten litten an mäßig schwerer bis schwerer PAH (NYHA/WHO-Funktionsklassen II–IV) aufgrund idiopathischer Pulmonalarterienhypertonie (IPAH, auch als primäre pulmonale Hypertonie bezeichnet), Bindegewebserkrankungen (CTD) oder angeborenen Herzerkrankungen (CHD).

Bei diesen Studien wurde das Prüfpräparat zusätzlich zur aktuellen Behandlung des Patienten, die eine Kombination aus Digoxin, Antikoagulanzen, Diuretika, Sauerstoff und Vasodilanzien (z. B. Calcium-Antagonisten, ACE-Hemmer) umfassen konnte, angewandt. Patienten mit bereits vorliegenden Lebererkrankungen und Patienten, die nicht herkömmliche PAH-Behandlungen erhielten (z. B. Iloprost), wurden ausgeschlossen.

Unter dem Maximum liegende körperliche Belastbarkeit: Diese wurde durch die innerhalb von 6 Minuten zurückgelegte Gehstrecke (6-Minuten-Gehtest) bestimmt, und zwar nach 12 Wochen bei STRIDE-1 und nach 18 Wochen bei STRIDE-2 und STRIDE-4. Bei beiden Studien (STRIDE-1 und STRIDE-2) führte die Thelin-Behandlung zu einer signifikanten Steigerung der körperlichen Belastbarkeit. Die plazebokorrigierten Steigerungen der Gehstrecke in der gesamten Kohorte im Vergleich zum Ausgangswert betragen 35 m ($p = 0,006$; ANCOVA) bzw. 31 m ($p < 0,05$; ANCOVA). In STRIDE-4 kam es zu einer statistisch nicht signifikanten mittleren plazebokorrigierten Steigerung um 24,3 m ($p = 0,2078$) in der gesamten Kohorte. Bei PAH-Patienten mit CTD zeigte sich in STRIDE-1 und STRIDE-2 ein statistisch relevanter Unterschied zu Plazebo (37,73 m; $p < 0,05$).

Hämodynamische Parameter: Diese wurden im Rahmen von STRIDE-1 für die Funktionsklassen II und III untersucht. Im Vergleich zur Plazebo-Behandlung bewirkte Thelin nach 12 Behandlungswochen eine statistisch signifikante Verbesserung des pulmonalen Gefäßwiderstands (PVR) und des Herzindex (HI) (siehe Tabelle).

Vergleich der Veränderungen vom Ausgangswert für PVR und HI in Woche 12 nach Funktionsklassen – STRIDE-1: 100 mg Sitaxentan vs. Plazebo

Funktionsklasse	Unterschied zu Plazebo (Medianwert; 95 % CI)	p-Wert
PVR (dyn* sec/cm ⁵)		
II	-124 (-222,7 bis -17,8)	0,032
III	-241,2 (-364,6 bis -136,4)	< 0,001
HI (l/min/m ²)		
II	0,5 (0,2; 0,8)	0,003
III	0,3 (0,1; 0,5)	0,015

Der systemische Gefäßwiderstand (-276 dyn* sec/cm⁵ (16 %)) verbesserte sich nach 12 Behandlungswochen. Die Senkung des mittleren Pulmonalarteriendrucks um 3 mmHg (6 %) war statistisch nicht signifikant.

Die Auswirkung von Thelin auf das Behandlungsergebnis ist unbekannt.

Funktionsklasse: Unter der Behandlung mit 100 mg Sitaxentan-Natrium wurde eine Verringerung der PAH-Symptomatik beobachtet. Bei allen Studien (STRIDE-1, STRIDE-2 und STRIDE-4) kam es zu einer Verbesserung der Funktionsklasse.

