

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

Medicinal product no longer authorised

1. LEGEMIDLETS NAVN

Thelin, filmdrasjerte tabletter, 100 mg

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjert tablett inneholder 100 mg sitaksentannatrium.

Hjelpestoffer:

Inneholder også 166,3 mg laktosemonohydrat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Filmdrasjert tablett

Gul-til-oransjefarget kapselformet tablett med T-100 preget på den ene siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Behandling av pasienter med pulmonal arteriell hypertensjon (PAH), klassifisert som WHO funksjonsklasse III, for å forbedre treningskapasiteten. Effekten er vist ved primær pulmonal hypertensjon og pulmonal hypertensjon assosiert med bindevevssykdommer.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandlingen skal startes og overvåkes av en lege som har erfaring med behandling av PAH.

Thelin skal tas oralt som en daglig dose på 100 mg. Det kan tas med eller uten mat og uten hensyn til tidspunktet på dagen.

Dersom det forekommer klinisk forverring til tross for Thelin-behandling i minst 12 uker, bør andre behandlingsformer vurderes. Et visst antall pasienter som ikke hadde vist respons i uke 12 i Thelin-behandlingen, viste imidlertid gunstig respons i uke 24. Det kan derfor vurderes videre behandling i 12 uker til.

Fordelene ved høyere doser oppveide ikke den økte risikoen for bivirkninger, spesielt leverskader (se pkt. 4.4).

Behandlingsavbrudd

Det foreligger begrenset erfaring med plutselig avbrudd av behandlingen. Det har ikke vært observert holdepunkt for akutt tilbakefall (rebound effekt).

Dosering ved nedsatt leverfunksjon:

Det har ikke vært utført studier hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Thelin er kontraindisert til pasienter med forhøyede leveraminotransferaser før behandlingsstart ($> 3 \times$ ULN (Upper Limit of Normal - øvre normalgrense)) eller med forhøyet konjugert (direkte) bilirubin $> 2 \times$ ULN før behandlingsstart (se pkt. 4.3).

Dosering ved nedsatt nyrefunksjon:

Det kreves ingen dosejustering for pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Bruk til barn og ungdom (< 18 år).

Theelin er ikke anbefalt til barn under 18 år på grunn av manglende data vedrørende sikkerhet og effekt.

Eldre pasienter:

Ingen dosejustering er nødvendig for pasienter over 65 år.

Bruk til pasienter som tar andre legemidler:

Effekt og sikkerheten ved samtidig administrasjon av Theelin og andre behandlingsmetoder mot PAH (for eksempel epoprostenol, sildenafil, iloprost) har ikke blitt undersøkt i kontrollerte kliniske studier. Det anbefales derfor å vise forsiktighet hvis samtidig administrasjon forekommer.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor et eller flere av hjelpestoffene.

Mild til alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse A-C).

Forhøyede aminotransferaser før behandlingsstart (aspartataminotransferase (ASAT) og/eller alaninaminotransferase (ALAT) > 3 x ULN).

Forhøyet konjugert (direkte) bilirubin > 2 x ULN før behandlingsstart.

Samtidig administrasjon med ciklosporin A (se pkt. 4.5).

Amming (se pkt. 4.6)

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Theelins effekt som monoterapi er ikke etablert hos pasienter med PAH i NYHA/WHO funksjonsklasse IV. Overføring til en behandling som anbefales ved alvorlig sykdomsstadium (for eksempel epoprostenol) bør vurderes dersom den kliniske situasjonen forverres (se pkt. 4.2).

Leverfunksjon:

Avvikende leverfunksjonsverdier har blitt assosiert med PAH. Endotelin-reseptorantagonister som klasse, har blitt assosiert med avvikende leverfunksjonsverdier.

Forhøyet ASAT og/eller ALAT, assosiert med Theelin, forekommer både tidlig og sent i behandlingen og har vanligvis langsom progresjon og er vanligvis asymptomatisk. Under kliniske studier var disse endringene vanligvis reversible når retningslinjene for monitorering og seponering ble fulgt. Forhøyede leveraminotransferaser kan reverseres spontant under pågående behandling med sitaksentannatrium.

