

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Medicinale non più autorizzato

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Thelin 100 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 100 mg di sitaxentan sodico.

Eccipienti

Contiene anche 166,3 mg di lattosio monoidrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film

Compresse rivestite con film a forma di capsula di colore giallo-arancio, con impresso T-100 su un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento di pazienti affetti da ipertensione arteriosa polmonare (PAH) di classe funzionale III (secondo la classificazione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità – OMS) per migliorare la capacità di fare esercizio fisico. È stata dimostrata l'efficacia nei pazienti che presentano ipertensione polmonare primaria e ipertensione polmonare associata a patologie del tessuto connettivo.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La terapia deve essere iniziata e monitorata soltanto da un medico esperto nel trattamento della PAH.

Thelin deve essere assunto per via orale alla dose di 100 mg una volta al giorno. Può essere assunto con o senza cibo e a qualsiasi ora del giorno.

In caso di peggioramento clinico nonostante il trattamento con Thelin per almeno 12 settimane, occorre considerare terapie alternative. Tuttavia, un certo numero di pazienti che non hanno beneficiato di una risposta entro la settimana 12 di trattamento con Thelin, ha risposto in modo positivo entro la settimana 24, quindi si può prendere in considerazione un trattamento di ulteriori 12 settimane.

Dosi più elevate non conferiscono ulteriori benefici sufficienti a compensare l'aumento di rischio di reazioni avverse, in modo particolare di danno epatico (vedere paragrafo 4.4).

Sospensione del trattamento

Esiste un'esperienza limitata sull'improvvisa interruzione del sitaxentan sodico. Non è stata osservata alcuna evidenza di un effetto *rebound* acuto.

Dosaggio in pazienti con insufficiente funzionalità epatica

Non sono stati eseguiti studi in pazienti con alterata funzionalità epatica pre-esistente. Thelin è controindicato in pazienti con aminotransferasi epatica elevata (> 3 x il Limite Superiore della Norma (ULN)) o con livelli elevati di bilirubina diretta > 2 x ULN prima dell'inizio del trattamento (vedere paragrafo 4.3).

Dosaggio in pazienti con insufficiente funzionalità renale

Nei pazienti con alterata funzionalità renale non sono necessari aggiustamenti posologici.

Uso in bambini e adolescenti (< 18 anni).

L'uso di Thelin non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni a causa della mancanza di dati sulla sicurezza e l'efficacia.

Pazienti anziani

Nei pazienti di età superiore ai 65 anni, non sono necessari aggiustamenti posologici.

Uso in pazienti in trattamento con altri medicinali

L'efficacia e la sicurezza di Thelin somministrato con altri trattamenti per la PAH (ad es. epoprostenolo, sildenafil, iloprost) non sono state studiate in studi clinici controllati. Occorre pertanto prestare attenzione in caso di somministrazione concomitante.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Insufficiente funzionalità epatica da lieve a grave (Classe Child-Pugh A-C)

Livelli elevati di aminotransferasi prima dell'inizio del trattamento (aspartato aminotransferasi (AST) e/o alanina aminotransferasi (ALT) > 3 x ULN).

Livelli elevati di bilirubina diretta > 2 x ULN prima dell'inizio del trattamento.

Co-somministrazione con ciclosporina A (vedere paragrafo 4.5).

Allattamento (vedere paragrafo 4.6)

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

L'efficacia di Thelin in monoterapia non è stata stabilita in pazienti con PAH di classe funzionale IV secondo la classificazione NYHA/OAS. Se le condizioni cliniche peggiorano, deve essere preso in considerazione il passaggio a una terapia raccomandata per uno stadio grave della malattia (ad es. epoprostenolo) (vedere paragrafo 4.2).

Funzionalità epatica

Anomalie della funzionalità epatica sono state associate alla PAH. Gli antagonisti dei recettori dell'endotelina, come classe, sono stati associati ad anomalie della funzionalità epatica.

Aumenti dell'AST e/o dell'ALT associati a Thelin si manifestano sia subito che durante il trattamento, generalmente progrediscono lentamente e sono tipicamente asintomatici. Durante gli studi clinici queste alterazioni sono state generalmente reversibili quando sono state seguite le linee guida sul monitoraggio e sulla sospensione del trattamento. Gli aumenti di aminotransferasi epatiche possono risolversi spontaneamente durante il trattamento con sitaxentan sodico.

Il meccanismo della tossicità epatica non è pienamente documentato e può variare tra i diversi antagonisti dei recettori dell'endotelina. E' necessario prestare attenzione quando si inizia il trattamento con sitaxentan nei pazienti che hanno interrotto il trattamento con altri antagonisti dei recettori dell'endotelina a causa di alterazioni degli enzimi epatici (vedere paragrafo 4.8).

Poiché gli aumenti di AST e/o ALT associati al trattamento sono indice di un potenziale danno epatico grave i livelli di aminotransferasi epatiche devono essere misurati prima dell'inizio del trattamento e successivamente ogni mese. Se i valori di AST e/o ALT sono > 3 x ULN prima dell'inizio della terapia, o se la bilirubina diretta è > 2 x ULN, l'uso di Thelin è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

Raccomandazioni in caso di aumenti di ALT/AST dovuti al trattamento:

Se i valori di ALT/AST aumentano ai livelli seguenti, devono essere apportate delle modifiche alla frequenza del monitoraggio o al trattamento:

> 3 e $\leq 5 \times$ ULN: Confermare tramite un altro esame di valutazione della funzionalità epatica; se confermato, si dovrà decidere caso per caso se continuare o interrompere la somministrazione di Thelin. Continuare a monitorare i livelli di aminotransferasi almeno ogni 2 settimane. Se i livelli di aminotransferasi ritornano ai valori osservati prima del trattamento, considerare la ripresa dello schema di trattamento iniziale. in accordo alle condizioni di seguito descritte.

> 5 e $\leq 8 \times$ ULN: Confermare tramite un altro esame di valutazione della funzionalità epatica; se confermato, interrompere il trattamento e monitorare i livelli di aminotransferasi almeno ogni 2 settimane fino a quando non si sono normalizzati. Se i livelli di aminotransferasi ritornano ai valori osservati prima del trattamento, considerare la possibilità di riprendere la terapia con Thelin secondo le condizioni descritte di seguito.

> 8 x ULN: Il trattamento deve essere interrotto e non deve essere presa in considerazione la possibilità di riprendere la terapia con Thelin.

Se gli aumenti delle transferasi epatiche sono accompagnati da sintomi clinici di danno epatico (quali nausea, vomito, anoressia, febbre, dolore addominale, ittero oppure leargia o affaticamento insoliti) o aumenti della bilirubina totale oltre $> 2 \times$ ULN, il trattamento deve essere interrotto e non va presa in considerazione la possibilità di riprendere la terapia con Thelin.

