

**ANNEX I**  
**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT**

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

## 1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Thelin 100 mg pilloli miksija b'rita

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 100 mg ta' sitaxentan sodium.

### Sustanzi mhux attivi:

Fiha wkoll 166.3 mg ta' lactose monohydrate.

Għal-lista kompleta ta' sustanzi mhux attivi, ara sezzjoni 6.1.

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita

Pilloli miksija b'rita, f'forma ta' kapsuli, ta' lewn safrani jaghti fl-orangjo, b'T-100 imnaqqa fuq naha wahda.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Għal kura ta' pazjenti li jbatu minn pressjoni għolja fl-arterji pulmonari (PAH) kklassifikata bħala ta' kategorija funzjonali III mill-Organizzazzjoni Dinjija tas-Saħħa (WHO), sabiex tittejjeb il-kapaċità ta' l-eżerċizzju. L-effiċjenza ntweriet fi pressjoni għolja pulmonari primarja u fi pressjoni għolja pulmonari assoċjata ma' mard tat-tessut konnettiv.

### 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Il-kura għandha tinbeda biss u tiġi ssonorveljata minn tabib li għandu esperjenza fil-kura ta' PAH.

Thelin għandu jittiehed mill-halg f' doża ta' 100 mg darba kuljum. Jista' jittiehed ma' l-ikel jew fuq stonku vojtt mingħajr ma jingħata kas tal-ħin tal-ġurnata.

F'każ ta' deterjorament kliniku minkejja l-kura b'Thelin għal mill-inqas 12-il ġimgħa, terapiji alternattivi għandhom jiġu kkunsidrati. Madankollu, għadd ta' pazjenti li ma wrewx reazzjoni sa ġimgħa numru 12 tal-kura b'Thelin irreaġixxew b'mod favorevoli sa ġimgħa numru 24, u għalhekk 12-il ġimgħa oħra ta' kura addizzjonali jistgħu jiġu kkunsidrati.

Doži aktar għoljin ma kienux ta' benefiċċju addizzjonali biżżejjed biex ipattu għar-riskju oghla ta' reazzjonijiet avversi, b'mod partikolari l-ħsara fil-fwied (ara taqsima 4.4).

### Twaqqif tal-kura

Hemm esperjenza limitata dwar il-waqfien f'daqqa ta' sitaxentan sodium. L-ebda evidenza ta' rebound akuta ma giet osservata.

### Dożaġġ f'każ ta' indeboliment tal-fwied

Għadhom ma sarux studji fuq pazjenti li minn qabel il-bidu tal-kura kienu jbatu b'indeboliment tal-fwied. Thelin huwa kontra-indikat f'pazjenti li diġà ikollhom l-aminotransferases tal-fwied għoljin qabel ma nbdiet il-kura ( $> 3 \times$  l-Limitu ta' Fuq tan-Normal (ULN – *Upper Limit of Normal*) jew bilirubin għoli (tat-tip dirett)  $> 2 \times$  ULN qabel ma nbdiet il-kura (ara taqsima 4.3).

#### Dożaġġ f'każ ta' indeboliment tal-kliwi

L-ebda aġġustament tad-doża mhu meħtieġ f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi.

#### Użu fit-tfal u l-adoloxxenti (< 18 years).

Thelin mhuwiex rakkomandat biex jingħata lit-tfal u l-adoloxxenti ta' taħt it-18-il sena minhabba n-nuqqas ta' informazzjoni dwar is-sigurtà u l-effikaċja.

#### Pazjenti anzjani:

L-ebda bidla fid-doża mhi meħtieġa f'pazjenti li għandhom aktar minn 65 sena.

#### Użu f'pazjenti li qegħdin jużaw mediċini oħrajn:

L-effikaċja u s-sigurtà tat-teħid ta' Thelin flimkien ma' kuri oħrajn għall-PAH (eż. epoprostenol, sildenafil, ilprost) għandhom ma' ġewx studjati fi provi kliniċi kkontrollati. Għalhekk, huwa rakkomandat li wiehed joqgħod attent f'każ li Thelin ikun qed jingħata flimkien ma' kuri oħra.

### **4.3 Kontra-indikazzjonijiet**

Is-sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal xi waħda mis-sustanzi mhux attivi.

Indeboliment tal-fwied minn hafif sa serju (Child-Pugh Klassi A-C).

Aminotransferases għoljin qabel il-bidu tal-kura (aspartate aminotransferase (AST) u/jew alanine aminotransferase (ALT) >3 x ULN).

Bilirubin għoli (tat-tip dirett) > 2 x ULN qabel ma nbdiet il-kura.

Tehid konkomitanti ma' ciclosporin A (ara taqsima 4.5).

Treddiġh (ara taqsima 4.6)

### **4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

L-effikaċja ta' Thelin bħala monoterapija għadha ma' gietx stabbilita f'pazjenti bi PAH ta' klassi funzjonali IV tan-NYHA/WHO. It-trasferiment għat-terapija li hi rakkomandata fl-istadju serju tal-marda (eż. epoprostenol) għandu jiġi kkunsidrat jekk il-kundizzjoni klinika tmur għall-aġġar (ara taqsima 4.2).

#### Funzjoni tal-fwied:

Anormalitajiet tal-funzjoni tal-fwied ġew assoċjati ma' PAH. Bħala kategorija, antagonisti tar-riċettur endothelin, ġew assoċjati ma' anormalitajiet tal-funzjoni tal-fwied.

Elevazzjonijiet ta' l-AST u/jew ALT assoċjati ma' Thelin, isehħu kemm fil-bidu kif ukoll fl-aħħar tal-kura, ġeneralment jiżviluppaw bil-mod, u ġeneralment huma mingħajr sintomi. Waqt provi kliniċi, dawn il-bidliet kienu jergħu jiġu lura għan-normal meta l-linji gwida tal-monitoraġġ u tal-waqfien ġew segwiti. Elevazzjonijiet ta' aminotransferases tal-fwied jistgħu jitrangaw spontanament waqt il-kontinwazzjoni tal-kura b'sitaxetan sodium.

Il-mekkanizmu ta' tossicità tal-fwied mhix dokumentata kompletament u tista' tvarja bejn antagonisti tar-riċettur endothelin. Għandha tingħata attenzjoni meta, pazjenti li waqqfu antagonisti tar-riċettur endothelin oħrajn għaliex kien hemm annormalità fl-enzimi tal-fwied, jingħataw sitaxetan (ara sezzjoni 4.8).

Minhabba li elevazzjonijiet ta' l-AST u/jew ALT assoċjati mal-kura huma sinjal għal potenzjal ta' hsara serja fil-fwied, il-livelli ta' aminotransferases tal-fwied għandhom jiġu mkejla qabel il-bidu tal-kura u sussegwentement f'intervalli ta' kull xahar. Jekk AST u/jew ALT huma  $> 3 \times \text{ULN}$  qabel ma nbdiet il-kura, jew bilirubin tat-tip dirett huwa  $> 2 \times \text{ULN}$ , użu ta' sitaxentan huwa kontra-indikat (ara sezzjoni 4.3).

Rakkomandazzjonijiet f'każ li joghla l-livell ta' l-ALT/AST waqt il-kura:

Jekk il-kejl ta' l-ALT/AST joghla għal dawn il-livelli li ġejjin, allura bidliet fil-monitoraġġ u fil-kura jinghataw

$>3$  u  $\leq 5 \times \text{ULN}$ : Ikkonferma billi tagħmel test ieħor tal-fwied fi żmien ġimagħtejn. Jekk jiġi kkonfermat, kompli segwi l-livell ta' l-aminotransferase ta' l-inqas kull ġimagħtejn. Jekk il-livelli ta' aminotransferases jergħu lura għall-valuri ta' qabel bdiet il-kura, erga mur lura għat-testijiet tal-fwied ta' kull xahar.

$> 5$  u  $\leq 8 \times \text{ULN}$ : Ikkonferma billi tagħmel test ieħor tal-fwied; jekk dan ikun ikkonfermat, waqqaf il-kura u segwi l-livelli ta' aminotransferases ta' l-inqas kull ġimagħtejn sakemm il-livelli jiġu għan-normal. Jekk il-livelli ta' aminotransferases jergħu lura għall-valuri ta' qabel bdiet il-kura, ikkunsidra li terġa' tintroduċi Thelin skond il-kundizzjonijiet deskritti hawn taht.

$>8 \times \text{ULN}$ : It-trattament għandu jitwaqqaf u m'għandux ikun kkunsidrat li jerga jinbeda Thelin.

Jekk elevazzjonijiet tat-transferases tal-fwied huma akkompanjati b'sintomi kliniċi ta' hsara fil-fwied (bħal dardir, rimettar, anoressja, deni, uġiġħ ta' zaqq, suffeġġa, jew letargija jew gheja mhux tas-soltu) u zieda fil-bilirubina totali ta'  $> 2 \times \text{ULN}$ , il-kura għandha titwaqqaf u l-introduzzjoni mill-ġdid ta' Thelin m'għandhiex tkun ikkunsidrata.

Introduzzjoni mill-ġdid tal-kura:

Introduzzjoni mill-ġdid tal-kura b'Thelin għandha tiġi kkunsidrata biss jekk il-benefiċċji potenzjali tal-kura b'Thelin ikunu akbar mir-riskji potenzjali u meta l-livelli ta' l-aminotransferases tal-fwied ikunu fil-valuri ta' qabel inbdiet il-kura. Il-pari ta' epatoloġista huwa rakkomandat. L-introduzzjoni mill-ġdid trid timxi mal-linji gwida spjegati f'taqsim 4.2. Il-livelli ta' l-aminotransferase imbagħad għandhom jiġu ċekkkjati fi żmien 3-4 ijiem wara l-introduzzjoni mill-ġdid, imbagħad wara ġimagħtejn oħra, u mbagħad skond ir-rakkomandazzjonijiet t'hawn fuq.