Langzeit-Überleben

Es gibt keine randomisierten Studien, die den Nutzen der Thelin-Behandlung für das Überleben aufzeigen. Jedoch kamen die Patienten, die STRIDE-2 abschlossen, für die Aufnahme in Open-Label-Studien (STRIDE-2X und STRIDE-3) in Frage. Insgesamt wurden 145 Patienten mit 100 mg Sitaxentan-Natrium behandelt, und ihr Langzeit-Überleben wurde über mindestens 3 Jahre erfasst. Bei dieser Gesamtpopulation betragen die Kaplan-Meier-Überlebensschätzwerte für 1, 2 und 3 Jahre 96 %, 85 % und 78 %. Diese Überlebensschätzwerte waren mit denen einer mit Thelin behandelten Patientenuntergruppe vergleichbar, die an PAH assoziiert mit CTD litten (98 %, 78 % und 67 %). Die Schätzwerte wurden evtl. durch den Beginn neuer oder zusätzlicher PAH-Therapien beeinflusst, was innerhalb eines Jahres bei 24 % der Patienten der Fall war.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Sitaxentan-Natrium wird nach oraler Anwendung rasch resorbiert. Bei PAH-Patienten werden die Plasma-Spitzenkonzentrationen generell innerhalb von 1 bis 4 Std. erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit von Sitaxentan-Natrium liegt zwischen 70 und 100 %. Bei Anwendung mit einer sehr fetthaltigen Mahlzeit war im Vergleich zu Nüchternbedingungen die Thelin-Resorptionsrate (C_{max}) um 43 % reduziert und T_{max} verzögert (2-fache Steigerung), jedoch war der Resorptionsumfang der gleiche.

Verteilung

Sitaxentan-Natrium wird zu mehr als 99 % an Plasmaproteine gebunden, und zwar hauptsächlich an Albumin. Das Ausmaß der Bindung ist innerhalb des klinisch relevanten Bereichs von der Konzentration unabhängig. Thelin dringt nicht in Erythrozyten ein und scheint nicht die Blut-Hirn-Schranke zu durchdringen.

Stoffwechsel und Ausscheidung

Nach oraler Anwendung bei gesunden Freiwilligen wird Sitaxentan-Natrium stark metabolisiert. Die häufigsten Stoffwechselprodukte sind mindestens um das 10-Fache weniger potente ET_A-Antagonisten als Sitaxentan-Natrium bei einem regulären *In-vitro*-Aktivitätstest. *In vitro* wird Sitaxentan-Natrium durch CYP2C9 und CYP3A4 metabolisiert.

In-Vitro-Studien mit Human-Lebermikrosomen oder primären Leberepithelzellen zeigen, dass Sitaxentan-Natrium CYP2C9 und, in geringerem Ausmaß, CYP 2C8, CYP2C19 und CYP3A4/5 hemmt.

Circa 50 bis 60 % einer oralen Dosis werden im Urin ausgeschieden, der Rest wird mit dem Stuhl ausgeschieden. Weniger als 1 % der Dosis wird unverändert als aktiver Wirkstoff ausgeschieden. Die terminale Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$) beträgt 10 Stunden. Bei Freiwilligen ist das Fließgleichgewicht (Steady-State) innerhalb von ca. 6 Tagen erreicht.

Nach mehrfacher Anwendung der empfohlenen Dosis von 100 mg einmal täglich zeigten sich keine unerwarteten Ansammlungen im Plasma. Jedoch kommt es bei Dosen ab 300 mg zu einer nicht linearen Pharmakokinetik mit unverhältnismäßig höheren Sitaxentan-Natrium-Plasmakonzentrationen.

Besondere Populationen

Aus den Ergebnissen der pharmakokinetischen Populationsanalyse und der gepoolten pharmakokinetischen Daten mehrerer Studien wurde geschlossen, dass Geschlecht, Rasse und Alter keine klinisch signifikanten Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Sitaxentan-Natrium haben.

Leberfunktionsstörungen

Der Einfluss von Leberfunktionsstörungen auf die Pharmakokinetik von Sitaxentan-Natrium wurde nicht untersucht. Siehe Abschnitt 4.3.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Toxizitätsuntersuchungen mit wiederholter Gabe zeigten sich dosisabhängig Leberveränderungen (Gewicht, zentrilobuläre Hypertrophie, vereinzelt Nekrose), Induktion von Leberenzymen, die Medikamente metabolisieren, und leicht reduzierte Erythrozyten-Parameter bei Mäusen, Ratten und Hunden. Bei hohen Dosierungen zeigten sich außerdem dosisabhängige Steigerungen der Prothrombinzeit (PT) und der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT), am deutlichsten bei Ratten, sowie Koagulopathien (Blutungen) bei Ratten und Hunden, jedoch nicht bei Mäusen. Die Bedeutung dieser Befunde für den Menschen ist nicht bekannt.