Ripresa del trattamento

La ripresa del trattamento con Thelin deve essere considerata solo se i benefici potenziali della terapia superano i rischi potenziali e quando i valori di aminotransferasi epatiche sono entro i livelli osservati prima dell'inizio del trattamento. Si consiglia di consultare un epatologo. La ripresa della terapia deve seguire indicazioni descritte nel paragrafo 4.2. I livelli di aminotransferasi devono essere quindi controllati entro 3 giorni dopo la ripresa del trattamento e poi ancora dopo due settimane. I controlli successivi devono seguire le raccomandazioni sopra riportate.

Insufficienza epatica pre-esistente

Non sono stati eseguiti studi in pazienti con alterata funzionalità epatica pre-esistente. Thelin è controindicato in pazienti con aminotransferasi epatiche elevate ($> 3 \times$ ULN) prima dell'inizio del trattamento o con livelli elevati di bilirubina diretta $> 2 \times$ ULN prima dell'inizio del trattamento (vedere paragrafo 4.3).

Sanguinamento

Con Thelin esiste un rischio aumentato di sanguinamento principalmente sotto forma di epistassi e di sanguinamento gengivale.

Antagonisti della vitamina K

Thelin determina l'aumento dei livelli plasmatici degli antagonisti della vitamina K, quali warfarina, acenocumarolo e fenprocumone (vedere paragrafo 4.5).

Farmaci che inibiscono i Polipeptidi Trasportatori di Anioni Organici (OATP)

Non è nota l'entità dell'interazione con i potenti inibitori degli OATP (ad esempio alcune statine, inibitori della proteinasi, tubercolostatici). Poiché tale interazione potrebbe aumentare i livelli plasmatici di sitaxentan sodico, i pazienti che necessitano di una terapia con questa combinazione devono essere attentamente monitorati per identificare eventi indesiderati correlati al sitaxentan sodico (vedere paragrafo 4.5).

Agenti contraccettivi orali

L'uso di Thelin aumenta l'esposizione agli estrogeni quando viene somministrato in concomitanza con agenti contraccettivi orali (vedere paragrafo 4.5). Quindi, specialmente in donne che fumano, esiste un rischio aumentato di tromboembolia. Dato il teorico rischio più elevato di tromboembolia, deve essere preso in considerazione l'uso concomitante di antagonisti della vitamina K.

Gravidanza

A causa della possibile teratogenicità, la terapia con Thelin non deve essere iniziata in donne in età fertile a meno che queste non usino un tipo di contraccezione affidabile. Se occorre, si deve eseguire un test di gravidanza (vedere paragrafo 4.6).

Malattia polmonare veno-occlusiva (PVOD)

Non sono ad oggi disponibili dati sull'uso di Thelin in pazienti con malattia polmonare associata a malattia polmonare veno-occlusiva. Tuttavia, sono stati riportati casi di edema potenzialmente fatale quando i vasodilatatori (principalmente prostaciline) sono stati impiegati in questi pazienti. Di conseguenza, quando Thelin viene somministrato in pazienti con ipertensione polmonare, in presenza di segni di edema polmonare deve essere presa in considerazione la possibilità di una malattia veno-occlusiva associata.

Concentrazione emoglobinica

Il trattamento con Thelin è associato a una diminuzione dei valori dell'emoglobina correlata alla dose (vedere paragrafo 4.8). La maggior diminuzione della concentrazione emoglobinica è stata rilevata durante le prime settimane di trattamento e i livelli di emoglobina si sono stabilizzati dopo 4 settimane di terapia con Thelin. Si raccomanda di controllare le concentrazioni di emoglobina prima del trattamento, dopo 1 e dopo 3 mesi; successivamente continuare a controllarle ogni 3 mesi. Se si verifica una diminuzione rilevante della concentrazione emoglobinica, occorre effettuare ulteriori valutazioni per determinarne la causa e considerare l'eventuale necessità di un trattamento specifico.

Eccipienti

Le compresse di Thelin contengono lattosio monoidrato. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazione con altri medicinali e altre forme di interazione

Sitaxentan sodico viene metabolizzato nel fegato dal citocromo P450 CYP2C9 e dagli isoenzimi CYP3A4/5. Sitaxentan sodico è un inibitore del CYP2C9 e, in maniera inferiore, del CYP2C19, CYP3A4/5 e CYP 2C8. Le concentrazioni plasmatiche di farmaci metabolizzati principalmente dal CYP2C9, potrebbero aumentare con la somministrazione concomitante di sitaxentan sodico. La co-somministrazione di farmaci metabolizzati da CYP2C19 o CYP3A4/5 non dovrebbe comportare un'interazione farmacologica clinicamente significativa. Sitaxentan sodico non influenza il trasportatore p-glicoproteina, ma si presuppone che sia un substrato delle proteine di trasporto OATP.

Effetti di altri medicinali su Thelin

Inibitori dei Polipeptidi di Trasporto di Anioni Organici (OATP): La somministrazione concomitante di ciclosporina A, inibitore potente degli OATP, ha determinato un aumento di 6 volte della C_{min} ed un aumento del 67% della AUC di sitaxentan; pertanto, l'uso di Thelin in pazienti in trattamento con ciclosporina A per via sistemica è controindicato (vedere paragrafo 4.3). La clearance della ciclosporina A non è stata modificata.

L'entità dell'interazione con altri inibitori degli OATP (alcuni inibitori della HMG-CoA reduttasi, ad es. atorvastatina, inibitori delle proteasi, ad es. ritonavir, farmaci tubercolostatici, ad es. rifampicina) non è nota, ma potrebbe comportare un aumento dei livelli plasmatici di sitaxentan il cui significato clinico è sconosciuto. I pazienti che necessitano di questa associazione di farmaci devono essere attentamente monitorati. Inoltre, gli studi di interazione con nelfinavir, un inibitore moderatamente

potente degli OATP, e pravastatina, un inibitore con bassa affinità per gli OATP, non hanno evidenziato alterazioni clinicamente significative dei livelli plasmatici di sitaxentan.

Fluconazolo (inibitore del CYP2C19, CYP2C9 e CYP3A4/5): la somministrazione concomitante di Thelin e fluconazolo non ha avuto effetti sulla clearance di sitaxentan sodico.

Ketoconazolo (substrato ed inibitore del CYP 3A4/5: la somministrazione concomitante di Thelin non ha causato un'alterazione clinicamente significativa della clearance di sitaxentan sodico o di nelfinavir. La clearance di nelfinavir non è cambiata in modo significativo in un soggetto classificato come scarso metabolizzatore del CYP2C19.

Nelfinavir (substrato del CYP3A4/5, CYP2C19): la somministrazione concomitante di Thelin con nelfinavir non ha causato variazioni clinicamente significative nella clearance di sitaxentan sodico o di nelfinavir. La clearance di nelfinavir non è cambiata in maniera clinicamente significativa in un soggetto che era stato classificato come metabolizzatore debole del CYP2C19.