Mekanismen bak levertoksisitet er ikke fullt dokumentert og kan variere mellom endotelin-reseptorantagonister. Forsiktighet bør utvises ved oppstart av sitaksentan hos pasienter som tidligere har avbrutt behandling med andre endotelin-reseptorantagonister på grunn av leverenzym abnormaliteter (se pkt. 4.8).

Behandlingsassosiert forhøyelse av ASAT og/eller ALAT markerer mulig alvorlig leverskade. Derfor må leveraminotransferasenivåene måles før behandlingen starter og senere med månedlige intervaller. Dersom ASAT og/eller ALAT er > 3 x ULN før behandlingen starter, eller konjugert (direkte) bilirubin er > 2 x ULN, er bruken av sitaksentan kontraindisert (se pkt. 4.3).

Anbefalinger ved ALAT/ASAT-forhøyelser under behandlingen:

Dersom ALAT/ASAT-målingene stiger til følgende nivåer, er endringer i monitorering eller behandling som følger

> 3 og $\leq 5 \times \text{ULN}$: Bekreft med ny levertest. Dersom bekreftet, bør en avgjørelse tas basert på en individuell vurdering om behandling med Thelin bør fortsette eller avsluttes. Fortsett å monitorere aminotransferase minst hver 2. uke. Dersom aminotransferasenivåene går tilbake til verdiene før behandlingsstart, vurder gjenopptakelse av den opprinnelige behandlingsplanen i henhold til vilkårene beskrevet under.

> 5 og $\leq 8 \times \text{ULN}$: Bekreft med ny levertest. Dersom bekreftet, avbryt behandling og monitorer aminotransferasenivåene minst hver 2. uke til verdiene er normalisert. Dersom aminotransferasenivåene går tilbake til verdiene før behandlingsstart, kan det vurderes å reintrodusere Thelin i samsvar med betingelsene beskrevet nedenfor.

> 8 $\times \text{ULN}$: Behandlingen må avbrytes og reintroduksjon av Thelin skal ikke vurderes.

Dersom levertransfereasestigningen ledsages av kliniske symptomer på leverskade (for eksempel kvalme, oppkast, anoreksi, feber, magesmerter, ikterus eller unormal letargi eller tretthet) eller økning i total bilirubin til $> 2 \times \text{ULN}$, bør behandlingen stanses og reintroduksjon av Thelin ikke vurderes.

Reintroduksjon av behandling:

Reintroduksjon av Thelin-behandlingen bør bare vurderes hvis mulige fordeler ved behandlingen med Thelin oppveier mulige risikoer, og når leveraminotransferasenivåene ligger innenfor verdiene før behandlingsstart. Rådføring med hepatolog anbefales. Reintroduksjonen må følge retningslinjene som angis i pkt. 4.2. Aminotransferasenivåene må deretter kontrolleres innen 3 dager etter reintroduksjonen og deretter igjen etter 2 uker, og deretter ifølge anbefalingene nevnt ovenfor.

Pre-eksisterende nedsatt leverfunksjon

Det har ikke vært utført studier av pasienter med pre-eksisterende nedsatt leverfunksjon. Thelin er kontraindisert hos pasienter med forhøyede leveraminotransferaser før behandlingsstart ($> 3 \times \text{ULN}$), eller med forhøyet konjugert (direkte) bilirubin $> 2 \times \text{ULN}$ før behandlingsstart, se pkt. 4.3.

Blødning

Det foreligger økt risiko for blødning ved bruk av Thelin, hovedsakelig i form av epistakse og gingival blødning.

Vitamin K-antagonister

Thelin øker plasmanivåene av vitamin K-antagonister, for eksempel warfarin, acenokumarol og fenprokumon (se pkt. 4.5).