#### Indeboliment pre-ezistenti tal-fwied

Studji f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied diġà ezistenti għadhom ma sarux. Thelin huwa kontra-indikat f'pazjenti b'livelli għoljin ta' l-aminotransferases tal-fwied qabel ma tkun inbdiet il-kura ( $>3 \times \text{ULN}$ ), jew bilirubin għoli (tat-tip dirett)  $> 2 \times \text{ULN}$  qabel ma nbdiet il-kura. (ara taqsima 4.3).

#### Hruġ ta' demm

Hemm zieda fir-riskju ta' hruġ ta' demm b'Thelin, primarjament fis-sura ta' frigi u hruġ ta' demm ġingivali.

#### Antagonisti tal-Vitamina K

Thelin iżid il-livelli tal-plażma ta' l-antagonisti tal-Vitamina K bħal warfarin, acenocoumarol u fenprocoumon (ara taqsima 4.5).

#### Mediċini li jimpedixxu Organic Anion Transporting Polypeptides (OATP)

Il-firxa ta' l-interazzjoni ma' inibituri qawwija ta' OATP (eż. xi statins, inibituri tal-protinase, tuberculostatics) mhijiex magħrufa. Peress li din tista' tirriżulta f'livelli għoljin ta' sitaxentan sodium fil-plażma, il-pazjenti li għandhom bżonn ta' din il-kumbinazzjoni għandhom ikunu ssorveljati mill-qrib għall-reazzjonijiet avversi marbuta ma' sitaxentan sodium (ara sezzjoni 4.5).

### Sustanzi kontraċettivi orali

Thelin iżid l-espożizzjoni għall-estrogeni meta jinghata flimkien ma' sustanzi kontraċettivi orali (ara Taqsima 4.5). Għalhekk, speċjalment fin-nisa li jpejpu, hemm riskju akbar għal tromboemboliżmu. Minhabba r-riskju teoretiku oghla għat-tromboemboliżmu, l-użu tradizzjonali konkomitanti ta' antagonisti tal-vitamina K għandu jkun ikkunsidrat.

### Tqala

Minhabba l-possibbiltà ta' teratogeniċità, Thelin m'għandux jinbada f'nisa li jista' jkollhom it-tfal, hlief jekk ma jużawx kontraċezzjoni affidabbli. Jekk ikun meħtieġ, għandu jsir test tat-tqala (ara Sezzjoni 4.6).

### Mard okklużiv tal-vini pulmonari (PVOD)

M'hemm l-ebda informazzjoni disponibbli dwar Thelin f'pazjenti bi pressjoni għolja pulmonari assoċjata ma' mard veno-okklusiv pulmonari. Madankollu, ġew rappurtati każijiet ta' edema pulmonari li tipperikola l-hajja meta dawn il-pazjenti užaw vasodilaturi (prinċipalment prostacyclin). Konsegwentement, jekk jidher sinjali ta' edema pulmonari meta Thelin jkun qed jinghata lill-pazjenti bi pressjoni għolja pulmonari, il-possibbiltà ta' mard veno-okklusiv assoċjat għandha tiġi kkunsidrata.

### Koncentrazzjoni ta' l-emoglobina

Il-kura b'Thelin kienet assoċjata ma' tnaqqis fl-emoglobina marbuta mad-doża (ara taqsima 4.8). Il-biċċa l-kbira ta' dan it-tnaqqis fil-koncentrazzjoni ta' l-emoglobina kien osservat waqt l-ewwel ftit ġimgħat tal-kura u l-livelli ta' l-emoglobina stabbilizzaw ruħhom sar-raba' ġimgħa tal-kura b'Thelin. Huwa rrakkomandat li l-koncentrazzjonijiet ta' l-emoglobina jiġu ċċekkjati qabel il-bidu tal-kura, wara xahar u 3 xhur, u minn hemm 'il quddiem kull 3 xhur. Jekk il-koncentrazzjoni ta' l-emoglobina tinżel hafna, evalwazzjoni addizzjonali għandha ssir biex tistabbilixxi l-kawża u l-bżonn ta' kura speċifika.

### Sustanzi mhux attivi

Il-pilloli Thelin fihom lattosju monohydrate. Pazjenti bi problemi ereditarji rari ta' intolleranza għal galattosju, id-defiċjenza ta' Lapp lactase, jew assorbiment difettuż ta' glukosju-galattosju m'għandhomx jiehdu din il-medicina.

## **4.5 Prodotti mediċinali ohra li ma jaqblux ma' dan il-prodott u affarijiet ohra li jistgħu jibdlu l-effett farmaċewtiku tal-prodott**

Sitaxentan sodium huwa metabolizzat fil-fwied miċ-ċitokromu P450 u isoenżimi CYP2C9 u CYP3A4/5. Sitaxentan sodium huwa inibitur ta' CYP2C9 u, sa ċertu punt, inibitur iktar dgħajef ta' CYP2C19, CYP3A4/5 u CYP2C8. Koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' mediċini li huma metabolizzati prinċipalment minn CYP2C9, jistgħu jiżiedu meta jinghataw flimkien ma' sitaxentan sodium. Meta jinghata ma' mediċini metabolizzati minn CYP2C19 jew CYP3A4/5 mhix mistennija li tirriżulta f'interazzjonijiet mediċinali klinikament sinifikanti. Sitaxentan sodium ma jaffettwax it-trasportatur p-glycoprotein, imma kien issopnut li huwa sottostrat tal-proteini tat-trasportaturi ta' OATP.

### Effetti ta' prodotti mediċinali ohrajn fuq Thelin

#### **Inibituri ta' Organic Anion Transporting Polypeptides (OATP):**

L-għoti flimkien ma' ciclosporin A, inibitur qawwi ta' OATP irriżulta f'żieda ta' 6 darbiet iktar fil- $C_{min}$  u żieda ta' 67% fl-AUC ta' sitaxentan, u għalhekk l-użu ta' Thelin f'pazjenti li qegħdin jiehdu ciclosporin A huwa kontra-indikat (ara taqsima 4.3). Ir-rata ta' l-eliminazzjoni ta' ciclosporin A ma nbidlitx.

Il-firxa ta' l-interazzjoni ma' inibituri ohra ta' OATP (xi inibituri tal-HMG CoA reductase eż. atorvastatin, inibituri tal-proteinase eż. ritonavir, tuberculostatics eż. rifamycin) mhijiex magħrufa, imma din tista' tirriżulta f'livelli għoljin ta' sitaxentan sodium fil-plażma. Mhux magħruf kemm din il-possibiltà hija klinikament sinifikanti. Pazjenti li għandhom bżonn ta' din il-kombinazzjoni għandhom ikunu ssorveljati mill-qrib. Barra minn hekk, studji ta' interazzjonijiet kliniċi b'nelfinavir, inibitur moderat ta' l-OATP, u bi pravastatin, inibitur ta' l-OATP b'affinità baxxa, ma riżultatx fi bdil klinikament sinifikanti fil-livelli ta' sitaxentan sodium fil-plażma.

**Fluconazole** (inibitur ta' CYP2C19 u CYP2C9, u CYP3A4/5): Meta Thelin inghata ma' fluconazole ma kien hemm l-ebda effett fuq l-eliminazzjoni ta' sitaxentan sodium.

**Ketoconazole** (sottostrat u inibitur ta' CYP3A4/5): L-ghoti ta' Thelin flimkien ma' ketoconazole ma bidilx b'mod klinikament sinifikanti l-eliminazzjoni ta' sitaxentan sodium jew ta' ketoconazole.

**Nelfinavir** (sottostrat ta' CYP3A4/5 u CYP2C19): L-ghoti ta' Thelin flimkien ma' nelfinavir ma bidilx b'mod klinikament sinifikanti l-eliminazzjoni ta' sitaxentan sodium jew ta' nelfinavir. L-eliminazzjoni ta' nelfinavir ma kellix bdil klinikament sinifikanti f'suggett wiehed partikulari li kien klassifikat bhala metabolizzatur batut ta' CYP2C19.

#### Effetti ta' Thelin fuq prodotti medicinali oħrain

**Warfarin** (antagonista tal-vitamina K, sottostrat ta' CYP2C9): Kura konkomitanti ma sitaxentan sodium irrizultat f'zieda ta' 2.4 darbiet fl-espożizzjoni ta' S-Warfarin. Individwi li jiehdu warfarin jilhq u livelli terapewtiċi ta' antikoagulazzjoni (*International Normalised Ratio* (INR) *target*) b'dozi aktar baxxi ta' antikoagulant fil-preżenza ta' sitaxentan sodium. Huwa mistenni li zieda simili fl-effett antikoagulant tidher meta jittiehdu analogi ta' warfarin, inkluzi acenocoumarol, fenprocoumon u fluindione. Meta tinbeda terapija bl-antagonisti tal-vitamina K f'pazjent li qed jiehu sitaxentan sodium, huwa rakkomandat li tibda bl-aktar doża baxxa disponibbli. F'pazjenti li diġa qed jiehu antagonista tal-vitamina K, huwa rakkomandat li id-doża tal-antagonista tal-vitamina K jitnaqqas meta jinbeda sitaxentan sodium. Fil-kazijiet kollha, l-INR għandu jiġi sorveljat skond skeda regolari. Zidiet fl-antagonista tal-vitamina K għandhom isiru b'inkrimenti zghar biex jilhq u l-mira adattata ta' l-INR. Jekk l-INR ma jkunx segwit kif suppost u tibqa ma tkunx magħtura li jkun hemm zieda fl-espożizzjoni għall-antagonista tal-vitamina K, jista jkun hemm episodji ta' isad sever jew saħansitra li jista jipperikola il-hajja.