Effetti di Thelin su altri medicinali

Warfarin (antagonista della vitamina K, substrato del CYP2C9): il trattamento concomitante con sitaxentan sodico ha causato un aumento di 2,4 volte dell'esposizione al S-warfarin. I soggetti che ricevono warfarin e sitaxentan sodico raggiungono il livello desiderato di terapia anticoagulante (valore target secondo l'International Normalised Ratio (INR)) con dosi inferiori di anticoagulante. Ci si aspetta di osservare un aumento simile dell'effetto anticoagulante con gli analoghi del warfarin, inclusi acenocumarolo, fenprocumone e fluindione. Quando si intraprende una terapia con un antagonista della vitamina K in un paziente in trattamento con sitaxentan sodico, si raccomanda di iniziare con la dose più bassa disponibile. Nei pazienti già in terapia con un antagonista della vitamina K, si raccomanda di ridurre la dose dell'antagonista della vitamina K quando si inizia il trattamento con il sitaxentan sodico. In tutti i casi occorre monitorare con regolarità l'INR. Aumenti della dose dell'antagonista della vitamina K devono essere eseguiti con piccoli incrementi per raggiungere un valore target INR appropriato. Se l'INR non viene monitorato in modo appropriato e l'aumento dell'esposizione agli antagonisti della vitamina K non viene rilevato, possono verificarsi episodi di sanguinamento gravi o potenzialmente fatali.

Contraccettivi orali (substrato del CYP3A4): la somministrazione concomitante di Thelin e Ortho-Novum 1/35 (1 mg noretindrone/0,05 mg etinilestradiolo) ha causato aumenti dell'esposizione all'etinilestradiolo (substrato di CYP3A4/5) e al noretindrone (CYP3A4/5) rispettivamente del 59% e del 47%. Tuttavia, il sitaxentan sodico non ha avuto effetti sull'azione antiovulatoria del contraccettivo orale come valutato in base alle concentrazioni plasmatiche dell'ormone follicolo stimolante (FSH), dell'ormone luteinizzante (LH) e del progesterone (vedere paragrafo 4.4).

Sildenafil (substrato del CYP3A4): una singola dose di sildenafil 100 mg somministrato in concomitanza con Thelin ha aumentato la C_{max} e l' AUC_{∞} del sildenafil rispettivamente del 18% e del 28%. Non è stata osservata una variazione della C_{max} o dell' AUC per il metabolita attivo, n-desmetilsildenafil. Queste variazioni delle concentrazioni plasmatiche del sildenafil non sono state considerate clinicamente significative. L'interazione con il sildenafil può essere seria se si verifica ipotensione oltre il livello di sicurezza. I risultati di alcuni studi suggeriscono che la dose di sildenafil non deve essere adattata durante la somministrazione concomitante con il sitaxentan sodico.

Nifedipina (substrato del CYP3A4/5): la clearance della nifedipina non è stata modificata in misura clinicamente significativa quando somministrata insieme a Thelin. Gli studi sono stati effettuati solo con basse dosi di nifedipina. Pertanto, non è possibile escludere un aumento dell'esposizione con dosi di nifedipina più elevate.

Omeprazolo (substrato di CYP2C19): la somministrazione concomitante di Thelin e omeprazolo ha aumentato l' AUC_{0-24} dell'omeprazolo del 30%; la C_{max} è rimasta invariata. La variazione dell' AUC non è stata considerata clinicamente significativa.

Digossina (substrato della p-glicoproteina): la somministrazione concomitante di Thelin non ha alterato la farmacocinetica della digossina indicando che non si causano effetti sul trasportatore p-glicoproteina.

Nessuno studio clinico di interazione è stato eseguito con un substrato di CYP 2C8. Quindi un'interazione con tale tipologia di farmaci non può essere esclusa.

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non vi sono dati riguardo l'uso di sitaxentan sodico in donne in gravidanza. Il sitaxentan sodico ha causato teratogenicità nei ratti (vedere paragrafo 5.3). Gli effetti potenziali sulla specie umana sono sconosciuti. Thelin non deve essere usato durante la gravidanza se non in caso di assoluta necessità, cioè nei casi in cui nessuna altra alternativa terapeutica sia disponibile.

Allattamento

Il sitaxentan sodico è stato rilevato nel plasma dei piccoli allattati da ratti femmina trattate con sitaxentan sodico, indicando che il sitaxentan sodico era presente nel latte. Non è noto se il sitaxentan sodico sia escreto nel latte umano. Le donne che usano Thelin non devono allattare

Donne in età fertile

Il trattamento non deve essere iniziato in donne in età fertile a meno che non usino un tipo di contraccezione totalmente affidabile, a causa della possibile teratogenicità. Se occorre, si deve eseguire un test di gravidanza.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla effetti nella capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Un effetto indesiderato noto è il capogiro che potrebbe influenzare la capacità di guidare veicolie di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Descrizione generale

La sicurezza di Thelin è stata valutata nell'ambito degli studi clinici condotti su oltre 1200 pazienti affetti da PAH, così come sulla base dei dati post-marketing. Alla dose raccomandata, durante gli studi controllati con placebo sulla PAH, le reazioni avverse più comuni, considerate come almeno possibilmente correlate alla terapia con Thelin, sono state cefalea nel 15% dei pazienti ed edema periferico e congestione nasale, entrambi nel 9% dei pazienti.

All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità. Le frequenze sono riportate come *molto comuni* ($\geq 1/10$), *comuni* ($>1/100$, $<1/10$), *non comuni* ($>1/1000$, $\leq 1/100$), *rare* ($>1/10.000$, $\leq 1/1000$) e *molto rare* ($\leq 1/10.000$).

Reazioni avverse

Classificazione per Sistemi e Organi / Reazione Avversa	Frequenza
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>	
Riduzione dell'emoglobina (raramente associata ad anemia), riduzione dell'ematocrito	Non comune
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	
Cefalea	Molto comune
Insonnia, capogiri	Comune

<i>Patologie vascolari</i>	
Sanguinamento gengivale, vampate	Comune
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>	
Congestione nasale, epistassi	Comune
<i>Patologie gastrointestinali</i>	
Nausea, stipsi, dolore alla parte superiore dell'addome, vomito, dispepsia e diarrea	Comune
<i>Patologie epatobiliari</i>	
Aumento delle transaminasi epatiche, aumento della bilirubina (associata ad aumento delle aminotransferasi epatiche)	Comune
Epatite sintomatica	Raro
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	
Rash (diverse tipologie e manifestazioni)	Raro
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>	
Crampi muscolari	Comune
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	
Affaticamento, edema (più comunemente periferico)	Comune
<i>Esami diagnostici</i>	
INR aumentato (con terapia concomitante a base di antagonisti della vitamina K). Tempo di protrombina aumentato (PT) (con terapia concomitante a base di antagonisti della vitamina K).	Comune

Aumento delle aminotransferasi epatiche (vedere paragrafo 4.4)

Aumenti della ALT e/o AST sono associati a sitaxentan sodico. In studi di fase 2 e 3 con somministrazione del farmaco per via orale in pazienti affetti da PAH, sono stati osservati aumenti della ALT e/o AST > 3 ULN nel 5 % dei pazienti trattati con placebo (N=155) rispetto al 7 % dei pazienti trattati con Thelin 100 mg (N=887). Aumenti dei valori di ALT > 5 ULN sono stati osservati nel 4% (36/887) dei pazienti trattati con sitaxentan sodico 100 mg una volta al giorno e nello 0,6 % dei pazienti del gruppo placebo (1/155).