Medikamenter som hemmer organiske anion transportører (OATP)

Det er ukjent i hvilken utstrekning interaksjoner med potente OATP-hemmere (for eksempel enkelte statiner, proteinaseinhibitorer, tuberkulostatika) forekommer. Da dette kan resultere i økte plasmakonsentrasjoner av sitaksentannatrium, bør pasienter som trenger kombinasjonen monitoreres nøye for bivirkninger relatert til sitaksentannatrium (se pkt. 4.5).

Orale prevensjonsmidler

Bruk av Thelin øker østrogeneksponering når det tas samtidig med orale prevensjonsmidler (se pkt. 4.5). Det er derfor økt risiko for tromboemboli, spesielt hos kvinner som røyker. På grunn av en teoretisk høyere risiko for tromboemboli, bør tradisjonell samtidig bruk av vitamin K-antagonister vurderes.

Graviditet

På grunn av mulig teratogenitet, må Thelin ikke initieres hos fertile kvinner med mindre de bruker sikker prevensjon. Om nødvendig, bør det utføres graviditetstest (se pkt. 4.6)

Pulmonal venookklusiv sykdom (PVOD)

Det finnes ingen tilgjengelige data for Thelin brukt hos pasienter med pulmonal hypertensjon assosiert med pulmonal venookklusiv sykdom. Det har imidlertid blitt rapportert tilfeller med livstruende pulmonalt ødem hos slike pasienter som brukte vasodilatorer (hovedsakelig prostacyclin). Dersom det

forekommer tegn på pulmonalt ødem når Thelin administreres til pasienter med pulmonal hypertensjon, bør derfor muligheten for assosiert venookklusiv sykdom vurderes.

Hemoglobinkonsentrasjon

Behandling med Thelin var assosiert med en doserelatert nedgang i hemoglobin (se pkt. 4.8). Det meste av denne reduksjonen i hemoglobinkonsentrasjon ble oppdaget i løpet av de første få ukene med behandling og hemoglobinnivåene stabiliserte seg etter 4 ukers Thelin-behandling. Det anbefales kontroll av hemoglobinkonsentrasjonene før behandlingen starter, etter 1 og 3 måneder og deretter hver 3. måned. Dersom det forekommer markert reduksjon i hemoglobinkonsentrasjonen, bør ytterligere evaluering utføres for å fastslå årsaken og behovet for spesifikk behandling.

Hjelpestoffer

Thelin-tablettene inneholder laktosemonohydrat. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, en spesiell form for arvelig laktasemangel (Lapp lactase deficiency) eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Sitaksentannatrium metaboliseres i leveren av cytochrom P450 isoenzymene CYP2C9 og CYP3A4/5. Sitaksentannatrium er en inhibitor av CYP2C9 og i mindre grad av CYP2C19, CYP3A4/5 og CYP2C8. Plasmakonsentrasjoner av medikamenter som hovedsakelig metaboliseres av disse isoenzymene, spesielt CYP2C9, kan øke ved samtidig administrasjon av sitaksentannatrium. Samtidig administrasjon av medikamenter metabolisert av CYP2C19 eller CYP3A4/5 forventes ikke å resultere i klinisk signifikante interaksjoner mellom medikamentene. Sitaksentannatrium påvirker ikke p-glykoproteintransportøren, men er antatt å være et substrat for OATP-transportørproteiner.

Virkingen av andre legemidler på Thelin

Hemmere av organisk anion transportører (OATP):

Samtidig administrering av Thelin og ciklosporin A, en potent OATP-hemmer, resulterte i en 6-doblet økning i C_{min} og en 67 % økning i AUC for sitaksentan. Bruk av Thelin hos pasienter som får systemisk ciklosporin A er derfor kontraindisert (se pkt.4.3). Utskillelsen av ciklosporin A var uforandret.