Bei Ratten, nicht jedoch bei Mäusen oder Hunden, zeigte sich eine Tubulusatrophie in den Hoden. In einer 26-Wochen-Studie wurde eine mäßige bis ausgeprägte diffuse tubuläre Atrophie in den Hoden mit sehr niedriger Inzidenz festgestellt. In einer 99-Wochen-Studie hingegen trat eine dosisabhängige, leicht erhöhte Inzidenz einer minimalen bis milden fokalen Atrophie bei Dosierungen auf, die dem 29- bis 94-Fachen der humanen Exposition entsprechen.

Die Reproduktionstoxizität wurde nur bei Ratten untersucht. Thelin hat die Fertilität weder bei Männchen noch bei Weibchen beeinflusst.

Thelin erwies sich bei der niedrigsten getesteten Dosis bei Ratten als teratogen, was einer Exposition von mehr als dem 30-Fachen der Humanexposition entsprach. Es kam zu dosisabhängigen Fehlbildungen von Kopf, Mund, Gesicht und großen Blutgefäßen. Es wurde kein NOAEL (No Observed Adverse Effect Level; Dosis, bei der keine unerwünschten Auswirkungen zu beobachten sind) festgelegt.

Die Verabreichung von Thelin an Rattenweibchen von der Spätschwangerschaft bis über die Stillzeit hinweg führte zu einer Reduzierung der Überlebensrate der Jungen und zu Hodenkanälchenaplasie sowie verzögerter Öffnung der Vagina bei der niedrigsten getesteten Exposition (dem 17 bis 45-Fachen der Humanexposition). Bei höherer mütterlicher Dosierung kam es zu großen/abnorm geformten Lebern, Verzögerung der Hörfunktionsentwicklung, Verzögerung der Vorhautlösung und Reduzierung der Anzahl der Embryo-Einnistungen.

In-vitro- und *In-vivo*-Tests zur genetischen Toxikologie erbrachten keine Hinweise auf ein klinisch relevantes genotoxisches Potenzial.

Thelin erwies sich bei der Verabreichung an Ratten für einen Zeitraum von 97 bis 99 Wochen oder bei der Verabreichung an p53 (+/-) transgene Mäuse für einen Zeitraum von 6 Monaten als nicht karzinogen.

6 PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Mikrokristalline Cellulose (E460)
Lactose-Monohydrat
Hypromellose (E464)
Poly(O-carboxymethyl)stärke, Natriumsalz
Magnesiumstearat (E470b)
Dinatriumhydrogenphosphat (E339)
Palmitoylascorbinsäure(E304)
Natriumedetat
Natriumdihydrogenphosphat 1 H₂O(E339)

Filmüberzug:

Stearinsäure (E570b)
Hypromellose (E464)
Mikrokristalline Cellulose (E460)
Titandioxid (E171)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172)
Eisen(III)-oxid (E172)
Talkum (E553b)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

24 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminium-Blisterpackungen mit PVC/ACLAR/Papierlage und 14 Tabletten.
Die Schachteln enthalten 14, 28, 56 oder 84 Tabletten.
Flaschen aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE) mit 28 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Pfizer Limited
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Vereinigtes Königreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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 DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

10. August 2006

10. STAND DER INFORMATION

Aufführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANHANG II

- A. INHABER DER HERSTELLUNGSERLAUBNIS, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

Arzneimittel nicht länger zugelassen

A. INHABER DER HERSTELLUNGSERLAUBNIS, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Pfizer Service Company
Hoge Wei 10
B-1930
Zaventem
Belgien

Auf der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

B. BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH, DIE DEM INHABER DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN AUFERLEGT WERDEN**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I, Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2)

- **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN HINSICHTLICH DER SICHEREN UND WIRKSAMEN ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss ein Überwachungsprogramm zur Erfassung folgender Informationen einrichten: demografische Daten zu den Patienten, denen Thelin verordnet wird, sowie unerwünschte Arzneimittelwirkungen und Gründe für das Absetzen von Thelin. Die Details zu diesem Überwachungsprogramm müssen mit den zuständigen nationalen Behörden in jedem Mitgliedsstaat abgestimmt und vor dem Inverkehrbringen des Produkts implementiert werden.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss die Details eines kontrollierten Vertriebssystems mit den zuständigen nationalen Behörden abstimmen und dieses Programm landesweit implementieren, um sicherzustellen, dass alle Ärzte, die Thelin zu verschreiben beabsichtigen, vor der Verschreibung ein Ärztinformationenpaket mit folgendem Inhalt erhalten:

- Produktinformationen
- Ärztinformationen zu Thelin
- Patienteninformationskarte
- Zusätzliche Patienteninformationskarte

Folgende Hauptelemente müssen in der Ärztinformation zu Thelin enthalten sein:

- Dass Thelin teratogen ist
 - Verwendung einer wirksamen Kontrazeption bei Frauen im gebärfähigen Alter
 - Potenzielle Wechselwirkung mit oralen Kontrazeptiva und erhöhtes Risiko einer Thromboembolie
 - Notwendige Aufklärung weiblicher Patientinnen über die Teratogenität, Kontrazeption, falls erforderlich die Notwendigkeit von Schwangerschaftstests sowie darüber, was im Falle einer Schwangerschaft zu tun ist
 - Überweisung von Patientinnen, die schwanger werden, an einen in Teratologie spezialisierten oder erfahrenen Arzt und dessen Diagnose zur Beurteilung und Beratung
- Dass Thelin hepatotoxisch ist

- Notwendigkeit von Leberfunktionstests vor und während der Behandlung
- Kontraindikation bei Patienten mit zuvor bestehender, hepatischer Schädigung (Child-Pugh Klasse A-C)
- Kontraindikation bei Patienten, die bereits vor Behandlungsbeginn erhöhte Bilirubinwerte $>2 \times \text{ULN}$ aufweisen
- Notwendigkeit zur engen Überwachung wenn die Leberenzyme über das 3-fache des oberen Normalwertes (ULN) ansteigen:
 - >3 und $\leq 5 \times \text{ULN}$: Durch einen weiteren Lebertest absichern. Bei Bestätigung sollte eine individuelle Entscheidung getroffen werden, ob die Thelin-Behandlung fortzusetzen oder abbrechen ist. Die Aminotransferase-Werte sind weiterhin im Abstand von maximal 2 Wochen zu überwachen. Sinken die Aminotransferase-Spiegel wieder auf die vor der Behandlung gemessenen Werte ab, kann überlegt werden, das initiale Behandlungsschema wieder aufzunehmen.
 - >5 und $\leq 8 \times \text{ULN}$: Bestätigung durch eine weitere Leberuntersuchung. Bei Bestätigung die Behandlung abbrechen und die Aminotransferase-Spiegel mindestens alle zwei Wochen überwachen, bis die Spiegel sich normalisiert haben. Wenn die Aminotransferase-Spiegel auf Werte entsprechend vor Behandlung zurückkehren, kann eine Wiederaufnahme der Thelin-Behandlung erwogen werden.
 - $>8 \times \text{ULN}$: Die Therapie muss abgebrochen werden und es darf keine Wiederaufnahme der Thelin-Behandlung erwogen werden.
- Dass die Behandlung mit Thelin oft eine Senkung des Hämoglobinspiegels und der verbundenen Erythrozytenzahlen verursacht
 - Notwendigkeit eines kompletten Blutbilds vor der Anwendung und Überwachung in klinisch angemessenen Intervallen
- Wirkung von Thelin auf Blutungsbereitschaft
 - Wechselwirkung mit Warfarin und Vitamin-K-Antagonisten mit Folge eines erhöhten INR-Werts
 - Notwendigkeit der Reduzierung etablierter Dosen von Vitamin-K-Antagonisten nach Beginn der Sitaxentan-Therapie
 - Wenn die Behandlung mit Sitaxentan-Natrium bereits begonnen wurde, muss zu Beginn einer Behandlung mit Vitamin-K-Antagonisten eine reduzierte Dosis verwendet werden
 - Notwendigkeit der regelmäßigen Überwachung des INR-Wertes
 - Bedenken des Hämorrhagierisikos und bei Bedarf entsprechende Untersuchungen
 - Erhöhtes Risiko des Nasen- und Zahnfleischblutens
- Dass eine Wechselwirkung mit Ciclosporin A besteht, welche zu erhöhten Konzentrationen von Thelin im Blut und folglich zu einem erhöhten Risiko für unerwünschte Wirkungen führen kann.
- Dass die Thelin-Sicherheitsdatenbank begrenzt ist und Ärzte aufgefordert werden, Patienten in ein Überwachungsprogramm aufzunehmen, um Kenntnisse über die Inzidenz von wichtigen unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) zu erweitern. Das Überwachungsprogramm sollte Ärzte auffordern, schwerwiegende UAW und bestimmte unten aufgeführte ausgewählte UAW sowie andere nicht-schwerwiegende UAW in Intervallen von 3 Monaten zu berichten.