La popolazione trattata con sitaxentan ha incluso anche i pazienti (N=53) che hanno interrotto un altro antagonista dei recettori dell'endotelina a causa di alterazioni della funzionalità epatica. Questo specifico gruppo di pazienti presentava un maggior rischio (19%; N=10/53) di sviluppare incrementi di ALT e/o AST > 3 x ULN e ciò indica che è necessario prestare adeguata attenzione quando il trattamento con sitaxentan viene iniziato in questa popolazione di pazienti.

Diminuzione dell'emoglobina (vedere paragrafo 4.4)

La riduzione media totale della concentrazione di emoglobina per i pazienti trattati con Thelin era di 0,5 g/dl (variazione alla fine del trattamento). In studi controllati con placebo, una riduzione marcata dell'emoglobina (diminuzione maggiore del 15 % rispetto al valore basale, con valore inferiore al limite inferiore del normale) è stata osservata nel 7% dei pazienti trattati con Thelin (N = 149) e nel 3% dei pazienti trattati con placebo (N = 155). Una diminuzione della concentrazione di emoglobina di almeno 1 g/dl è stata osservata nel 60% dei pazienti trattati con Thelin rispetto al 32% dei pazienti trattati con placebo.

Esperienza post-marketing

Gli eventi avversi osservati sino ad oggi nella fase post-marketing sono stati simili a quelli osservati nell'ambito degli studi clinici. A seguito della somministrazione di sitaxentan sodico, sono stati riportati casi di incrementi concomitanti delle transaminasi (ALT e/o AST) > 8 x ULN e della bilirubina totale > 2 x ULN. Ciò può causare insufficienza epatica, che può essere fatale, e mette in evidenza la necessità di un monitoraggio regolare delle transaminasi e della bilirubina.

4.9 Sovradosaggio

Non esiste un'esperienza specifica rispetto alla gestione di un eventuale sovradosaggio di Thelin. In caso di sovradosaggio, occorre adottare misure sintomatiche e di supporto.

Durante gli studi clinici Thelin è stato somministrato a volontari sani a una dose orale giornaliera di 1000 mg al giorno per 7 giorni. I più comuni effetti indesiderati che si sono manifestati a questa dose sono stati: cefalea, nausea e vomito.

In uno studio in aperto sull'ipertensione, 10 pazienti hanno ricevuto 480 mg due volte al giorno (una dose giornaliera circa 10 volte più elevata rispetto alla dose massima raccomandata per l'uomo) per un periodo fino a 2 settimane. I più comuni eventi avversi riportati in questi pazienti sono stati: cefalee (alcune severe), edema periferico e anemia. Nessuno di questi eventi è stato considerato grave.

Nell'ambito di uno studio in aperto sulla PAH, è stato osservato un caso di insufficienza epatica fatale dopo somministrazione cronica di sitaxentan alla dose di 600 mg/die somministrata in due dosi da 300 mg.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri antipertensivi, codice ATC: C02KX03

Meccanismo d'azione

L'endotelina-1 (ET-1) è un potente peptide vascolare paracrino e autocrino presente nei polmoni che può anche favorire la fibrosi, la proliferazione cellulare, l'ipertrofia cardiaca e il rimodellamento, oltre a causare infiammazione. Le concentrazioni di ET-1 sono elevate nel plasma e nel tessuto polmonare dei pazienti affetti da ipertensione arteriosa polmonare (PAH), da altri disturbi cardiovascolari e da malattie del tessuto connettivo inclusi sclerodermia, insufficienza cardiaca cronica e acuta, ischemia miocardica, ipertensione sistemica e aterosclerosi, ciò fa pensare ad un ruolo dell'ET-1 nella patogenesi di queste malattie. Nella PAH e nell'insufficienza cardiaca, in assenza di antagonismo dei recettori dell'endotelina, le elevate concentrazioni di ET-1 sono fortemente correlate alla gravità e alla prognosi di queste patologie. Inoltre, la PAH è anche caratterizzata da una riduzione dell'attività dell'ossido nitrico.

Le azioni dell'ET-1 sono mediate dai recettori dell'endotelina A (ETA), presenti nelle cellule della muscolatura liscia, e dai recettori dell'endotelina B (ETB) presenti nelle cellule endoteliali. Le azioni predominanti del legame di ET-1 ai recettori ETA sono la vasocostrizione e il rimodellamento vascolare, mentre il legame ai recettori ETB risulta nella clearance di ET-1 e in effetti vasodilatatori/antiproliferativi dovuti in parte al rilascio di ossido nitrico e prostaciclina.

Thelin è un antagonista potente (K_i 0,43 nM) e altamente selettivo dell'ETA (circa 6500 volte più selettivo per l'ETA rispetto all'ETB).

Efficacia

Per dimostrare l'efficacia, sono stati condotti due studi multicentrici randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo. Lo studio STRIDE-1, che ha reclutato 178 pazienti, ha messo a confronto 2 dosi orali di Thelin (100 mg una volta al giorno e 300 mg una volta al giorno) con il placebo durante 12 settimane di trattamento. Lo studio STRIDE-2, della durata di 18 settimane, condotto in 246 pazienti, ha incluso 4 gruppi di trattamento: placebo una volta al giorno, Thelin 50 mg una volta al giorno, Thelin 100 mg una volta al giorno e bosentan in aperto due volte al giorno (valutatore di efficacia in cieco, somministrato in accordo con il foglio illustrativo approvato).

Lo studio STRIDE-4 è stato condotto su 98 pazienti randomizzati al trattamento con sitaxentan sodico 50 mg, 100 mg e placebo una volta al giorno per 18 settimane. Gli endpoint di efficacia hanno incluso la capacità sub-massimale di fare esercizio, la classe funzionale OMS ed il Tempo al Peggioramento Clinico per tutti gli studi, e i parametri emodinamici per lo studio STRIDE-1.

I pazienti erano affetti da PAH da moderata a grave (classe funzionale II-IV secondo NYHA/OMS) causata da ipertensione arteriosa polmonare idiopatica (IPAH, conosciuta anche come ipertensione polmonare primaria), malattia del tessuto connettivo (CTD) o malattia cardiaca congenita (CHD).

In questi studi, il farmaco è stato aggiunto alla terapia alla quale il paziente era già sottoposto che poteva includere una combinazione di digossina, anticoagulanti, diuretici, ossigeno e vasodilatatori (ad es. calcioantagonisti, ACE-inibitori). Sono stati esclusi i pazienti con patologia epatica pre-esistente e i pazienti che utilizzavano terapie per l'ipertensione arteriosa polmonare (PAH) non convenzionali (ad es., iloprost).