**Kontraċettivi orali** (sottostrat ta' CYP3A4/5): Meta Thelin inghata flimkien ma' Ortho-Novum 1/35 (1 mg norethindrone/ 0.035 mg ethinyl estradiol) irrizulta f'zidiet fl-espożizzjoni għal ethinyl estradiol (sottostrat ta' CYP3A4/5) u għal norethindrone (CYP3A4/5) ta' 59% u 47%, rispettivament. Madanakollu, sitaxentan sodium ma affettwax l-attività anti-ovulatorja tal-kontraċettivi orali kif assessjat mill-koncentrazzjonijiet tal-*follicle stimulating hormone* (FSH), *lutensising hormone* (LH), u progesterone fil-plażma (ara sezzjoni 4.4).

**Sildenafil** (sottostrat ta' CYP3A4): Doża wahda ta' sildenafil 100 mg mogħtija ma' Thelin ziedet  $C_{max}$  and  $AUC_{\infty}$  ta' sildenafil bi 18% u 28% rispettivament. Ma kien hemm l-ebda bidla f' $C_{max}$  jew f' $AUC$  għall-metabolit attiv, n-desmethylsildenafil. Dawn il-bidliet fil-koncentrazzjonijiet ta' sildenafil fil-plażma ma ġewx ikkunsidrati klinikament sinifikanti. Interazzjoni ma' sildenafil tista' tkun serja jekk ikun hemm pressjoni baxxa hafna li tkun lil hinn mill-livell sikur. Rizultati ta' l-istudju jissuggerixxu li d-doża ta' sildenafil m'hemmx għalfejn tiġi aġġustata waqt l-ghoti flimkien ma' sitaxentan sodium.

**Nifedipine** (sottostrat ta' CYP3A4/5): L-eliminazzjoni ta' nifedipine ma nbidlitx b'mod klinikament sinifikanti meta ngħata flimkien ma' Thelin. Dan kien ittestjat biss għal dozi baxxi ta' nifedipine. Għalhekk, f'dożaggi oghla ta' nifedipine, zieda fl-espożizzjoni ma tistax tiġi eskluża.

**Omeprazole** (sottostrat ta' CYP2C19): Meta Thelin inghata flimkien ma' omeprazole kien hemm ziedet fl- $AUC_{0-24}$  ta' omeprazole bi 30%;  $C_{max}$  ma nbidilx. Il-bidla fl- $AUC$  ma kenitx ikkunsidrata li hi klinikament sinifikanti.

**Digoxin** (Sottostrat ta' p-Glycoprotein): L-ghoti flimkien ma' Thelin ma bidilx il-farmokokinetiċi ta' digoxin, li jindika li ma kien hemm l-ebda effett fuq it-trasportatur ta' p-glycoprotein.

Ma sar l-ebda studju dwar interazzjonijiet kliniċi ma' s-sottostrat ta' CYP 2C8. Għalhekk, interazzjoni ma' medicina ta' dan it-tip ma tistax tiġi eskluża.

#### **4.6 Tqala u Treddigh**

### Tqala

M'hemmx taghrif fuq il-bnedmin dwar l-użu ta' sitaxentan sodium waqt it-tqala. Sitaxentan sodium ikkawża teratoġeniċità fil-firien (ara taqsima 5.3). Effetti li jistgħu jseħhu fil-bniedem mhumiex magħrufa. Thelin m'għandux jintuża waqt it-tqala hlief jekk ikun meħtieġ b'mod ċar, ie, f'każ li ebda għażliet ta' kura alternattiva ma jkunu disponibbli.

### Treddigh

Sitaxentan sodium instab fil-plażma ta' frieh imredda' minn firien nisa kkurati b'sitaxentan sodium, li jindika li sitaxentan sodium kien preżenti fil-halib ta' l-omm. Mhux magħruf jekk sitaxentan sodium jiġix eliminat jew le fil-halib ta' l-omm. In-nisa m'għandhomx iredgħu meta jkunu qed jieħdu Thelin.

### Nisa li jista' jkollhom it-tfal

Il-kura m'għandhiex tinbeda f'nisa li għandhom potenzjal li jista' jkollhom it-tfal, sakemm ma jkunux qed jużaw kontraċezzjoni affidabbli, minhabba l-possibbiltà ta' teratoġeniċità. Jekk ikun meħtieġ, għandu jsir test tat-tqala.

## **4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni**

Ma sarux studji dwar l-effetti fuq il-hila biex issuq jew thaddem magni. Effetti mhux mixtieq magħruf huwa l-isturdament, li jista' jinfluwenza l-hila li ssuq jew thaddem il-magni.

## **4.8 Effetti mhux mixtieqa**

### Deskrizzjoni ġenerali

Is-sigurta' ta' Thelin giet evalwata fi studji kliniċi ta' iktar minn 1200 pazjent bi PAH, kif ukoll b'**informazzjoni dwar is-sigurta' wara t-tqeghid fis-seq.** Fid-doża rakkomandata waqt provi kkontrollati bil-placebo għal pressjoni għolja fl-arterji pulmonari PAH, l-aktar reazzjonijiet avversi komuni li huma kkunsidrati li jistgħu ta' mill-inqas ikunu marbuta mal-kura b'Thelin kienu l-uġigh ta' ras fi 15% tal-pazjenti, u edema periferali u l-immaġer misdud, kull wiehed minn dawn seħh f'9% tal-pazjenti.

F'kull grupp ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma ikklassifikati skond il-gravità tagħhom. L-effetti l-aktar gravi jidhru l-ewwel u huma segwiti minn dawk anqas gravi. Il-frekwenzi huma rrapportati bhala *komuni hafna* ( $\geq 1/10$ ), *komuni* ( $>1/100$ ,  $<1/10$ ), *mhux komuni* ( $>1/1,000$ ,  $\leq 1/100$ ), *rari* ( $>1/10,000$ ,  $\leq 1/1,000$ ), u *rari hafna* ( $\leq 1/10,000$ ).

### Reazzjonijiet avversi

<b>Sistema tal-klassifika tal-organi / Reazzjoni avversa</b>	<b>Frekwenza</b>
<i>Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika</i>	
Tnaqqis fl-emoglobina (li rarament tirrizulta f'anemija), tnaqqis fl-ematokrita	Mhux komuni
<i>Disturbi tas-sistema nervuża</i>	
Uġiegh ta' ras	Komuni hafna
Nuqqas ta' rqad, sturdament	Komuni
<i>Disturbi vaskulari</i>	
hruġ ta' demm ġingivali, fwawar	Komuni

<i>Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali</i>	
Imnieher misdud, frig mill-imnieher	Komuni
<i>Disturbi gastro-intestinali</i>	
Dardir, stitikezza, ugiġh addominali fil-parti ta' fuq, rimettar, dispepsja u dijarea.	Komuni
<i>Disturbi fil-fwied u fil-marrara</i>	
Żieda fl-aminotransferases tal-fwied, zieda fil-bilirubin (assoċjata ma' zieda tal-aminotransferase tal-fwied)	Komuni
Epatite sintomatika	Rari
<i>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda</i>	
Raxx (tipi u prezentazzjonijiet varji)	Rari
<i>Disturbi muskolu-skeltrali u tal-connective tissue</i>	
Buġhawwieġ fil-muskoli	Komuni
<i>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata</i>	
Għejja, edema (l-aktar komuni dik periferali)	Komuni
<i>Investigazzjonijiet</i>	
Zieda fl-INR (b'terapija konkormittanti ta' antagonisti ta' vitamina K). Prothrombin (PT) imtawwal (b'terapija konkormittanti ta' antagonisti ta' vitamina K)	Komuni

#### Żieda fl-Aminotransferases tal-Fwied (ara taqsima 4.4)

Żidiet ta' l-AST u/jew ALT huma assoċjati ma' sitaxentan sodium. F'fazi 2 u 3 ta' studji orali f'pazjenti bil-PAH, livell oghla fl-ALT u/jew AST > 3 ULN kienu osservati f'5% ta' pazjenti ttrattati bil-plaċebo (N = 155) u f'7% tal-pazjenti ttrattati b' Thelin 100 mg. Żidiet fil-valuri ta' l-ALT ta' > 5 ULN kienu 4% (36/887) għal sitaxentan 100 mg QD u 0.6% fil-grupp plaċebo (1/155). Kien hemm zieda ta' kazijiet ta' epatite sintomatika f'pazjenti li kienu qed jirċievu Thelin 100 mg darba kuljum. Ġie rrapportat kaz wieħed fatali b'doża inizjali ta' sitaxentan ta' 600 mg/kuljum.

Il-popolazzjoni ta' Sitaxentan kienet tinkludi wkoll pazjenti (N = 53) li minhabba anormalitajiet fil-funzjoni tal-fwied, kienu waqqfu antagonist tar-riċetturi endothelin ieħor. Dan il-grupp speċifiku kellu riskju oghla (19%; N = 10/53) li jiżviluppa żidiet f'ALT u/jew AST > 3 x ULN, u dan jindika li trid tingħata attenzjoni meta jinbeda sitaxentan f'din il popolazzjoni ta' pazjenti.