Graden av interaksjon med andre OATP-hemmere (noen HMG-CoA reduktase-hemmere, for eksempel atorvastatin, proteasehemmere, som for eksempel ritonavir, tuberkulostatika, for eksempel rifamycin) er ikke kjent, men kan resultere i økte plasmakonsentrasjoner for sitaksentan. Den kliniske signifikansen av dette er ukjent. Pasienter som trenger en slik kombinasjon bør monitoreres nøye. Kliniske interaksjonsstudier med nelfinavir, en moderat hemmer av OATP, og pravastatin, en lav-affinitets hemmer av OATP, ga ikke klinisk signifikante forandringer i plasmakonsentrasjoner for sitaksentan.

Flukonazol (hemmer av CYP2C19, CYP2C9 og CYP3A4/5): Samtidig administrering av Thelin og flukonazol hadde ingen effekt på utskillelsen av sitaksentannatrium.

Ketokonazol (substrat og hemmer av CYP3A4/5): Samtidig administrering av Thelin og ketokonazol medførte ikke klinisk signifikant endring i utskillelsen av verken sitaksentannatrium eller ketokonazol.

Nelfinavir (substrat av CYP3A4/5, CYP2C19): Samtidig administrering av Thelin og nelfinavir medførte ingen klinisk signifikant endring i utskillelse av verken sitaksentannatrium eller nelfinavir. Det ble ikke funnet signifikante endringer i utskillelse av nelfinavir hos en person klassifisert som en langsom omdanner ("poor metaboliser") for CYP2C19.

Virkingen av Thelin på andre legemidler

Warfarin (vitamin K-antagonist, CYP2C9-substrat): Samtidig behandling med sitaksentannatrium resulterte i en 2,4 ganger økning i eksponering for S-warfarin..Pasienter som får warfarin oppnår

terapeutisk antikoagulasjon (Internasjonal Normalisert Ratio – INR) med lavere doser av antikoagulantika når sitaksentannatrium er tilstede. Det forventes at en lignende økning i antikoagulasjonseffekten vil kunne sees med warfarinanaloger, inkludert acenokumarol, fenpropakumon og fluindion. Når en pasient som tar sitaksentannatrium starter med vitamin K-antagonist-behandling, anbefales det å begynne med lavest tilgjengelige dose. For pasienter som allerede tar en vitamin K-antagonist, anbefales det å redusere dosen av vitamin K-antagonist når sitaksentanbehandlingen starter. I alle tilfeller bør INR monitoreres regelmessig. Økning av vitamin K-antagonistdosen bør utføres i små trinn til det nås et passende mål for INR. Alvorlige eller livstruende blødningsepisoder kan forekomme dersom en økt eksponering av vitamin K-antagonister ikke oppdages som følge av utilstrekkelig monitorering av INR.

Orale prevensjonsmidler (et CYP3A4/5-substrat): koadministrering av Thelin og Ortho-Novum 1/35 (1 mg noretindron/ 0,035 mg etinyløstradiol) resulterte i en økning i eksponering av etinyløstradiol (et CYP3A4/5- substrat) og noretindron (CYP3A4/5) på henholdsvis 59 % og 47 %. Sitaksentannatrium påvirket ikke den antioovulatoriske aktiviteten til det orale prevensjonsmiddelet, vurdert ut fra plasmakonsentrasjoner av FSH, LH og progesteron (se pkt.4.4).

Sildenafil (et CYP3A4-substrat): En enkelt dose sildenafil, 100 mg, koadministrert med Thelin, økte C_{maks} og AUC_{∞} av sildenafil med henholdsvis 18 % og 28 %. Det var ingen endringer i C_{maks} eller AUC for den aktive metabolitten, n-desmetylsildenafil. Disse endringene i plasmakonsentrasjonen av sildenafil ble ikke ansett som klinisk signifikante. En interaksjon med sildenafil kan bli alvorlig dersom uttalt hypotensjon forekommer. Studieresultater tyder på at sildenafil-dosen ikke trenger å justeres ved samtidig administrasjon av sitaksentannatrium.