Capacità sub-massimale di fare esercizio fisico: questa è stata valutata misurando la distanza percorsa a piedi in 6 minuti (6-minute walk test) a 12 settimane per lo studio STRIDE-1 e a 18 settimane per lo studio STRIDE-2. In entrambi gli studi clinici STRIDE-1 e STRIDE-2 il trattamento con Thelin ha dato come risultato un aumento significativo della capacità di compiere esercizio fisico. In tutta la popolazione di pazienti gli aumenti corretti rispetto al placebo della distanza percorsa messi a confronto con il valore basale erano rispettivamente di 35 metri ($p=0,006$; ANCOVA) e 31 metri ($p<0,05$; ANCOVA). Nello studio STRIDE-4, in tutta la popolazione di pazienti è stato osservato un miglioramento medio statisticamente non significativo corretto per il placebo pari a 24,3 metri ($p = 0,2078$). Nei pazienti con PAH associata a CTD negli studi STRIDE-1 e STRIDE-2 è stata osservata una differenza statisticamente significativa rispetto al placebo (37,73 metri, $p<0,05$).

Parametri emodinamici: questi sono stati valutati nello studio STRIDE-1 sia per i pazienti di classe funzionale II sia per quelli di classe funzionale III. Messa a confronto con il trattamento con placebo, Thelin ha determinato un miglioramento statisticamente significativo, della resistenza vascolare polmonare (PVR) e dell'indice cardiaco (CI) dopo 12 settimane di trattamento (vedere di seguito).

Trattamenti a confronto per le variazioni rispetto al basale di PVR e CI alla settimana 12 di trattamento in relazione alla Classe Funzionale – Studio STRIDE-1: Sitaxentan 100 mg rispetto al Placebo

Classe Funzionale	Differenza Mediana rispetto al Placebo (95% CI)	Valore-P
PVR (dyne*sec/cm ⁵)		
II	-124 (-222,7, -17,8)	0,032
III	-241,2 (-364,6, -136,4)	< 0,001
CI (l/min/m ²)		
II	0,5 (0,2, 0,8)	0,003
III	0.3 (0,1, 0,5)	0,015

La resistenza vascolare sistemica ($-276 \text{ dyne} \cdot \text{sec}/\text{cm}^5$ (16%)) è migliorata dopo 12 settimane di trattamento. La riduzione della pressione polmonare arteriosa di 3 mmHg (6 %) non era statisticamente significativa.

Non è noto l'effetto di Thelin sull'esito della malattia.

Classe Funzionale: Una riduzione dei sintomi della PAH è stata osservata con il trattamento a base di sitaxentan sodico 100 mg. Miglioramenti della classe funzionale sono stati osservati in tutti gli studi (STRIDE-1, STRIDE-2 e STRIDE-4).

Sopravvivenza a lungo termine: Non ci sono studi randomizzati per dimostrare gli effetti benefici sulla sopravvivenza del trattamento con sitaxentan sodico. Tuttavia i pazienti che avevano completato lo studio STRIDE-2 sono stati considerati idonei per l'arruolamento negli studi in aperto (STRIDE-2X e STRIDE-3). Un totale di 145 pazienti è stato trattato con sitaxentan sodico 100 mg e la condizione di sopravvivenza a lungo termine è stata valutata per un minimo di 3 anni. In questa popolazione totale, le stime di sopravvivenza Kaplan-Meier ad 1 anno, 2 anni e 3 anni sono state rispettivamente del 96 %, 85% e 78%. Queste stime di sopravvivenza erano simili nel sottogruppo di pazienti con PAH associata a CTD per il gruppo in trattamento con Thelin (rispettivamente 98%, 78% e 67%). Le stime potrebbero essere state influenzate dall'introduzione di terapie nuove o aggiuntive per la PAH, situazione che si è verificata nel 24 % dei pazienti a distanza di un anno.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Sitaxentan sodico viene rapidamente assorbito dopo la somministrazione orale. Nei pazienti affetti da PAH, le concentrazioni plasmatiche di picco sono generalmente raggiunte entro 1-4 ore. La biodisponibilità assoluta di Thelin è fra il 70 e il 100 %. Quando viene somministrato con un pasto ad alto contenuto di grassi, il tasso di assorbimento (C_{max}) del Thelin diminuiva del 43 % e il T_{max} ritardava (aumento di 2 volte) rispetto a condizioni di digiuno, ma l'entità dell'assorbimento era la stessa.

Distribuzione

Sitaxentan sodico è legato per più del 99% alle proteine del plasma, soprattutto all'albumina. Il grado di legame è indipendente dalla concentrazione nell'intervallo clinicamente rilevante. Il sitaxentan sodico non penetra negli eritrociti e non sembra attraversare la barriera emato-encefalica.

Metabolismo ed eliminazione

In seguito alla somministrazione orale su volontari sani, il sitaxentan sodico è notevolmente metabolizzato. I prodotti metabolici più comuni sono almeno 10 volte meno potenti come antagonisti della ET_A rispetto al sitaxentan sodico in un test standard di attività *in vitro*. *In vitro*, il sitaxentan sodico viene metabolizzato dal CYP2C9 e dal CYP3A4/5.

Studi *in vitro* con utilizzo di microsomi epatici umani o epatociti primari mostrano che il sitaxentan sodico inibisce il CYP2C9, e in misura minore, CYP 2C8, CYP2C19 e CYP3A4/5.

Circa il 50-60 % di una dose orale viene eliminata nelle urine e la restante percentuale nelle feci. Meno dell'1 % della dose viene eliminata come principio attivo non modificato. L'emivita di eliminazione terminale ($t_{1/2}$) è 10 ore. Lo steady-state nei volontari è stato raggiunto entro circa 6 giorni.

Non è stato osservato alcun accumulo inaspettato nel plasma dopo dosi multiple alla dose raccomandata di 100 mg una volta al giorno. Tuttavia, a dosi di 300 mg o superiori la farmacocinetica non lineare risulta in concentrazioni plasmatiche di sitaxentan sodico sproporzionatamente più elevate.

Popolazioni speciali

Sulla base dei risultati di analisi farmacocinetiche sulla popolazione e di dati raggruppati da diversi studi, è stato rilevato che il sesso, la razza e l'età non influenzano in modo clinicamente significativo la farmacocinetica del sitaxentan sodico.

Alterata funzionalità epatica

Non è stata valutata l'influenza dell'alterata funzionalità epatica sulla farmacocinetica del sitaxentan. Fare riferimento al paragrafo 4.3.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In studi di tossicità con dosi ripetute sono state osservate in topi, ratti e cani, alterazione epatiche correlate alla dose (peso, ipertrofia centrilobulare, necrosi occasionale), induzione di enzimi epatici metabolizzanti farmaci e una leggera diminuzione dei parametri degli eritroni. A dosi elevate sono stati anche osservati aumenti correlati alla dose del tempo di protrombina (PT) e del tempo di tromboplastina parziale attivata (APTT) soprattutto nei ratti e coagulopatia (sanguinamenti) in ratti e cani, ma non nei topi. Il significato nell'uomo di queste osservazioni non è noto.