Die erfassten Informationen sollten Folgendes umfassen:

- Anonymisierte Angaben zu den Patienten – Alter, Geschlecht und Ätiologie der PAH
- Begleitmedikationen
- Grund für das Absetzen
- Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

- Alle schwerwiegenden UAW
- Anstieg der Leberenzyme auf >3 x ULN
- Erhöhte Bilirubinwerte >2 x ULN
- Anämie
- Hämorrhagie
- Schwangerschaft und Resultat
- Lungenödem (in Verbindung mit Lebervenenverschlusskrankheit)
- Vermutliche Wechselwirkungen
- Unerwartete Nebenwirkungen gemäß der SPC

Folgende Angaben müssen auf der Patienteninformationskarte enthalten sein:

- Dass Thelin teratogen ist
- Notwendigkeit einer wirksamen Kontrazeption bei Frauen im gebärfähigen Alter und dass die Patientinnen ihren Arzt vor der Ausstellung eines neuen Rezepts über die eventuelle Möglichkeit einer Schwangerschaft unterrichten
- Notwendigkeit der sofortigen Benachrichtigung des Arztes bei einer vermuteten Schwangerschaft
- Dass Thelin hepatotoxisch ist und regelmäßige Blutuntersuchungen erforderlich sind
- Notwendigkeit, den Arzt über jegliche unerwünschte Nebenwirkungen zu informieren
- Notwendigkeit, den behandelnden Arzt über die Einnahme von Thelin zu informieren.

Folgende Angaben müssen auf der zusätzlichen Patienteninformationskarte enthalten sein:

- Dass Thelin teratogen ist und Frauen im gebärfähigen Alter eine wirksame Kontrazeption anwenden müssen

SONSTIGE BEDINGUNGEN

Pharmakovigilanzsystem

Der Zulassungsinhaber muss sicherstellen, dass vor und während der Vermarktung des Produkts das Pharmakovigilanzsystem, wie es in Version 2.0 von Modul 1.8.1. des Zulassungsantrags beschrieben ist, eingerichtet und funktionsfähig ist.

Risikomanagement-Plan

Der Zulassungsinhaber verpflichtet sich, die Studien und zusätzlichen Maßnahmen zur Pharmakovigilanz, wie sie in der Version 5 des Risikomanagement-Plans im Modul 1.8.2. des Zulassungsantrags beschrieben sind, durchzuführen. Dies gilt auch für alle weiteren Aktualisierungen des Risikomanagement-Plans, die vom CHMP genehmigt werden.

Entsprechend der „CHMP Guideline on Risk Management Systems for medicinal products for human use“ muss der aktualisierte Risikomanagement-Plan gleichzeitig mit dem nächsten Periodic Safety Update Report (PSUR) eingereicht werden.

Darüberhinaus muss ein aktualisierter Risikomanagement-Plan eingereicht werden,

- wenn neue Informationen bekannt werden, die Einfluss auf die derzeitigen Sicherheitsdaten, den Pharmakovigilanzplan oder die Maßnahmen zur Risikominimierung haben könnten,
- innerhalb von 60 Tagen nachdem ein wichtiger Meilenstein der Pharmakovigilanz oder der Maßnahmen zur Risikominimierung erreicht wurde,
- auf Aufforderung der European Medicines Agency..

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKINGSBEILAGE

Arzneimittel nicht länger zugelassen

A. ETIKETTIERUNG

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UND AUF DEM BEHÄLTNIS

BLISTER-SCHACHTEL

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Thelin 100-mg-Filmtabletten
Sitaxentan-Natrium

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 100 mg Sitaxentan-Natrium.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose-Monohydrat

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

14 Filmtabletten in Blisterpackungen
28 Filmtabletten in Blisterpackungen
56 Filmtabletten in Blisterpackungen
84 Filmtabletten in Blisterpackungen

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLSDATUM

EXP: MM/JJJJ

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Nicht über 25 °C lagern.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Pfizer Limited
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Vereinigtes Königreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/06/353/001 (14 Filmtabletten in Blisterpackungen)
EU/1/06/353/002 (28 Filmtabletten in Blisterpackungen)
EU/1/06/353/003 (56 Filmtabletten in Blisterpackungen)
EU/1/06/353/004 (84 Filmtabletten in Blisterpackungen)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot: {Nummer}

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

Sitaxentan

Zum Herstellungszeitpunkt in Brailleschrift zu verfassen.