#### Tnaqqis fl-Emoglobina (ara taqsima 4.4)

It-tnaqqis totali medju fil-konċentrazzjoni ta' l-emoglobina f'pazjenti ttrattati b'Thelin kien ta' 0.5 g/dl (g/dl (bidla sa tmiem il-kura). Fi studji kkontrollati bil-plaċebo, tnaqqis sostanzjali fl-emoglobina (tnaqqis ta' >15% mill-linja bazi b'valur <limitu t'isfel tan-normal) kien osservat f'7% tal-pazjenti ttrattati b'Thelin (N = 149) u fi 3% ta' pazjenti ttrattati bil-plaċebo (N = 155). Tnaqqis fil-konċentrazzjoni ta' l-emoglobina b'ta' mill-inqas 1 g/dl kien osservat f'60% tal-pazjenti ttrattati b'Thelin meta mqabbel ma' 32% ta' pazjenti ttrattati bil-plaċebo.

Esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq.

Reazzjonijiet avversi li ġew irrappurtati fil-perijodu ta' wara t-tqeghid tal-medicina fis-suq kienu simili għall-dawk irrappurtati waqt l-istudji kliniċi. Każijiet konkurrenti ta' elevazzjonijiet ta' transaminases (ALT u/jew AST) > 8 x ULN u bilirubin totali > 2 x ULN kienu rrappurtati wara amministrazzjoni ta' sitaxentan sodium. Din tista' twassal għal falliment tal-fwied, li jista' jkun fatali, u tenfasizza il-bżonn ta' monitoraġġ regolari ta' transaminases u bilirubin.

#### 4.9 Doża eċċessiva

M'hemmx esperjenza speċifika dwar l-immaniġġjar ta' doża eċċessiva b'Thelin. F'każ ta' doża eċċessiva, għandhom jittiehdu miżuri sintomatiċi u ta' appoġġ.

Waqt provi kliniċi, Thelin kien qed jingħata bhala doża orali ta' 1000 mg/kuljum għal 7 ijiem lil voluntieri b'sahhithom. L-aktar effetti avversi komuni b'din id-doża kienu l-uġiġh ta' ras, id-dardir u r-rimettar.

Fi studju *open-label* dwar il-pressjoni għolja, 10 pazjenti ngħataw 480 mg darbtejn kuljum (zieda ta' madwar 10 darbiet fid-doża ta' kuljum meta mqabbla mal-MRHD) għal mhux aktar minn gimghatejn. L-uġiġh ta' ras (kultant qawwi), edema periferali, u anemiji kienu l-aktar effetti avversi komuni rrappurtati minn dawn il-pazjenti, iżda l-ebda wiehed minnhom ma kien ikkunsidrat bhala serju.

Fi studju *open-label* dwar PAH, kien hemm każ wahdieni ta' falliment tal-fwied fatali, li kien irrappurtat wara dużaġġ kroniku ta' sitaxentan 600mg/kuljum, mogħti żewġ dozi ta' 300mg darbtejn kuljum.

## 5. TAGHRIF FARMAKOLOĠIKU

### 5.1 Taghrif farmakodinamiku

Kategorija farmakoterapewtika: Prodotti oħra għal pressjoni għolja, Kodiċi ATC: C02KX03

#### Mekkaniżmu ta' kif jaħdem

Endothelin-1 (ET-1) huwa paracrine vaskulari u autocrine peptide qawwi fil-pulmun, u jista' jikkaguna l-fibrozi, il-proliferazzjoni ta' ċelluli, tkabbir fid-daqs u tiddil fil-forma u fil-funzjoni tal-qalb u jiffavorixxi l-infjammazzjoni. Il-konċentrazzjonijiet ta' ET-1 huma għoljin fil-plażma u fit-tessut tal-pulmun ta' pazjenti b'pressjoni għolja fl-arterji pulmonari (PAH), kif ukoll f'każijiet ta' mard kardjovaskulari u mard tat-tessut konnettiv, inkluża l-iskleroderma, insuffiċjenza tal-qalb akuta u kronika, iskemija mijokardijaka, pressjoni għolja sistemika, u aterosklerozi; dan jissuggerixxi rwol patoġeniku ta' ET-1 f'dan il-mard. Fil-PAH u fl-insuffiċjenza tal-qalb, fin-nuqqas ta' antagoniżmu tar-riċettur ta' endothelin, konċentrazzjonijiet għoljin ta' ET-1 jikkorrispondu b'mod qawwi mal-gravità u mal-pronjosi ta' dan il-mard. Barra minn hekk, PAH hi ukoll ikkaratterizzata minn tnaqqis fl-attività tan-nitric oxide.

L-effetti ta' ET-1 isiru permezz ta' riċetturi ta' endothelin A (ETA), li jinsabu fuq iċ-ċelluli tal-muskoli lixxi, u riċetturi ta' endothelin B (ETB) li jinsabu fuq iċ-ċelluli endoteljali. L-effetti predominanti tat-twaħħil ta' ET-1 ma' ETA huma, vasorestrizzjoni u mmudellar vaskulari mill-ġdid, filwaqt li t-twaħħil ma' ETB jirriżulta fl-eliminazzjoni ta' ET-1, u f'effetti vasodilatorji/antiproliferattivi li parti minnhom huma effetti tal-liberazzjoni ta' nitric oxide u prostacyclin.

Thelin huwa antagonist qawwi ta' l-ETA (Ki 0.43 nM) u selettiv hafna (bejn wiehed u iehor 6,500 aktar selettiv għall-ETA meta mqabbel ma' ETB).

#### Effikaċja

Żewġ provi *randomized, double-blind, multi-centre*, ikkontrollati bil-plaċebo twettqu biex juru l-effikaċja. STRIDE-1, li kien jinkludi 178 pazjent, qabbel 2 dozi orali ta' Thelin (100 mg darba kuljum

u 300 mg darba kuljum) mal-plaċebo waqt 12-il ġimgħa ta' kura. Il-prova STRIDE-2 li damet 18-il ġimgħa, saret fuq 246 pazjent, inkludiet 4 oqsma ta' kura: plaċebo darba kuljum, Thelin 50 mg darba kuljum, Thelin 100 mg darba kuljum, u *open-label* bosentan darbtejn kuljum (*efficacy-rater blinded*, mogħti skond il-fuljett ta' tagħrif approvat).

STRIDE-4 inkludiet 98 pazjent li ġew mogħtija b'ordni addoċ sitaxetan sodium 50mg, 100mg, u plaċebo darba kuljum għal tmintax-il ġimgħa. Il-punt ta' tmiem ta' l-effikazzja inkludiet il-kapaċità għall-eżerċizzju taħt il-massimu, klassi funzjonali WHO u meta is-sitwazzjoni klinika tmur għal-aġħar għall-istudji kollha, u parametri emodinamiċi għal STRIDE-1.

Il-pazjenti kellhom PAH li kienet minn moderata sa severa (klassi funzjonali II-IV NYHA/WHO) li tirrizulta minn pressjoni għolja idjopatika fl-arterji tal-pulmun (IPAH, magħrufa ukoll bhala pressjoni pulmonari għolja primarja), mard tat-tessut konnettiv (CTD), jew mard tal-qalb kongenitali (CHD).

F'dawn l-istudji, il-medicina li kienet qed tiġi studjata żdiedet mal-kura attwali tal-pazjenti, li setgħet kienet tinkludi kumbinazzjoni ta' digoxin, antikoagulanti, diuretici, ossiġnu u vasodilaturi (eż. imblukkaturi tal-kanali tal-kalċju, inibituri tal-ACE). Pazjenti li kienu diġà jbatu b'mard tal-fwied u pazjenti li kienu qegħdin jużaw xi PAH mhux konvenzjonali (eż. iloprost) ġew esklużi.

Il-kapaċità għall-eżerċizzju taħt il-massimu kienet assessjata billi tkejlet id-distanza li l-pazjent mexa f'6 minuti (test ta' mixja ta' 6 minuti) wara 12-il ġimgħa għal STRIDE-1 u wara 18-il ġimgħa għal STRIDE-2 u STRIDE\_4. Fiz-żewġ provi, STRIDE-1 u STRIDE-2, il-kura b'Thelin irrizultat f'żieda sinifikanti fil-kapaċità għall-eżerċizzju. Iż-żidiet fid-distanza li l-pazjent mexa (ikkoreġuta għall-plaċebo) f'dan l-istudju kollu, meta mqabbla mal-linja bazi kienet ta' 35 metru ( $p=0.006$ , ANCOVA) u 31 metru ( $p<0.05$ , ANCOVA), rispettivament.

Fil-pazjenti kollha ta' STRIDE-4 ġie osservat ameljorament medju irrangat bi plaċebo u li mhux statistikament sinifikanti, ta' 24.3 metri ( $p = 0.2078$ ). Fost il-pazjenti li għandhom PAH assoċjat ma' CTD fi STRIDE-1 u STRIDE-2, kienet osservata differenza statistikament sinifikanti meta mqabbla mal-plaċebo (37.73 metri,  $p<0.05$ ).

Parametri emodinamiċi kienu assessjati fi STRIDE-1 fuq pazjenti kemm fi klassi funzjonali II kif ukoll fi klassi funzjonali III. Meta mqabbla mal-kura bil-plaċebo, Thelin irrizulta f'ameljorament statistikament sinifikanti, f'reżistenza vaskulari pulmonari (PVR) u fl-indiċi tal-qalb (CI) wara 12-il ġimgħa ta' kura.