È stata osservata atrofia dei dotti testicolari nei ratti ma non nei topi o nei cani. Nello studio di 26 settimane era presente con incidenza molto bassa atrofia dei tubuli seminiferi da moderata a notevole mentre nello studio di 99 settimane era presente una incidenza leggermente aumentata e dose correlata di atrofia focale da minima a lieve a dosi di 29-94 volte più elevate rispetto all'esposizione umana.

La tossicità riproduttiva è stata valutata soltanto nei ratti. Thelin non ha influenzato la fertilità nei maschi e nelle femmine.

Thelin era teratogeno alla dose più bassa testata nei ratti, equivalente a esposizioni di più di 30 volte l'esposizione umana. Si sono verificate malformazioni dipendenti dalla dose della testa, della bocca, della faccia e dei grandi vasi sanguigni. Non è stato stabilito un NOAEL.

La somministrazione di Thelin a ratti femmina dalla gravidanza avanzata all'allattamento ha mostrato una riduzione della sopravvivenza dei piccoli e causato aplasia dei dotti testicolari e ritardo nell'apertura vaginale all'esposizione più bassa testata (17-45 volte l'esposizione umana). A dosaggi materni più elevati si sono verificati feti ingrossati di forma anormale, ritardo nello sviluppo della funzione uditiva, ritardo nella separazione del prepuzio e riduzione del numero degli impianti di embrioni.

I test *in vitro* e *in vivo* sulla tossicologia genetica non hanno mostrato evidenza di una potenziale genotossicità clinicamente rilevante.

Thelin non è risultato cancerogeno quando somministrato a ratti per 97-99 settimane o quando somministrato a topi transgenici p53(+/-) per 6 mesi.

6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Interno delle compresse

Cellulosa microcristallina (E460)

Lattosio monoidrato

Ipromellosa (E464)

Sodio amido-glicolato

Magnesio stearato (E470b)

Sodio fosfato dibasico anidro (E339)

Ascorbil palmitato (E304)

Sodio edetato

Sodio fosfato monobasico (E339)

Rivestimento

Acido stearico (E570b)

Ipromellosa (E464)

Cellulosa microcristallina (E460)

Titanio diossido (E171)

Ossido di ferro giallo deidrato (E172)

Ossido di ferro rosso deidrato (E172)

Talco (E553b)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

24 mesi

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 25°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC/ACLAR/alluminio laminato in carta contenente 14 compresse.

Confezioni di cartone da 14, 28, 56 o 84 compresse.

Flaconi in polietilene ad alta densità (HDPE) contenenti 28 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pfizer Limited
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Regno Unito

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10 agosto 2006

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell’Agenzia Europea delMedicinali: <http://www.ema.europa.eu/>. Inoltre, sono riportati link ad altri siti web su malattie rare e relativi trattamenti terapeutici.

Medicinale non più autorizzato

ALLEGATO II

- A. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Medicinale non più autorizzato

A. TITOLARI DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

Pfizer Service Company
Hoge Wei 10
B-1930
Zaventem
Belgio

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZAZIONE IMPOSTE AL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere Allegato I: Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, paragrafo 4.2).

• CONDIZIONI O RESTRIZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve impostare un programma di vigilanza per raccogliere informazioni su: dati demografici dei pazienti a cui viene prescritto Thelin, qualsiasi reazione avversa e le cause di sospensione di Thelin. I dettagli di questo programma di vigilanza devono essere concordati con le Autorità Nazionali Competenti in ogni stato membro ed essere attuate prima dell'immissione in commercio del medicinale.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve concordare i dettagli di un sistema di distribuzione controllato con le Autorità Nazionali Competenti e deve implementare questo programma a livello nazionale per assicurarsi che, prima della prescrizione, tutti i medici che hanno intenzione di prescrivere Thelin siano stati forniti di un pacchetto informativo contenente quanto segue:

- Informazioni sul medicinale
- Informazioni per il medico su Thelin
- Carta informativa per il paziente
- Carta informativa per il partner del paziente

Le informazioni per il medico su Thelin devono contenere i seguenti elementi chiave:

- Thelin è teratogeno
 - Utilizzo di un efficace metodo contraccettivo nelle donne in età fertile
 - Possibile interazione con i contraccettivi orali e rischio aumentato di tromboembolismo
 - Necessità di informare le pazienti sulla teratogenicità, sulla contraccezione e di effettuare, se necessario, test di gravidanza e come comportarsi in caso di gravidanza in corso
 - Indirizzare le pazienti che iniziano una gravidanza da un medico specialista o con esperienza in teratologia e diagnosi prenatale per una valutazione e consulenza.
- Thelin è epatotossico
 - Necessità di effettuare degli esami di valutazione della funzionalità epatica prima e durante il trattamento

- Controindicazione nei pazienti con compromissione epatica pre-esistente (Classe Child-Pugh A-C)
- Controindicazione nei pazienti con livelli elevati di bilirubina diretta $> 2 \times \text{ULN}$ prima dell'inizio del trattamento.
- Necessità di uno stretto monitoraggio se gli enzimi epatici hanno un valore $> 3 \times$ Limite Superiore della Norma (ULN)
 - $> 3 \text{ e } \leq 5 \times \text{ULN}$: Confermare tramite un altro esame di valutazione della funzionalità epatica; se confermato, si dovrà decidere caso per caso se continuare o interrompere la somministrazione di Thelin. Continuare a monitorare i livelli di aminotransferasi almeno ogni 2 settimane. Se i livelli di aminotransferasi ritornano ai valori osservati prima del trattamento, considerare la ripresa dello schema di trattamento iniziale.
 - $> 5 \text{ e } < 8 \times \text{ULN}$: Confermare tramite un altro esame di valutazione della funzionalità epatica; se confermato, interrompere il trattamento e monitorare i livelli di aminotransferasi almeno ogni 2 settimane fino a quando non si sono normalizzati. Se i livelli di aminotransferasi ritornano ai valori osservati prima del trattamento, considerare la possibilità di riprendere la terapia con Thelin.
 - $> 8 \times \text{ULN}$: Il trattamento deve essere interrotto e non deve essere presa in considerazione la possibilità di riprendere la terapia con Thelin.
- Il trattamento con Thelin causa spesso una diminuzione dell'emoglobina e dei parametri eritrocitari correlati.
 - Necessità di effettuare un emocromo completo prima dell'utilizzo e di monitorare a intervalli clinici appropriati
- Effetto di Thelin sul sanguinamento
 - Interazione con warfarin e con gli antagonisti della vitamina K, che induce un aumento dell'INR
 - Necessità di diminuire le dosi stabilite di antagonisti della vitamina K quando si inizia una terapia con sitaxentan
 - Iniziare un trattamento con gli antagonisti della vitamina K a dosi ridotte se si sta già assumendo sitaxentan sodico
 - Necessità di un monitoraggio regolare dell'INR
 - Essere consapevoli della potenzialità di emorragia ed esaminare questa possibilità in maniera appropriata
 - Rischio aumentato di epistassi e sanguinamento gengivale
- Esiste un'interazione con la ciclosporina A che può indurre una maggiore concentrazione di Thelin e quindi un rischio aumentato di reazioni avverse.
- Il database di sicurezza di Thelin è limitato e i medici sono incoraggiati a iscrivere i pazienti ad un programma di vigilanza per aumentare la conoscenza sull'incidenza di importanti reazioni avverse da farmaco (ADRs). Il programma di vigilanza deve indurre i medici a segnalare immediatamente le ADRs gravi e certe ADRs selezionate e, a intervalli di tre mesi, altre ADRs non gravi.