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

PVC/ACLAR/Aluminium Blister mit Papier auf der Rückseite

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Thelin 100-mg-Filmtabletten
Sitaxentan-Natrium

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Pfizer Limited

3. VERFALLSDATUM

EXP: MM/JJJJ

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot: {Nummer}

5. WEITERE ANGABEN

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UND AUF DEM BEHÄLTNIS

Flaschenetikett (Fix-a-Form)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Thelin 100-mg-Filmtabletten
Sitaxentan-Natrium

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 100 mg Sitaxentan-Natrium.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose-Monohydrat

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

28 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLSDATUM

EXP: MM/JJJJ

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Nicht über 25 °C lagern.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Pfizer Limited
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Vereinigtes Königreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/06/353/005

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot: {Nummer}

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

Sitaxentan

Zum Herstellungszeitpunkt in Brailleschrift zu verfassen.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

B. PACKUNGSBEILAGE

Arzneimittel nicht länger zugelassen

GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER

Thelin 100-mg-Filmtabletten Sitaxentan-Natrium.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen.

- Heben Sie diese Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie sie später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

Diese Packungsbeilage beinhaltet:

1. Was ist Thelin und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Einnahme von Thelin beachten?
3. Wie ist Thelin einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Thelin aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

1. WAS IST THELIN UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?

Thelin trägt dazu bei, den Blutdruck in den Blutgefäßen zu senken, wenn er bei Pulmonalarterienhypertonie (PAH) erhöht ist. Von Pulmonalarterienhypertonie spricht man, wenn das Herz Mühe hat, die Lungen mit Blut zu versorgen. Thelin senkt den Blutdruck durch Erweiterung der Gefäße, sodass das Herz das Blut wirksamer pumpen kann. Dies erleichtert Ihnen die Bewältigung einer größeren Anzahl von Aktivitäten.

2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER EINNAHME VON THELIN BEACHTEN?

Thelin darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie **überempfindlich** (allergisch) gegen Sitaxentan-Natrium oder einen der sonstigen Bestandteile dieser Tabletten sind;
- wenn Sie **starke Leberbeschwerden** hatten oder haben;
- wenn **manche Leberenzym-Konzentrationen** bei Ihnen **erhöht sind** (durch Bluttests nachweisbar);
- wenn Sie **Ciclosporin A** einnehmen (dient zur Behandlung von Schuppenflechte und rheumatoider Arthritis sowie zur Vorbeugung der Abstoßung von Leber- oder Nierentransplantaten);
- wenn Sie **stillen** (bitte lesen Sie in diesem Fall den Abschnitt „Schwangerschaft und Stillzeit“ im Folgenden);
- falls Du **ein Kind oder Jugendlicher** unter 18 Jahren bist.

Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Thelin ist erforderlich,

- falls Sie **schwanger** werden könnten oder schwanger sind (bitte lesen Sie in diesem Fall den Abschnitt „Schwangerschaft und Stillzeit“ im Folgenden);
- falls Sie **Leberbeschwerden bekommen** oder Symptome auftreten, die mit der Leber zusammenhängen können (siehe „Tests auf Leberbeschwerden“ im Folgenden);
- falls Sie **Antikoagulanzen einnehmen oder mit der Einnahme von Antikoagulanzen beginnen** (z. B. Warfarin, Acenocoumarol, Phenprocoumon oder Fluindion), um der Bildung

von Blutgerinnseln vorzubeugen. Die Dosierung dieser Arzneimittel muss gegebenenfalls von Ihrem Arzt entsprechend angepasst werden;

- falls Sie ein **Statin einnehmen** (z.B. Pravastatin oder Simvastatin);
- falls Sie eine **hohe Nifedipin-Dosis** einnehmen.

Bitte informieren Sie Ihren Arzt vor Beginn der Sitaxentan-Natrium-Einnahme, falls einer dieser Punkte auf Sie zutrifft.

Vor Ihrer ersten Einnahme von Thelin sowie in bestimmten Abständen im Verlauf der Behandlung werden 2 Bluttests durchgeführt.

Tests auf Leberbeschwerden

Thelin kann sich auf Ihre Leber auswirken. Ihr Arzt wird vor und während der Thelin-Behandlung Bluttests durchführen, um zu überprüfen, ob Ihre Leber ordnungsgemäß funktioniert. Es ist wichtig, dass Sie sich im Verlauf der Behandlung jeden Monat diesen Tests unterziehen, auch wenn Sie keinerlei Symptome haben.