**Trattament komparattiv ta' bidla mill-linja bazi f'PVR, u CI f'ġimgħa 12 skont il-klassi funzjonali – STRIDE 1: Sitaxentan 100 meta mqabbla mal-Plaċebo**

Klassi Funzjonali	Differenza medja mil-Plaċebo (95% CI)	P-Value
PVR (dyne*sec/cm <sup>5</sup> )		
II	-124 (-222.7, -17.8)	0.032
III	-241.2 (-364.6, -136.4)	< 0.001
CI (L/min/m <sup>2</sup> )		
II	0.5 (0.2, 0.8)	0.003
III	0.3 (0.1, 0.5)	0.015

Kien hemm ameljorament fir-reżistenza vaskulari sistematika (-276 dynes\*sek/cm<sup>5</sup> (16%)), wara 12-il ġimgħa ta' trattament. It-tnaqqis ta' 3mmHg (6%) fil-medja tal-pressjoni arterjali pulmonari ma kenit statistikament sinifikanti.

L-effett ta' Thelin fuq ir-riżultat aħhari tal-marda mhuwiex magħruf.

Klassi funzjonali: Ġie osservat tnaqqis fis-sintomi ta PAH fil-pazjenti li kienu qegħdin jiehdu it-trattament ta' sitaxetan sodium 100mg. Ameljorament fil-klassi funzjonali ġie osservat fl-istudji kollha (STRIDE-1, STRIDE-2 u STRIDE-4).

### Sopravivenza fuq perijodu twil ta' zmien

M'hemm l-ebda studju li sar b'ordni addoċċ li juri li l-kura b'sitaxentan sodium għandha effetti ta' benefiċċju għas-sopravivenza Madankollu, pazjenti li temmew STRIDE-2 kienu eliġibbli biex jirreġistraw fi studji *open-label* (STRIDE-2X u STRIDE-3). Total ta' 145 pazjent ġew ikkurati b'100 mg ta' sitaxentan sodium u is-sopravivenza fuq perijodu twil ta' zmien kien assessjat għal mhux inqas minn 3 snin. F'din il-popolazzjoni totali, stimi ta' sopravivenza Kaplan-Meier kienu ta' 96%, 85% u 78% għall-pazjenti wara terapija ta' sena, sentejn u tlett snin b'sitaxentan sodium rispettivament. Dawn l-istimi ta' sopravivenza kienu simili fis-sottogrupp ta' pazjenti b'PAH assoċjati ma' CTD għall-grupp ikkurat b'Thelin (98%, 78% u 67% rispettivament). L-istimi setgħu ġew influwenzati mill-introduzzjoni ġdida jew addizzjonali ta' terapiji għal PAH, li sehhew f'24% tal-pazjenti f'sena.

## **5.2 Taghrif farmakokinetiku**

### Assorbiment

Sitaxentan sodium huwa assorbit malajr wara li jittiehed mill-halq. F'pazjenti bil-PAH, konċentrazzjonijiet massimi fil-plażma jintlahqu fi zmien 1-4 sigħat. Il-biodisponibilità assoluta ta' Thelin hi ta' bejn 70% u 100%. Meta nġhata ma' ikel b'hafna grass, ir-rata ta' l-assorbiment ( $C_{max}$ ) tnaqqset b'43% u  $t-T_{max}$  ittardjat (zieda ta' darbtejn izjed), meta mqabbla ma' kundizzjonijiet fl-istat sajjem, iżda l-ammont ta' assorbiment kien l-istess.

### Distribuzzjoni

Sitaxentan sodium huwa aktar minn 99% mwahħal mal-proteini tal-plażma, l-biċċa l-kbira albumina. Il-grad ta' twahħil huwa indipendenti mill-konċentrazzjoni fil-medda klinikament rilevanti. Sitaxentan sodium ma jippenetrax fiċ-ċelluli tad-demem il-homor u ma jidherx li jaqsam il-*blood brain barrier*.

### Metabolizmu u Eliminazzjoni

Wara l-ġhotti mill-halq lil voluntiera b'saħħithom, sitaxentan sodium huwa mmetabolizzat b'mod qawwi. L-aktar prodotti metabolici komuni huma minn inqas 10 darbjet inqas qawwi minn sitaxentan sodium bħala antagonisti ta'  $ET_A$  f'test ta' attivita' *in vitro* standard. *In vitro*, sitaxentan sodium huwa metabolizzat minn CYP2C9 u CYP3A4.

Studji *in vitro* bl-użu ta' mikrosomi tal-fwied tal-bniedem jew epatoċiti primarji juru li sitaxentan sodium jimpedixxi CYP2C9, u, bi ftit inqas, lil CYP 2C8, CYP2C19 u CYP3A4/5.

Madwar 50-60% tad-doża orali hi eliminata fl-awrina bil-bqija tiġi eliminata ma' l-ippurgar. Inqas minn 1% tad-doża hi eliminata bħala ingredjent attiv mhux mibdul. Il-*half-life* ta' l-eliminazzjoni terminali ( $t_{1/2}$ ) hi ta' 10 sigħat. L-istat fiss fil-voluntieri jintlahaq bejn wiehed u iehor fi zmien 6 ijiem.

L-ebda akkumulazzjoni mhux mistennija fil-plażma ma ġiet osservata wara dożagġ ripetut bid-doża rakkomandata ta' 100 mg kuljum. Madankollu, f'doži ta' 300 mg jew oġhla, farmakokinetici mhux lineari rriżultaw f'konċentrazzjonijiet sproporzjonalment oġhla ta' sitaxentan sodium fil-plażma.

### Popolazzjonijiet Speċjali

Ibbażat fuq riżultati ta' analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni u informazzjoni farmakokinetika miġbura minn bosta studji, instab li s-sess, ir-razza, u l-età ma jaffettwawx, b'mod klinikament sinifikanti, il-farmakokinetici ta' sitaxentan sodium.

### Indeboliment fil-Funzjoni tal-Fwied:

L-influwenza ta' indeboliment tal-fwied fuq il-farmakokinetici ta' sitaxentan sodium ma ġietx evalwata. Irreferi għal taqsima 4.3.

## **5.3 Taghrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà tal-mediċina**

Fi studji dwar it-tossicità b'doża ripetuta, bidliet fil-fwied marbuta mad-doża (piż, ipertrofija ċentrilobulari, kultant nekrosi), induzzjoni ta' enzimi tal-fwied li jimmetabolizzaw il-mediċini u parametri erythron ftit imnaqqsa ntwerew fil-ġrieden, firien u klieb. F'doži għoljin, zidiet marbuta

mad-doża fil-*prothrombin time* (PT) u fl-*activated partial thromboplastin time* (APTT), intwerew ukoll, bl-iktar mod prominenti fil-firien, u koagulopatija (hruġ ta' demm) fil-firien u fil-klieb, imma mhux fil-ġrieden. Is-sinifikat ta' dawn ir-riżultati għall-bniedem mhuwiex magħruf.

Atropija tubulari testikulari kienet osservata fil-firien, imma mhux fil-ġrieden jew fil-klieb. Fl-istudju ta' 26 ġimgħa, atropija tubulari seminiferuża mifruxa minn moderata sa severa kienet preżenti f'incidenza baxxa ħafna, filwaqt li fl-istudju ta' 99 ġimgħa kien hemm incidenza kemmxejn oghla ta' atropija fokali minn minima sa ħafifa f'doži li jipprovdu minn 29 sa 94 darba aktar mill-espożizzjoni fil-bniedem.

It-tossicità riproduttiva kienet evalwata fil-firien biss. Thelin ma affettwax il-fertilità fl-irġiel u fin-nisa. Thelin kien teratoġeniku fl-inqas doża ttestjata fil-firien, li tikkorrisponi għal espożizzjonijiet ta' aktar minn 30 darba dawk fil-bniedem. Kien hemm malformazzjonijiet tar-ras, tal-ħalq, tal-wieċ u ta' l-arterji u l-vini l-kbar, li kienu dipendenti fuq id-doża. NOAEL ma ġiex stabbilit. L-ġhoti ta' Thelin lil firien nisa bejn l-aħħar żmien tat-tqala saż-żmien tat-treddiġh, naqqas is-sopravivenza tal-frieħ, u kkawża aplasija tubulari tat-testikoli u l-ittardjar tal-ftuħ tal-bokka tal-vagina fl-inqas espożizzjoni ttestjata (17 – 45 darba l-espożizzjoni fil-bniedem). Fwied kbir / ta' għamla anormali, dewmien fl-iżvilupp tal-funzjoni tas-smiġh, dewmien fis-separazzjoni tal-prepuzju u tnaqqis fin-numru ta' impjantazzjonijiet embrijoniċi seħħew f'doži materni oghla.

Testijiet *in vitro* u *in vivo* fuq it-tossikoloġija ġenetika ma pprovdew ebda evidenza għal potenzjal ġenotossiku klinikament rilevanti.

Thelin ma kienx karċinoġeniku meta nġhata lil firien għal 97-99 ġimgħa jew meta nġhata lil ġrieden transġeniċi p53(+/-) għal 6 xhur.