Nifedipin (et CYP3A4/5-substrat): Utskillelsen av nifedipin ble ikke klinisk signifikant endret ved samtidig administrering av Thelin. Dette ble kun testet med lave nifedipin-doser. Det kan derfor ikke utelukkes at eksponeringen øker ved høyere nifedipin-doser.

Omeprazol (et CYP2C19-substrat): Samtidig administrasjon av Thelin og omeprazol økte omeprazol AUC_{0-24} med 30 %; C_{maks} var uforandret. Endringen i AUC var ikke ansett å være klinisk signifikant.

Digoksin (p-glykoprotein-substrat): Samtidig administrasjon av Thelin endret ikke farmakokinetikken til digoksin, noe som indikerer at det ikke var noen innvirkning på p-glykoproteintransportøren.

Ingen kliniske interaksjonsstudier ble utført med CYP2C8-substrat. En interaksjon med et slikt medikament kan derfor ikke utelukkes.

4.6 Graviditet og amming

Graviditet

Det finnes ingen humandata vedrørende bruken av sitaksentannatrium under graviditet.

Sitaksentannatrium var teratogent i rotter (se pkt. 5.3). Risikoen for mennesker er ukjent. Thelin skal ikke brukes under graviditet, hvis ikke strengt nødvendig, for eksempel i tilfeller der det ikke finnes alternativ behandling.

Amming

Sitaksentannatrium ble påvist i plasma hos diende avkom fra hunnrotter som var behandlet med sitaksentannatrium, noe som indikerer at sitaksentannatrium var til stede i brystmelken. Det er ukjent hvorvidt sitaksentannatrium utskilles i human brystmelk. Kvinner bør ikke amme mens de bruker Thelin.

Fertile kvinner

På grunn av mulig teratogenitet må behandling hos fertile kvinner ikke startes med mindre de bruker sikker prevensjon. Om nødvendig, bør det utføres graviditetstest.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. En kjent bivirkning er svimmelhet, som kan innvirke på evnen til å kjøre bil eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Generell beskrivelse

Sikkerheten til Thelin har blitt evaluert i kliniske studier med mer enn 1200 pasienter med PAH, og med sikkerhetsdata fra etter markedsføring. Ved anbefalt dosering under placebo-kontrollerte studier av PAH, var den mest vanlige bivirkningen som var ansett å muligens kunne være relatert til Thelin-behandlingen, hodepine hos 15 % av pasientene, og perifert ødem og nesetetthet hos 9 % av pasientene.

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Frekvensene er angitt som svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($>1/100$, $<1/10$), mindre vanlige ($>1/1\ 000$, $\leq 1/100$), sjeldne ($>1/10\ 000$, $\leq 1/1\ 000$), og svært sjeldne ($\leq 1/10\ 000$).

Bivirkninger

System Organklasse / bivirkning	Frekvens
<i>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</i>	
Nedgang i hemoglobin (resulterte sjelden i anemi), nedgang i hematokrit	Mindre vanlige
<i>Nevrologiske sykdommer</i>	
Hodepine	Svært vanlige
Søvnløshet, svimmelhet	Vanlige
<i>Karsykdommer</i>	
Gingival blødning, flushing	Vanlige
<i>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</i>	
Nesetetthet, epistakse	Vanlige
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>	
Kvalme, forstoppelse, øvre abdominalsmerter, oppkast, dyspepsi og diare	Vanlige
<i>Sykdommer i lever og galleveier</i>	
Økning i leveraminotransferaser, økning i bilirubin (assosiert med økning i leveraminotransferaser)	Vanlige
Symptomatisk hepatitt	Sjeldne
<i>Hud- og underhudssykdommer</i>	
Utslett (ulike typer og presentasjoner)	Sjeldne

<i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</i>	
Muskelkramper	Vanlige
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</i>	
Tretthet, ødem (mest vanlig perifert)	Vanlige
<i>Undersøkelsers</i>	
INR økning (med samtidig vitamin K-antagonist behandling). Forlenget protrombin tid (PT) (med samtidig vitamin K-antagonist behandling).	Vanlige

Økning i leveraminotransferaser (se pkt. 4.4).