Le informazioni raccolte devono includere:

- I dettagli anonimi del paziente – età, sesso ed eziologia dell'ipertensione arteriosa polmonare (PAH)
- Farmaci concomitanti
- Ragione della interruzione
- Reazioni avverse al farmaco (ADRs)
- Tutte le ADRs gravi
- Aumento degli enzimi epatici a $> 3 \times \text{ULN}$
- Aumento dei livelli di bilirubina diretta $> 2 \times \text{ULN}$
- Anemia
- Emorragia

- Gravidanza ed esiti
- Edema polmonare (associato a malattia veno-occlusiva)
- Interazioni sospette
- ADR inattese rispetto al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP).

La carta informativa del Paziente deve includere le seguenti informazioni

- Thelin è teratogeno
- Necessità di assicurare che le donne in età fertile stiano utilizzando una contraccezione efficace e che le pazienti informino il proprio medico di una possibile gravidanza prima di ogni nuova prescrizione
- Necessità per le pazienti di contattare immediatamente il proprio medico immediatamente se sospettano che potrebbero essere in stato di gravidanza
- Thelin è epatotossico e i pazienti devono essere sottoposti a esami del sangue regolari
- Necessità di segnalare al proprio medico qualsiasi evento avverso
- Necessità di segnalare al proprio medico di famiglia che stanno assumendo Thelin

La carta informativa per il partner del paziente deve includere la seguente informazione:

- Thelin è teratogeno e le donne in età fertile devono utilizzare una contraccezione efficace

ALTRE CONDIZIONI

Sistema di farmacovigilanza

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve assicurare che il sistema di farmacovigilanza, come descritto nella versione 2.0. del Modulo 1.8.1. della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, esista e sia operativo prima e durante la commercializzazione del medicinale.

Piano di Gestione del Rischio (Risk Management Plan, RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio si impegna ad effettuare gli studi e le ulteriori attività di farmacovigilanza descritte nel Piano di Farmacovigilanza, come concordato nella versione 5 del RMP incluso nel Modulo 1.8.2 della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento del RMP approvato dal Comitato per i Medicinali per Uso Umano (*Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP*).

In accordo con la linea guida del CHMP sui "Sistemi di gestione del rischio per i medicinali per uso umano", il RMP aggiornato deve essere presentato contemporaneamente alla presentazione del successivo Rapporto Periodico di Aggiornamento sulla Sicurezza (*Periodic Safety Update Report, PSUR*).

Inoltre, il RMP aggiornato deve essere presentato

- Quando si ricevono nuove informazioni che possono avere impatto sulle Specifiche di Sicurezza, su Piano di Farmacovigilanza o sulle attività di minimizzazione del rischio in vigore
- Entro 60 giorni dal raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio)
- Su richiesta dell'Agenzia Europea dei Medicinali.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

Medicinale non più autorizzato

A. ETICHETTATURA

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

CONFEZIONE DI CARTONE BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Thelin 100 mg compresse rivestite con film
Sitaxentan sodico

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 100 mg di sitaxentan sodico

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio monoidrato

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Blister da 14 compresse rivestite con film
Blister da 28 compresse rivestite con film
Blister da 56 compresse rivestite con film
Blister da 84 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I) , SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare ad una temperatura inferiore a 25°C.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pfizer Limited
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Regno Unito

12. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/06/353/001 (Blister da 14 compresse rivestite con film)
EU/1/06/353/002 (Blister da 28 compresse rivestite con film)
EU/1/06/353/003 (Blister da 56 compresse rivestite con film)
EU/1/06/353/004 (Blister da 84 compresse rivestite con film)

13. NUMERO DI LOTTO

Lot: {numero}

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Sitaxentan

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

Blister in PVC/ACLAR/alluminio laminato in carta

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Thelin 100 mg compresse rivestite con film
Sitaxentan sodico

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pfizer Limited

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lot: {numero}

5. ALTRO

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

Etichetta del flacone (fix-a-form)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Thelin 100 mg compresse rivestite con film
Sitaxentan sodico

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 100 mg di sitaxentan sodico

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio monoidrato

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

28 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I) , SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare ad una temperatura inferiore a 25°C.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pfizer Limited
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Regno Unito

12. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/06/353/005

13. NUMERO DI LOTTO

Lot:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

sitaxentan

Medicinale non più autorizzato

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Medicinale non più autorizzato

FOGLIO ILLUSTRATIVO INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

Thelin 100 mg compresse rivestite con film sitaxentan sodico

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei personalmente. Non lo dia mai ad altri. Infatti, per altri individui questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

Contenuto di questo foglio

1. Che cos'è Thelin e a che cosa serve
2. Prima di prendere Thelin
3. Come prendere Thelin
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Thelin
6. Altre informazioni

1. CHE COS'È THELIN E A CHE COSA SERVE

Thelin serve per aiutare ad abbassare la pressione del sangue nei vasi sanguigni quando questa pressione si alza negli individui affetti da ipertensione arteriosa polmonare (IAP). L'ipertensione arteriosa polmonare è il termine che si usa quando il cuore fa fatica a pompare il sangue ai polmoni. Thelin abbassa la pressione sanguigna e allarga questi vasi in modo da permettere al cuore di pompare il sangue in modo più efficace. Questo le consentirà di fare più attività fisica.

2. PRIMA DI PRENDERE THELIN

Non prenda Thelin

- Se è **allergico** (ipersensibile) al sitaxentan sodico o ad uno qualsiasi degli altri eccipienti presenti in queste compresse;
- Se ha o ha avuto un **grave problema di fegato**;
- Se ha **valori elevati di alcuni enzimi epatici** (rilevati dagli esami del sangue);
- Se sta prendendo **ciclosporina A** (usata per trattare la psoriasi o l'artrite reumatoide e per prevenire il rigetto nei trapianti di fegato e rene);
- Se sta **allattando** (legga il paragrafo in basso 'Gravidanza e allattamento');
- Se è un **bambino o adolescente** di età inferiore ai 18 anni.

Faccia particolare attenzione con Thelin :

- Se rischia di avere una **gravidanza** o è in stato di gravidanza (legga il paragrafo in basso 'Gravidanza e allattamento');
- Se **sviluppa problemi di fegato** o sintomi che possono essere correlati al fegato (veda sotto il paragrafo "Esami per i problemi di fegato");
- Se **prende o inizierà a prendere anticoagulanti** (ad esempio, warfarina, acenocumarolo, fenprocumone o fluidione) per prevenire coaguli di sangue. Potrebbe essere necessario regolare il dosaggio di tali farmaci da parte del medico;
- Se **prende statine** (ad esempio pravastatina o simvastatina);
- Se prende una **dose elevata di nifedipina**.