## 6 TAGHRIF FARMACEWTIKU

### 6.1 Lista ta' sustanzi mhux attivi

#### Il-qalba tal-pillola:

Cellulose, microcrystalline (E460)  
Lactose monohydrate  
Hypromellose (E464)  
Sodium starch glycolate  
Magnesium stearate (E470b)  
Disodium phosphate, anhydrous (E339)  
Ascorbyl palmitate (E304)  
Disodium edetate  
Monobasic sodium phosphate (E339)

#### Il-kisi tar-rita:

Stearic acid (E570b)  
Hypromellose (E464)  
Cellulose, microcrystalline (E460)  
Titanium dioxide (E171)  
Yellow iron oxide dihydrate (E172)  
Red iron oxide dihydrate (E172)  
Talc (E553b)

### 6.2 Inkompatibilitajiet

Ma jgħoddx f'dan il-każ.

### 6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

24-il xahar

#### **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għal hażna**

Ahżen f' temperatura taht il-25°C.

#### **6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm go fih**

PVC/ACLAR/folji ta' l-aluminju b' dahar tal-karta li fihom 14-il pillola.

Il-pakketti fihom 14, 28, 56, jew 84 pillola.

Fliexken tal-polyethylene ta' densità għolja (HDPE) li fihom 28 pillola.

Jista jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu għall-skop kummerċjali.

#### **6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi**

L-ebda htigijiet speċjali.

### **7. ID-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Pfizer Limited  
Sandwich  
Kent CT13 9NJ  
Ir-Renju Unit

### **8. NUMRI TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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 TA' L-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TA' L-AWTORIZZAZZJONI**

10 t' Awwissu, 2006

### **10. DATA TA' META ĠIET RIVEDUTA L-KITBA**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq il-*website* ta' l-Aġenzija Ewropea dwar il-Medicini <http://www.ema.europa.eu/>. Hemm ukoll links għall-*websites* oħrajn dwar mard rari u l-kura.

**ANNEX II**

- A. DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI TAL-MANIFATTURA RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KUNDIZZJONIJIET TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Prodotti medicinali m'gradux awtorizzati

## **A. DETENTURI TA' L-AWTORIZZAZZJONI TAL-MANIFATTURA RESPONSABBLI GĦALL-HRUĠ TAL-LOTT**

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott.

Pfizer Service Company  
Hoge Wei 10  
B-1930  
Zaventem  
Il-Belġju

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott konċernat

## **B. KUNDIZZJONIJIET TA' L-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ**

- **KUNDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FUQ IL-FORNIMENT U L-UŻU IMPOSTI FUQ ID-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Prodott mediċinali jinghata b'riċetta ristretta tat-tabib. (Ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott sezzjoni 4.2)

- **KUNDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TA' L-UŻU MINGĦAJR PERIKLU U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

L-MAH għandu jwaqqaf programm ta' sorveljanza biex jiġbor tagħrif dwar: id-demografija tal-pazjenti li jinghataw Thelin, kwalunkwe reazzjonijiet avversi u raġunijiet li minhabba fihom Thelin ma jibqax jinghata. Id-dettalji dwar programm ta' sorveljanza bħal dan għandhom ikunu miftiehma ma' l-Awtoritajiet Kompetenti Nazzjonali f'kull Stat Membru u jkunu implimentati qabel ma l-prodott jitpoġġa fuq is-suq.

L-MAH għandu jiftiehem dwar id-dettalji ta' sistema kkontrollata ta' distribuzzjoni ma' l-Awtoritajiet Kompetenti Nazzjonali u jrid jimplimenta programm bħal dan lokalment biex jiżgura li, qabel ma jiktbu r-riċetta, it-tobba kollha li jkollhom l-intenzjoni li johorġu riċetta ta' Thelin, jiġu pprovduti b'pakkett ta' tagħrif għat-tobba li jkun fih dan li ġej:

- Tagħrif dwar il-prodott
- Tagħrif għat-tobba dwar Thelin
- Karta ta' tagħrif għall-pazjent
- Karta ta' tagħrif għas-sieheb/a tal-pazjent/a

It-tagħrif lit-tabib dwar Thelin għandu jinkludi dawn l-elementi ewlenin li ġejjin:

- Li Thelin hu teratoġeniku
  - L-użu ta' kontraċezzjoni effettiva għan-nisa li qeghdin fl-età li jista' jkollhom it-tfal
  - Interazzjoni possibbli ma' kontraċettivi orali u zieda fir-riskju ta' tromboembolizmu
  - Il-htieġa li pazjenti nisa jkunu avzati dwar it-teratoġenicità, il-kontraċezzjoni, u jekk meħtieġ, il-bżonn li jsir test tat-tqala u x'għandhom jagħmlu jekk johorġu tqal
  - Riferiment ta' pazjenti li jinqabdu tqal lil tabib li jkun speċjalizzat jew li għandu esperjenza fit-teratoġija u d-dijanjosji tagħha, għal evalwazzjoni u pariri
- Li Thelin hu epatotossiku
  - Il-htieġa ta' testijiet tal-funzjoni tal-fwied qabel u waqt il-kura
  - Kontra-indikazzjoni f'pazjenti li kellhom indeboliment tal-fwied li kien jezisti minn qabel (Child-Pugh Class A-C).

- Kontra-indikazzjoni f'pazjenti bil-bilirubin għoli (tat-tip dirett)  $> 2 \times \text{ULN}$  qabel ma nbdiet il-kura.
- Il-htieġa ta' monitoraġġ mill-qrib jekk il-kejl ta' l-enzimi tal-fwied ikun  $> 3 \times$  il-limitu normali ta' fuq (ULN):
  - $> 3 \text{ u } \leq 5 \times \text{ULN}$ : Ikkonferma billi tagħmel test ieħor tal-fwied; jekk jiġi kkonfermat għandha tittiehed deċizzjoni fuq bażi individwali jekk l-użu ta' Thelin jitkompliex jew ikunx mwaqqaf. Kompli segwi l-livell ta' l-aminotransferase ta' l-inqas kull ġimagħtejn. Jekk il-livelli ta' aminotransferases jerġġhu lura għall-valuri ta' qabel bdiet il-kura, l-iskeda tat-treatment inizjali għandha terġa tiġi kkunsidrata .
  - $> 5 \text{ u } \leq 8 \times \text{ULN}$ : Ikkonferma billi tagħmel test ieħor tal-fwied; jekk dan ikun ikkonfermat, waqqaf il-kura u segwi l-livelli ta' aminotransferases ta' l-inqas kull ġimagħtejn sakemm il-livelli jiġu għan-normal. Jekk il-livelli ta' aminotransferases jerġġhu lura għall-valuri ta' qabel bdiet il-kura, ikkunsidra li terġa' tintroduci Thelin skond il-kundizzjonijiet deskritti hawn taht.
  - $> 8 \times \text{ULN}$ : It-treatment għandu jitwaqqaf u m'għandux ikun kkunsidrat li jerġa jinbeda Thelin
- Il-kura b'Thelin sikwit tikkawża tnaqqis fl-emoglobina u fil-parametri marbuta maċ-ċelluli tad-demem il-homor
  - Il-htieġa ta' għadd shih tad-demem qabel l-użu u tal-monitoraġġ f'intervalli adattati klinikament
- L-effett ta' Thelin fuq il-hruġ tad-demem
  - Interazzjoni ma' warfarin u antagonisti ta' vitamina K li jwasslu għal żieda fl-INR
  - Il-htieġa li tnaqqas id-doża stabbilita ta' antagonisti ta' vitamina K meta tibda t-terapija b'sitaxentan
  - Ibda l-kura bl-antagonisti ta' vitamina K b'doża mnaqqsa jekk diġà qed jingħata sitaxentan sodium
  - Il-htieġa ta' monitoraġġ regolari ta' l-INR
  - Kun af dwar il-potenzjal ta' emorraġija u investiga kif support
  - Żieda fir-riskju li tinfarag u hruġ ta' demem ġingivali
- Li hemm interazzjoni ma' cyclosporin A li tista' twassal għal konċentrazzjoni oghla ta' Thelin fid-demem u għaldaqstant riskju akbar ta' reazzjonijiet avversi.
- Li d-*database* tas-sigurtà ta' Thelin hi limitata u li t-tobba huma mhegġa biex jirreġistraw il-pazjenti fil-programm ta' sorveljanza biex jiżdied l-għarfien dwar l-inċidenza ta' reazzjonijiet avversi importanti tal-medicina (ADRs - *adverse drug reactions*). Il-programm ta' sorveljanza għandu jhegġeg lit-tobba biex jirrappurtaw ADRs serji u ċerti ADRs magħzula bħal dawn t'hawn taht, immedjatament u ADRs oħrajn li mhumiex serji, f'intervalli ta' tliet xhur.
 

It-tagħrif miġbur għandu jinkludi:

  - Dettalji anonimi tal-pazjent – età, sess u etoloġija tal-PAH
  - Medicini li jittiehdu fl-istess hin
  - Raġuni dwar għaliex Thelin m'għadux jingħata
  - ADRs
  - L-ADRs serji kollha
  - Żieda fl-enzimi tal-fwied sa  $> 3 \times \text{ULN}$
  - Żieda fil-bilirubina tat-tip dirett ta'  $> 2 \times \text{ULN}$
  - Anemija
  - Emorraġija
  - Tqala u r-rizultat
  - Edema pulmonari (assoċjata ma' mard okkluziv tal-vini)
  - Interrazzjonijiet issuspettati
  - ADRs mhux mistennija skond l-SPC.