Økning av ASAT og/eller ALAT er assosiert med sitaksentannatrium. I fase 2 og 3 orale studier, i pasienter med PAH, ble økning i ALAT og/eller ASAT > 3 ULN, sett hos 5 % av placebobehandlede pasienter (N = 155) og 7 % hos Thelin 100 mg-behandlede pasienter (N = 887).

Økte ALAT-verdier > 5 ULN var 4 % (36/887) for sitaksentan 100 mg QD og 0,6 % i placebogruppen (1/155).

Sitaksentan populasjonen inkluderte også pasienter (N = 53) som hadde seponert en annen endotelinreseptorantagonist på grunn av leverfunksjonsabnormaliteter. Denne spesifikke gruppen hadde en høyere risiko (19 %; N = 10/53) for å utvikle forhøyede verdier av ALAT og/eller ASAT > 3 x ULN. Dette indikerer at forsiktighet bør utvises når behandling med sitaksentan initieres i denne pasientgruppen.

Redusert hemoglobin (se pkt. 4.4)

Gjennomsnittlig reduksjon i hemoglobinkonsentrasjon for sitaksentan-behandlede pasienter var 0,5 g/dl (endring frem til seponering). I placebokontrollerte studier ble det sett markerte reduksjoner i hemoglobin (> 15 % reduksjon fra baseline med verdi < nedre normalgrense) hos 7 % av pasienter som ble behandlet med sitaksentan (N = 149) og hos 3 % av placebobehandlede pasienter (N = 155). En reduksjon i hemoglobinkonsentrasjonen på minst 1 g/dl ble sett hos 60 % av pasienter som ble behandlet med Thelin, sammenlignet med 32 % av placebobehandlede pasienter.

Etter markedsføring

Bivirkninger rapportert etter markedsføring er tilsvarende de bivirkninger som er rapportert i kliniske studier. Tilfeller av samtidig forhøyede transaminaser (ALAT og/eller ASAT) > 8 x ULN og total bilirubin > 2 x ULN er blitt rapportert etter administrering av sitaksentannatrium. Dette kan føre til leversvikt som kan være fatal, og understreker behovet for regelmessig monitorering av transaminaser og bilirubin.

4.9 Overdosering

Det finnes ingen spesifikk erfaring med håndtering av Thelin-overdose. Ved overdose bør symptomatiske og støttende tiltak iverksettes.

Under kliniske studier ble Thelin gitt som daglig oral dose på 1000 mg/dag i 7 dager til friske frivillige. Den vanligste bivirkningen ved denne dosen var hodepine, kvalme og oppkast.

I en åpen hypertensjonsstudie mottok 10 pasienter 480 mg to ganger daglig (omtrent 10-dobbel økning av den daglige dosen, sammenlignet med MRHD) i opp til 2 uker. Hodepine (noen alvorlige), perifert ødem og anemier var de mest vanlige bivirkningene rapportert i disse pasientene. Ingen av disse ble ansett å være alvorlige.

I en åpen PAH studie ble det rapportert om ett fatalt tilfelle av leversvikt etter kronisk dosering av sitaksentan på 600 mg/dag, administrert som 300 mg 2 ganger daglig.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre antihypertensiva, ATC-kode: C02KX03

Virkningsmekanisme

Endotelin-1 (ET-1) er et potent vaskulært parakrint og autokrint peptid i lungene og kan også gi fibrose, celleproliferasjon, kardial hypertrofi og remodelering og er proinflammatorisk. ET-1-konsentrasjonene er forhøyet i plasma og lungevev hos pasienter med pulmonal arteriell hypertensjon (PAH), og ved andre kardiovaskulære lidelser og bindevevssykdommer, inkludert sklerodermi, akutt og kronisk hjertesvikt, myokardiskemi, systemisk hypertensjon og aterosklerose, noe som tyder på at ET-1 spiller en patogen rolle ved disse sykdommene. Ved PAH og hjertesvikt, er forhøyet ET-1-konsentrasjoner sterkt korrelert med alvorlighetsgrad og prognose for disse sykdommene ved fravær av endotelinreseptorantagonisme. PAH er også karakterisert ved redusert nitrogensidaktivitet.