Verständigen Sie Ihren Arzt unverzüglich, falls Sie mindestens eines der folgenden Anzeichen bemerken:

- falls Ihnen übel wird (Übelkeit)
- falls Sie sich übergeben müssen (Erbrechen)
- Appetitverlust
- Fieber
- ungewöhnliche Müdigkeit
- Magenschmerzen (Bauchschmerzen)
- Gelbfärbung von Haut und Augen (Gelbsucht)

Verständigen Sie Ihren Arzt unverzüglich. Dies können Anzeichen dafür sein, dass Ihre Leber nicht einwandfrei funktioniert.

Tests auf Anämie

Dieser Bluttest wird vor der Behandlung durchgeführt sowie anschließend einen Monat und drei Monate nach Beginn der Einnahme der Thelin-Tabletten. Danach wird der Test weiterhin alle drei Monate durchgeführt, um Sie auf Anämie (eine Verringerung der Menge an roten Blutkörperchen) zu überprüfen.

Zu Ihrem eigenen Schutz ist es äußerst wichtig, dass Sie sich regelmäßigen Bluttests unterziehen.

Bei Einnahme von Thelin mit anderen Arzneimitteln

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen bzw. vor kurzem eingenommen haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Diese Arzneimittel können die Wirkung von Thelin beeinträchtigen.

Nehmen Sie Thelin nicht ein, wenn Sie Ciclosporin A einnehmen.

Thelin sollte nur mit Vorsicht angewendet werden, falls Sie Vitamin-K-Antagonisten einnehmen (z. B. Warfarin, Acenocoumarol, Phenprocoumon oder Fluindion).

Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Sie dürfen sich nicht an das Steuer eines Fahrzeugs setzen und Sie dürfen keine Werkzeuge oder Maschinen bedienen, wenn Ihnen schwindlig ist.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger werden können, müssen Sie während der Einnahme von Thelin wirksame Verhütungsmethoden anwenden. Ihr Arzt kann Sie hinsichtlich geeigneter Verhütungsmethoden beraten. Der behandelnde Arzt wird Ihnen eventuell empfehlen, sich während der Einnahme von Thelin monatlichen Schwangerschaftstests zu unterziehen.

Falls Ihre Regel ausbleibt oder Sie glauben, Sie könnten schwanger sein, informieren Sie bitte unverzüglich Ihren Arzt. Ihr Arzt wird Sie eventuell zum Abbruch der Sitaxentan-Natrium-Einnahme auffordern. **Informieren Sie Ihren Arzt unverzüglich, falls Sie schwanger sind oder in naher Zukunft eine Schwangerschaft planen.**

Stillen Sie nicht, solange Sie dieses Arzneimittel einnehmen; es ist nicht bekannt, ob es in die Muttermilch gelangt.

Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von Thelin

Thelin-Tabletten enthalten Lactose-Monohydrat. Falls Sie manche Zuckersorten nicht vertragen können, informieren Sie Ihren Arzt vor der Einnahme der Thelin-Tabletten.

3. WIE IST THELIN EINZUNEHMEN?

Die übliche Dosis ist eine 100-mg-Tablette täglich.

Nehmen Sie Thelin immer genau nach den Anweisungen des Arztes ein. Bitte fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind.

- **Versuchen Sie, die Tablette jeden Tag zur gleichen Zeit einzunehmen**, damit Sie sie nicht vergessen. Schlucken Sie die Tablette unzerkaut mit Wasser. Sie können sie zusammen mit der Nahrung oder auch ohne einnehmen.

Nehmen Sie täglich nicht mehr als eine Tablette ein. Eventuell müssen Sie Thelin einen Monat oder zwei Monate lang einnehmen, bevor sich eine Wirkung zeigt.

Wenn Sie eine größere Menge Thelin eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie feststellen, dass Sie eine größere Anzahl von Thelin-Tabletten eingenommen haben als von Ihrem Arzt empfohlen (oder falls eine andere Person einige Ihrer Thelin-Tabletten eingenommen hat), wenden Sie sich bitte unverzüglich an Ihren Arzt. Falls Ihr Arzt nicht erreichbar ist, suchen Sie das nächstgelegene Krankenhaus auf und nehmen Sie die Packung mit.