Il-karta ta' tagħrif għall-pazjent għandu jkun fiha t-tagħrif li ġej

- Li Thelin hu teratoġinku
- Il-htieġa biex jiġi żgurat li nisa li qeghdin fl-età li jista' jkollhom it-tfal ikunu qed jużaw kontraċezzjoni effettiva u li l-pazjenti għandhom jinfurmaw lit-tobba tagħhom dwar kwalunkwe possibbiltà ta' tqala qabel ma tinhareġ riċetta għida
- Il-htieġa li l-pazjenti nisa jikkuntattjaw lit-tabib li jkun qed jikkurahom minnufih jekk jissuspettaw li nqabdu tqal
- Li Thelin hu epatotossiku u li jkun meħtieġ li huma jkollhom testijiet tad-demem regolari
- Il-htieġa li jgħidu lit-tabib tagħhom dwar kwalunkwe avvenimenti avversi
- Il-htieġa li jgħidu lit-tabib tagħhom li huma qed jieħdu Thelin

Il-karta ta' tagħrif għas-sieheb/a tal-pazjent/a għandu jkun fiha t-tagħrif li ġej

- Li Thelin hu teratoġeniku u li nisa li qeghdin fl-età li jista' jkollhom it-tfal għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva

## **KUNDIZZJONIJIET OHRA**

### Sistema tal-Farmakovigilanza

L-MAH għandu jiżgura li s-sistema ta' farmakovigilanza kif deskritta f'verzjoni 2.0 u pprezentata f'Modulu 1.8.1 tal-Applikazzjoni għal Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fuq is-Suq, hija f'posta u tiffunzjona qabel u waqt li l-prodott qiegħed fuq is-suq.

### Pjan ta' Mmanigġjar ta' Riskju

Id-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-Suq jobbliga ruħu li jwettaq studji u attivitajiet oħra ta' Farmakovigilanza kif dettaljat fil pjan ta' Farmakovigilanza. Kif miftiehem f' versjoni 5 tal- Pjan ta' mmanigġjar tar-riskju (RMP) kif preżentat f'Modulu 1.8.2 ta' l-applikazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kull tiġdid tal RMP miftiehem mas-CHMP.

Skond il-gwida tas-CHMP fuq is-sistemi ta' l-immanigġjar tar-riskju għal prodotti medicinali għal użu uman, l-RMP imgedded irid ikun sottomes f' l-istess żmien mal PSUR li jkun imiss.

Ukoll, RMP imgedded irid jiġi sottomes

- Meta jkun hemm informazzjoni għida li taffetwa l-specifikazzjonijiet ta' sigurtà, pjan ta' Farmakovigilanza, jew attivitajiet li jnaqqsu r-riskju.
- Fi żmien 60 ġurnata ta' avveniment importanti (Farmakovigilanza jew tnaqqis tar-riskju).
- Fuq talba ta' l-Aġenzija Ewropea dwar il-Medicini.

**ANNEX III**

**TIKKETTA U FULJETT TA' TAGHRIF**

Prodott medičinali li m'ghadux awtorizzat

**A. TIKKETTA**

Prodott medičinali li m'ghadux awtorizzat

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA U L-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT**

**FOLJA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Thelin 100 mg pilloli miksija b'rita  
Sitaxentan sodium

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA**

Kull pillola fiha 100 mg ta' sitaxentan sodium

**3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI**

Fih lactose monohydrate

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

14-il pillola miksija b'rita fil-folji  
28 pillola miksija b'rita fil-folji  
56 pillola miksija b'rita fil-folji  
84 pillola miksija b'rita fil-folji

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Jittiehed mill-halq  
Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JINTLAHAQX U MA JIDHIRX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jintlahaqx u ma jidhirx mit-tfal.

**7. TWISSIJA/IET SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' META JISKADI**

EXP: (XX/SSSS)

**9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Ahżen f'temperatura taht il-25°C.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Pfizer Limited  
Sandwich  
Kent CT13 9NJ  
Ir-Renju Unit

**12. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/06/353/001 (14-il pillola miksija b'rita f'folji)  
EU/1/06/353/002 (28 pillola miksija b'rita f'folji)  
EU/1/06/353/003 (56 pillola miksija b'rita f'folji)  
EU/1/06/353/004 (84 pillola miksija b'rita f'folji)

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot: (numru)

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

Prodott mediċinali jinghata bir-riċetta tat-tabib.

**15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Sitaxentan

Ghandha tinkiteb bil-braille meta ssir il-produzzjoni.

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ L-ISTRIXXI JEW FUQ IL-FOLJI**

**PVC/ACLAR/ Folji ta' l-aluminju b'dahar tal-karti**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI**

Thelin 100 mg pilloli miksija b'rita  
Sitaxentan sodium

**2. ISEM TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Pfizer Limited

**3. DATA TA' META JISKADI**

EXP: (XX/SSSS)

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot:

**5. OHRAJN**

Prodott medicinali li m'ghadux awtorizzat

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA U L-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT**

Tikketta tal-Flixkun (wahhal tikketta)

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Thelin 100 mg pilloli miksija b'rita  
Sitaxentan sodium

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA**

Kull pillola fiha 100 mg of sitaxentan sodium

**3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI**

Fih lactose monohydrate

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

28 pillola miksija b'rita

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Jittiehed mill-halq  
Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JINTLAHAQX U MA JIDHIRX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jintla haqx u ma jidhirx mit-tfal.

**7. TWISSIJA/IET SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' META JISKADI**

EXP: {XX/SSSS}

**9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Ahżen f' temperatura taht il-25°C.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Pfizer Limited  
Sandwich  
Kent CT13 9NJ  
Ir-Renju Unit

**12. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/06/353/005

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot:

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

Prodott mediċinali jinghata bir-riċetta tat-tabib.

**15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Sitaxentan

Ghandha tinkiteb bil-braille meta ssir il-produzzjoni.

**B. FULJETT TA' TAGHRIF**

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

## FULJETT TA' TAGHRIF: INFORMAZZJONI GHAL MIN QED JAGHMEL UŻU MINNHA

### **Thelin 100 mg pilloli miksija b'rita** Sitaxentan sodium

#### **Aqra dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-mediċina.**

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek
- Din il-mediċina giet mogħtija lilek. Tagħtihiex lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sintomi bħal tiegħek.
- Jekk xi wiehed mill-effetti sekondarji jiggrava jew jekk tinnota xi effetti sekondarji li mhumiex imsemmijin f'dan il-fuljett, jekk jogħġbok, għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek..

#### **F'dan il-fuljett:**

1. X'inhu Thelin u għalxiex jintuża
2. Qabel ma tiehu Thelin
3. Kif għandek tiehu Thelin
4. Effetti sekondarji li jista' jkollu
5. Kif taħžen Thelin
6. Aktar tagħrif

### **1. X'INHU THELIN U GHALXIEX JINTUŻA**

Thelin jintuża biex jgħin ibaxxi l-pressjoni tad-demem fl-arterji u l-vini tad-demem meta din il-pressjoni toghla minhabba pressjoni eċċessiva fl-arterji pulmonari (PAH). Il-pressjoni eċċessiva fl-arterji pulmonari huwa t-terminu użat meta l-qalb tbat biex tippompja d-demem lill-pulmuni. Thelin ibaxxi l-pressjoni tad-demem billi jwessa' dawn l-arterji u l-vini tad-demem, biex b'hekk il-qalb tkun tista' tippompja d-demem b'mod aktar effettiv. Dan jagħmilha aktar faċli għalik biex tkun tista' tagħmel aktar attivitajiet.

### **2. QABEL MA TIEHU THELIN**

#### **Tieħux Thelin:**

- Jekk inti **allergiku** (tbat minn sensitività eċċessiva) għal sitaxentan sodium jew sustanzi oħra f'dawn il-pilloli;
- Jekk għandek jew kellek xi **problema serja tal-fwied**;
- Jekk għandek **livelli għolja ta' xi enzimi tal-fwied** (misjuba permezz ta' testijiet tad-demem);
- Jekk qed tiehu **Ciclosporin A** (li jintuża biex jittratta l-psorjasi u l-artrite rewmatojde, u sabiex jimpedixxi li jiġu rriġettati trapjanti tal-fwied u tal-kliewi);
- Jekk qed **tredda'** (jekk jogħġbok aqra t-taqsimi 'Tqala u Treddigh' aktar 'l isfel);
- Jekk int **tifel/tifla jew adoloxent** taħt it-18-il sena.

#### **Oqghod attent hafna b'Thelein:**

- Jekk tista **tinqabad tqila** jew inti tqila (jekk jogħġbok aqra t-taqsimi "Tqala u Treddigh" aktar 'l isfel);
- Jekk **jiżviluppawlek problemi tal-fwied** jew sintomi li jistgħu jkunu marbuta mal-fwied (ara 'Ittestjar għal problemi tal-fwied', hawn taħt);
- Jekk int **qed tiehu jew ser tibda tiehu mediċini anti-koagulanti** (e.g. warfarin, acenocoumarol, fenprocoumon jew fluindione) sabiex timpedixxi l-formazzjoni ta' emboli tad-demem. Id-doża ta' dawn il-mediċini għandha mnejn tkun teħtieġ li tiġi agġustata mit-tabib tiegħek.
- Jekk qed **tiehu xi statin** (eż. pravastatin jew simvastatin).
- Jekk qed tiehu **doża qawwija ta' nifedipine**.

## **Jekk xi wiehed minn dawn japplika ghalik, gharraf lit-tabib tieghek qabel ma tibda tiehu Thelin.**

Ser isirulek iż-żewġ testijiet tad-demmi li ġejjin, qabel ma tibda tiehu Thelin u f'intervalli waqt il-kura.