ET-1-effekter medieres via endotelin A-reseptorer (ETA) som finnes på glatte muskelceller og endotelin B-reseptorer (ETB), som finnes på endotelceller. De dominerende effektene av ET-1-binding til ETA er vasokonstriksjon og vaskulær remodelering, mens bindingen til ETB resulterer i ET-1-utskillelse og vasodilatoriske/antiproliferative effekter, delvis på grunn av utskillelse av nitrogenoksid og prostasyklin.

Thelin er en potent (K_i 0,43 nM) og selektiv ETA-antagonist (omtrent 6500 ganger mer selektiv for ETA, sammenlignet med ETB).

Effekt

To randomiserte, dobbeltblinde, multisenter, placebokontrollerte studier ble utført for å påvise effekten. STRIDE-1, som omfattet 178 pasienter, sammenlignet 2 orale doser sitaksentan (100 mg én gang daglig og 300 mg én gang daglig) med placebo i 12 uker. STRIDE-2-studien, som varte i 18 uker og omfattet 246 pasienter, inkluderte behandlingsmetoder: placebo én gang daglig, sitaksentan 50 mg én gang daglig, sitaksentan 100 mg én gang daglig og åpen bosentan to ganger daglig (effektobservatør blindet, administrert i samsvar med godkjent pakningsvedlegg).

STRIDE-4 inkluderte 98 pasienter randomisert til sitaksentannatrium 50 mg, 100 mg, og placebo én gang daglig i 18 uker. Effektpunktene inkluderte submaksimal treningskapasitet, WHO funksjonsklasse og tid til klinisk forverring for alle studier, og hemodynamiske parametre for STRIDE-1.

Pasientene hadde moderat til alvorlig PAH (NYHA/WHO funksjonsklasse II-IV), fremkalt av idiopatisk pulmonal arteriell hypertensjon (IPAH, også kjent som primær pulmonal hypertensjon), bindevevssykdom (CTD) eller medfødt hjertesykdom (CHD).

I disse studiene ble studiemedisinen gitt i tillegg til pasientens pågående behandling, som kunne omfatte en kombinasjon av digoksin, antikoagulantia, diuretika, oksygen og vasodilatorer (for eksempel kalsiumkanalblokkere, ACE-inhibitorer). Pasienter med pre-eksisterende leversykdom og pasienter som fikk ikke-konvensjonelle PAH-behandling (for eksempel iloprost) ble ekskludert.

Submaksimal treningskapasitet: Denne ble vurdert ved å måle 6 minutters gangdistanse (6 minutters gangtest) ved 12 uker for STRIDE-1 og ved 18 uker for STRIDE-2 og STRIDE-4. I begge studiene (STRIDE-1 og STRIDE-2) resulterte Thelin-behandlingen i signifikant økning i treningskapasiteten. Placebokorrigert økning i gangdistansen i hele kohorten sammenlignet med baseline var henholdsvis 35 meter ($p = 0,006$, ANCOVA) og 31 meter ($p < 0,05$, ANCOVA). I STRIDE-4 ble det observert en statistisk ikke-signifikant placebokorrigert gjennomsnittlig økning på 24,3 meter ($p = 0,2078$) i hele

kohorten. Blant pasientene med PAH assosiert med CTD, ble det i STRIDE-1 og STRIDE-2 observert statistisk signifikant forskjell versus placebo (37,73 meter, $p < 0,05$).