Wenn Sie die Einnahme von Thelin vergessen haben

Wenn Sie eine Dosis ausgelassen haben, nehmen Sie die ausgelassene Dosis ein, sobald Ihnen dies auffällt; **nehmen Sie jedoch nicht 2 Tabletten an einem Tag ein!**

Wenn Sie die Einnahme von Thelin abbrechen

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie die Behandlung abbrechen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

Wie alle Arzneimittel kann Thelin Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Sehr häufig auftretende Nebenwirkungen (betreffen mehr als 1 von 10 Patienten):

- Kopfschmerzen

Häufig auftretende Nebenwirkungen (betreffen mehr als 1 von 100 Personen):

- Schwellungen an Armen und Beinen
- Schlaflosigkeit
- verstopfte Nase und Nasenbluten
- Zahnfleischbluten
- Übelkeit und/oder Erbrechen, Schwierigkeiten beim Stuhlgang, Magenschmerzen, Magenverstimmung und Durchfall
- Hitzewallungen
- Muskelkrämpfe
- Schwindelgefühl
- Müdigkeit
- längere Blutgerinnungszeit
- Gelbfärbung der Haut oder der Augen (Gelbsucht) oder anhaltende Übelkeit und/oder Erbrechen können auf eine Veränderung der Leberfunktion hinweisen

Seltene Nebenwirkungen (betreffen weniger als 1 von 1000 Personen):

- Leberschaden
- Ausschlag
- Anämie (Blutarmut)

Weitere Einzelheiten bezüglich Leberbeschwerden enthält Abschnitt 2, „Tests auf Leberbeschwerden“.

Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

5. WIE IST THELIN AUFZUBEWAHREN?

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Sie dürfen Thelin nach dem auf der Blisterpackung, der Flasche oder der Schachtel nach „EXP.“ angegebenen Verfallsdatum nicht mehr anwenden. Das Verfallsdatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

Nicht über 25 °C lagern.

Das Arzneimittel darf nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr benötigen. Diese Maßnahme hilft, die Umwelt zu schützen.

6. WEITERE INFORMATIONEN

Was Thelin enthält

- Der **Wirkstoff** ist Sitaxentan-Natrium.

Die sonstigen Bestandteile sind:

- Der **Tablettenkern** enthält: mikrokristalline Cellulose (E460); Lactosemonohydrat; Hypromellose (E464); Poly(O-carboxymethyl)stärke, Natriumsalz; Magnesiumstearat (E470b); Dinatriumhydrogenphosphat (E339); Palmitoylascorbinsäure (E304); Natriumedetat und Natriumdihydrogenphosphat 1H₂O(E339).
- Der **Filmüberzug** enthält: Stearinsäure (E570b); Hypromellose (E464); mikrokristalline Cellulose (E460); Titandioxid (E171); Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172); Eisen(III)-oxid (E172) und Talkum (E553b).

Wie Thelin aussieht und Inhalt der Packung

Thelin 100-mg-Filtabletten sind gelbe bis orangefarbene, kapselförmige Tabletten, die auf einer Seite mit „T-100“ gekennzeichnet sind.

Thelin ist in Blisterpackungen zu 14, 28, 56 und 84 Tabletten sowie in Flaschen zu 28 Tabletten erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Pharmazeutischer Unternehmer

Pfizer Limited
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Vereinigtes Königreich

Hersteller

Pfizer Service Company
Hoge Wei 10
B-1930
Zaventem
Belgien

Falls weitere Informationen über das Arzneimittel gewünscht werden, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

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

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland

Tel: + 1800 633 363 (toll free)

+44 (0)1304 616161

Ísland

Vistor hf.

Sími: + 354 535 7000

Italia

Pfizer Italia S.r.l.

Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος

GEO. PAVLIDES & ARAOUZOS LTD,

Τηλ: +35722818087

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā

Tel: +371 6 70 35 775

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje

Tel. +3705 2514000

România

Pfizer România S.R.L.

Tel: +40 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL

Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmaceutске dejavnosti, Ljubljana

Tel: + 386 (0)1 52 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka

Tel: +421-2-3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy

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

Sverige

Pfizer AB

Tel: + 46 (0)8 550 520 00

United Kingdom

Pfizer Limited

Tel: +44 (0)1304 616161

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar. Es gibt auch Links zu anderen Websites über seltene Erkrankungen und andere Behandlungen.