Se uno qualsiasi di questi punti descrive la sua situazione, parli con il medico prima di prendere Thelin.

Verranno eseguiti i seguenti due esami del sangue prima di iniziare l'assunzione di Thelin e ad intervalli durante il trattamento.

Esami per i problemi di fegato

Thelin può avere ripercussioni sul fegato. Il medico le prescriverà le analisi del sangue per controllare che il fegato funzioni correttamente prima e durante il trattamento con sitaxentan sodico. È importante eseguire questi esami ogni mese durante il trattamento anche se non presenta alcun sintomo.

Se nota uno di questi segni

- nausea
- problemi di stomaco (vomito)
- perdita di appetito
- febbre
- stanchezza insolita
- dolori di pancia (dolori addominali)
- colorito giallo di pelle e occhi (ittero)

Informi il medico immediatamente. Questi potrebbero essere segni che il fegato non funziona correttamente.

Esami per l'anemia

Questo esame del sangue sarà eseguito prima del trattamento, poi a un mese e a tre mesi dall'inizio del trattamento con le compresse di Thelin. In seguito, l'esame continuerà ad essere eseguito ogni tre mesi per controllare l'anemia (una quantità ridotta di globuli rossi).

Per la sua sicurezza, è importante che esegua regolarmente gli esami del sangue.

Uso di Thelin con altri medicinali

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto altri medicinali. Questi includono anche quelli senza prescrizione, prodotti di erboristeria e vitamine.

Questi medicinali possono interferire con l'effetto di Thelin.

Non prenda Thelin se sta già prendendo la ciclosporina A.

Thelin deve essere assunto con cautela se sta prendendo o inizia a prendere farmaci antagonisti della vitamina K (ad esempio, warfarina, acenocumarolo, fenprocumone o fluindione).

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Non guidi e non usi strumenti o macchinari se ha capogiri o le gira la testa.

Gravidanza e allattamento

Se rischia di rimanere in stato di gravidanza, è assolutamente necessario che usi un metodo contraccettivo efficace mentre prende Thelin. Il medico le consiglierà un contraccettivo adatto. Il medico potrebbe raccomandarle di eseguire test di gravidanza mensili durante la terapia con Thelin.

Se non ha le mestruazioni per un mese o se pensa di poter essere in gravidanza, contatti il medico immediatamente. Il medico potrebbe consigliarle di sospendere il trattamento con Thelin. **Informi il medico immediatamente se è in stato di gravidanza o se sta programmando una gravidanza.**

Non allatti se sta assumendo questo medicinale, non è noto se viene trasmesso nel latte materno.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti di Thelin

Le compresse di Thelin contengono lattosio monoidrato. Se non tollera alcuni zuccheri, contatti il medico prima di prendere le compresse di Thelin.

3. COME PRENDERE THELIN

La dose normale è una compressa da 100 mg una volta al giorno.

Prenda sempre sitaxentan seguendo esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi deve consultare il medico o il farmacista.

- **Cerchi di prendere la compressa ogni giorno alla stessa ora** per aiutarla a ricordare. Prenda la compressa intera con acqua. Non importa se la prende con o senza cibo.

Non prenda più di una compressa al giorno. Potrebbe essere necessario prendere Thelin per un mese o due prima di avvertirne gli effetti.

Se prende più Thelin di quanto deve

Se si rende conto di aver preso più compresse di Thelin rispetto a quanto raccomandato dal medico (o se qualcun altro ha preso le sue compresse di Thelin) chiami il medico immediatamente. Se non riesce a raggiungere il medico, vada al più vicino ospedale e porti la confezione con sé.

Se dimentica di prendere Thelin

Se dimentica di prendere una dose, la prenda non appena le viene in mente, ma **non prenda due compresse in un giorno.**

Se interrompe il trattamento con Thelin

Parli con il medico prima di interrompere il trattamento.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo prodotto, si rivolga al medico o al farmacista.

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali, Thelin può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati molto comuni (che si possono manifestare in più di 1 paziente su 10)

- mal di testa

Effetti indesiderati comuni (che si possono manifestare in più di 1 paziente su 100)

- gonfiore alle braccia e alle gambe
- insonnia
- naso chiuso e sangue dal naso
- sanguinamento dalle gengive
- nausea e/o malessere difficoltà nella defecazione, mal di stomaco, difficoltà digestive e diarrea
- vampate
- crampi ai muscoli
- capogiri
- affaticamento
- il sangue potrebbe avere bisogno di più tempo per coagulare
- ingiallimento della pelle o degli occhi (ittero) e nausea e/o vomito persistente che possono indicare alterazioni della funzionalità del fegato

Effetti indesiderati rari (che si possono manifestare in meno di 1 paziente su 1000)

- Danni al fegato
- Eruzione cutanea

- Anemia (bassa conta ematica)

Per ulteriori dettagli sui problemi di fegato, veda il paragrafo "Esami per i problemi di fegato" nella sezione 2.

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

5. COME CONSERVARE THELIN

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Non usi Thelin dopo la data di scadenza riportata sul blister, sul flacone o sulla confezione dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Conservare a temperatura inferiore a 25°C.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico o nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. ALTRE INFORMAZIONI

Cosa contiene Thelin

- Il **principio attivo** è il sitaxentan sodico.

Gli eccipienti sono:

- **L'interno della compressa** contiene cellulosa microcristallina (E460), lattosio monoidrato, ipromellosa (E464), sodio amido-glicolato, magnesio stearato (E470b), sodio fosfato dibasico anidro (E339), ascorbil palmitato (E304), sodio edetano e sodio fosfato monobasico (E339).
- Il **rivestimento** contiene acido stearico (E570b), ipromellosa (E464), cellulosa microcristallina (E460), titanio diossido (E171), ossido di ferro giallo deidrato (E172), ossido di ferro rosso deidrato (E172) e talco (E553b).

Descrizione dell'aspetto delle compresse di Thelin e contenuto della confezione

Le compresse di Thelin da 100 mg rivestite con film hanno una forma a capsula, sono di colore giallo-arancio, e riportano su un lato l'incisione T-100.

Thelin è disponibile in confezioni blister da 14, 28, 56 e 84 compresse e in flaconi da 28 compresse. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Pfizer Limited
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Regno Unito

Produttore

Pfizer Service Company
Hoge Wei 10
B-1930
Zaventem
Belgio

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

België /Belgique / Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

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

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti

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

Österreich

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

Ελλάδα

Pfizer Hellas A.E.
Τηλ: +30 210 678 5800

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.,
Tel.: +48 22 335 61 00

España

Pfizer S.A.
Tel: +34 91 490 99 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

România

Pfizer România S.R.L.
Tel: +40 21 207 28 00

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland

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

Questo foglio è stato approvato l'ultima volta il {MM/AAAA}

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea del Medicinali: <http://www.ema.europa.eu/>. Inoltre, sono riportati link ad altri siti web su malattie rare e relativi trattamenti terapeutici.

Medicinale non più autorizzato