### **Ittestjar ghal problemi tal-fwied**

Thelin jista' jaffettwalek il-fwied. It-tabib tieghek ser jehodlok testijiet tad-demmi sabiex jiċċekkja li l-fwied tieghek qed jaħdem sew qabel u waqt il-kura b'Sitaxentan sodium. Huwa importanti li dawn it-testijiet jibqgħu jsiru kull xahar waqt il-kura, anke jekk ma jkollok l-ebda sintomu.

Jekk tinnota xi wiehed minn dawn is-sinjali:

- thossok ma tiflaħx (dardir)
- tkun marid (rimettar)
- titlef l-aptit
- deni
- għeja mhux tas-soltu
- uġiġħ fl-istonku (uġiġħ addominali)
- kulur safrani fil-ġilda jew fl-għajnejn (suffejra)

**Kellem lit-tabib tieghek minnufih.** Dawn jistgħu jkunu sinjali li l-fwied tieghek mhux qed jaħdem sew.

### **Ittestjar għall-anemija**

Dan it-test tad-demmi isir qabel ma tibda l-kura, imbagħad xahar wara u tliet xhur wara li tibda tiehu l-pilloli Thelin. Wara dan, it-test jibqa' jsir kull tliet xhur sabiex it-tabib jiċċekkja għall-anemija (ammont imnaqqas ta' ċelluli tad-demmi il-homor).

Għas-sigurtà tieghek, huwa importanti hafna li jsirulek testijiet tad-demmi regolari.

### **Meta tiehu mediċini oħra**

Jekk jogħġbok għid lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek jekk qiegħed tiehu jew jekk dan l-aħħar hadt xi mediċini oħra. Dawn jinkludu mediċini li xtrajt mighajr riċetta, mediċina magħmula mill-hxejjex u vitamini.

Dawn il-mediċini jistgħu jinterferixxu ma' l-effett ta' Thelin.

M'għandekx tiehu Thelin jekk qed tiehu Ciclosporin A

Thelin għandu jintuza b'attenzjoni jekk qed tiehu jew tibda tiehu antagonisti tal-Vitamina K (eż. warfarin, acenocoumarol, fenprocoumon jew fluindione).

### **Sewqan u thaddim ta' magni**

M'għandekx issuq jew tuża għodda jew thaddem magni jekk thossok stordut.

### **Tqala u Treddiġh**

Jekk inti tista' tinqabad tqila, għandek tuża kontraċezzjoni effettiva waqt li qed tiehu Thelin. It-tabib tieghek għandu jagħtik parir dwar kontraċezzjoni adattata. It-tabib tieghek jista' jirrakkomanda testijiet tat-tqala kull xahar meta tkun qed tiehu Thelin.

Jekk il-pirjod ma jiġikx jew taħseb li nqabdt tqila, gharraf lit-tabib tieghek minnufih. Jista' jkun li hu jew hi jkunu jridu jwaqqfuk milli tiehu Thelin. **Gharraf lit-tabib tieghek minnufih jekk inti tqila jew jekk qed tippjana li tinqabad tqila fil-futur qrib.**

**M'għandekx tredda'** jekk qed tiehu din il-mediċina, għax mhux magħruf jekk jgħaddix fil-halib ta' l-omm.

### **Taghrif importanti dwar xi sustanzi ta' Thelin**

Il-pilloli Thelin fihom lactose monohydrate. Jekk inti intolleranti għal xi zokkor, għarraf lit-tabib tiegħek minnufih qabel ma tiehu l-pilloli Thelin.

## **3. KIF GħANDEK TIEHU THELIN**

### **Id-doża li s-soltu tingħata hi ta' pillola ta' 100 mg darba kuljum.**

Dejjem għandek tiehu Thelin skond il-parir tat-tabib. Dejjem għandek taċċerta ruhek mat-tabib jew ma' l-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

- **Ipprova hu l-pillola fl-istess hin kuljum** sabiex jghinek tiftakar. Ibla' l-pillola shiha ma' l-ilma. Ma tagħmilx differenza jekk tehodhiex fuq l-ikel jew fuq stonku vojta.

**Tiehu aktar minn pillola waħda kuljum.** Għandu mnejn ikollok bżonn tiehu Thelin għal xahar jew xahrejn qabel thoss xi effett.

### **Jekk tiehu aktar Thelin milli suppost**

Jekk tinduna li hadt aktar pilloli Thelin minn dak irrakkomandat mit-tabib tiegħek (jew jekk xi hadd iehor ha xi pilloli Thelin minn tiegħek), ikkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih. Jekk ma tistax tikkuntattja lit-tabib tiegħek, mur fl-eqreb sptar u hu miegħek il-pakkett.

### **Jekk tinsa tiehu Thelin**

Jekk tinsa tiehu doża, hu d-doża li nsejt tiehu malli tiftakar, imma **tiehu żewġ pilloli kuljum.**

### **Jekk tieqaf tiehu Thelin**

Kellem lit-tabib tiegħek qabel ma twaqqaf il-kura.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' dan il-prodott, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

## **4. EFFETTI SEKONDARJI LI JISTA' JKOLLU**

Bhal kull mediċina oħra, Thelin jista' jkollu effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux fuq kulhadd.

**Effetti sekondarji komuni hafna** (li x'aktarx jaffettwaw iktar minn persuna 1 minn kull 10 pazjenti):

- uġiġh ta' ras

**Effetti sekondarji komuni** (li x'aktarx jaffettwaw iktar minn persuna 1 minn kull 100 ruh):

- nefha fid-dirghajn u r-riġlejn
- ma tistax torġod
- imnieher misċud u tinfarag
- hrug ta' demm mill-hanek
- thossok u/jew tkun ma tiflahx, issibha diffiċli biex tipporga, uġiġh fl-istonku, indigestjoni u dijarea
- fwawar
- buġhawwieġ fil-muskoli
- sturdament
- thossok għajjen
- id-demm tiegħek jista' jdum aktar biex jagħqad.
- kulur safrani fil-ġilda jew fl-ghajnejn (suffejra) u nawżja u/jew rimettar persistenti li jistgħu jindikaw bdil fil-funzjoni tal-fwied

**Effetti sekondarji rari** (li x'aktarx jaffettwaw inqas minn persuna 1 minn kull 1000 ruh):

- Hsara fil-fwied
- Raxx
- Anemija (ammont imnaqqas ta' ċelluli tad-demm il-homor)

Għal aktar dettalji fuq problemi tal-fwied, ara 'Ittestjar għal problemi tal-fwied' f' taqsima 2. Jekk xi wiehed mill-effetti sekondarji jiggrava jew jekk tinnota xi effetti sekondarji li mhumiex imsemmijin f' dan il-fuljett, jekk jogħġbok, għarraf lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

## 5. KIF TAHŻEN THELIN

Żommu fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal.

Tużax Thelin wara d-data ta' skadenza li tidher fuq il-folja, fuq il-flixxkun jew fuq il-kartuna wara EXP. Id-data ta' skadenza tirreferi għal l-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Taħzinx f' temperatura ta' 'l fuq minn 25°C.

Il-mediċini m'għandhomx jintremew ma' l-ilma tad-dranagġ jew ma' l-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għandekx bżonn. Dawn il-mizuri jgħinu għal protezzjoni ta' l-ambjent.

## 6. AKTAR TAGHRIF

### X'fih Thelin

- Is-**sustanza attiva** hi sitaxenan-sodium.

Is-sustanzi l-oħra huma:

- Il-**qalba tal-pillola** tikkonsisti minn cellulose, microcrystalline (E460), lactose monohydrate, hypromellose (E464), sodium starch glycolate, magnesium stearate (E470b), anhydrous disodium phosphate (E339), ascorbyl palmitate (E304), disodium edetate u monobasic sodium phosphate (E339).
- Il-**kisi tar-rita** jikkonsisti minn stearic acid (E570b), hypromellose (E464), microcrystalline cellulose (E460), titanium dioxide (E171), yellow iron oxide dihydrate (E172), red iron oxide dihydrate (E172) u talc (E553b).

### Kif inhuma l-pilloli Thelin u l-kontenut tal-pakkett

Thelin 100 mg pilloli miksija b'rita huma ta' lewn isfar jaġhti fl-orangjo, f' forma ta' kapsula, immarkati b'T-100 fuq naħa waħda minnhom.

Thelin jiġi f' folji ta' 14, 28, 56, u 84 pillola u fliexken ta' 28 pillola.

Mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jistghu jkunu għall-bejgħ.

### Id-Detentur ta' l-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u l-Manifattur

#### Id-Detentur ta' l-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq:

Pfizer Limited  
Sandwich  
Kent CT13 9NJ  
Ir-Renju Unit

#### Manifattur:

Pfizer Service Company  
Hoge Wei 10  
B-1930  
Zaventem  
Il-Belġju

Għal kull tagħrif dwar dan il-prodott mediċinali, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-detentur ta' l-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq.

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

**България**  
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България  
Тел.: +359 2 970 43 33

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

**Danmark**  
Pfizer ApS  
Tlf: +45 44 20 11 00

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

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

**Ελλάδα**  
Pfizer Hellas A.E.  
Τηλ: +30 210 6785800

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

**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

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

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

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

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

**Norge**  
Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**Österreich**  
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0)1 421 15-0

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

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

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

**Slovenija**  
Pfizer Luxembourg SARL  
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja  
farmacevtske 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

**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

Dan il-fuljett kien approvat l-aħħar f'

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq il-websajt ta' l-Aġenzija Ewropea dwar il-medicini: <http://www.ema.eu.int/>. Hemm ukoll *links* għall-websajtes ohra dwar mard rari u kura.

Prodott medicinali li m'għadux awtorizzati