Hemodynamiske parametre: Disse ble vurdert i STRIDE-1, både for pasienter i funksjonsklasse II og III. Sammenlignet med placebobehandlingen, resulterte Thelin i statistisk signifikant forbedring, i pulmonal vaskulær motstand (PVR) og kardial indeks (CI) etter 12 uker med behandling (se under).

Sammenligning av behandling; forandring fra baseline for PVR og CI ved uke 12, sortert etter funksjonsklasse – STRIDE 1: Sitaksentan 100 mg versus placebo

Funksjonsklasse	Median forskjell fra placebo (95% KI)	P-verdi
PVR (dyne*sek/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

Systemisk vaskulær motstand (-276 dynes*sek/cm⁵ (16%)) var forbedret etter 12 ukers behandling. Reduksjonen i gjennomsnittlig pulmonalt arteriestrykk på 3 mmHg (6 %) var ikke statistisk signifikant.

Virkingen av Thelin på utfallet av sykdommen er ukjent.

Funksjonsklasse: En reduksjon i symptomer på PAH ble observert ved behandling med sitaksentannatrium 100 mg. Forbedringene i funksjonsklasse ble observert i alle studier (STRIDE-1, STRIDE-2 & STRIDE-4).

Langtidsoverlevelse: Det finnes ingen randomiserte studier som viser gunstig effekt på overlevelse ved behandling med sitaksentannatrium. Pasienter som fullførte STRIDE-2 var imidlertid kvalifiserte til inklusjon i åpne studier (STRIDE-2X og STRIDE-3). Totalt 145 pasienter ble behandlet med sitaksentannatrium 100 mg, og deres langtidsoverlevelsessatus ble fastslått for et minimum på 3 år. I denne populasjonen var Kaplan-Meier-estimatene for 1, 2 og 3 års overlevelse, henholdsvis 96 %, 85 % og 78 %. Disse overlevelsesestimatene tilsvarte estimatene i pasient-subgruppen med PAH assosiert med bindevevssykdom for Thelin-behandlet gruppe (henholdsvis 98 %, 78 % og 64 %). Estimaten kan ha vært influert av initieringen av nye eller tilleggs-PAH-behandlinger, som var aktuelt for 24 % av pasientene ved ett år.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Sitaksentannatrium blir raskt absorbert etter oral administrasjon. Hos PAH-pasienter oppnås maksimal plasmakonsentrasjon vanligvis innen 1 til 4 timer. Den absolutte biotilgjengeligheten av Thelin er mellom 70 og 100 %. Når sitaksentan ble administrert sammen med et fettrikt måltid, ble maksimal plasmakonsentrasjon (C_{maks}) for Thelin redusert med 43 % og T_{maks} forsinket (2 ganger økning), sammenlignet med fastende betingelser, men absorpsjonsgraden var det samme.

Distribusjon

Sitaksentannatrium er mer enn 99 % proteinbundet til plasmaproteiner, hovedsakelig albumin. Graden av binding er uavhengig av konsentrasjonen i det klinisk relevante området. Sitaksentannatrium penetrerer ikke erytrocytter, og ser ikke ut til å krysse blod-hjerne-barrieren.

Metabolisme og eliminasjon

Etter oral administrasjon til friske frivillige, metaboliseres sitaksentannatrium i høy grad. De vanligste metabolittene er minst 10 ganger mindre potente som ETA-antagonister enn sitaksentannatrium i en standard *in vitro* aktivitetstest. *In vitro* blir sitaksentannatrium metabolisert via CYP2C9 og CYP3A4/5.

In vitro-studier med humane levermikrosomer eller primære hepatocytter viser at sitaksentannatrium inhiberer CYP2C9, og i mindre grad CYP2C8, CYP2C19 og CYP3A4/5.

Omtrent 50 til 60 % av en oral dose blir utskilt i urinen og resten elimineres i feces. Mindre enn 1 % av dosen blir utskilt som uforandret virkestoff. Den terminale halveringstiden ($t_{1/2}$) er 10 timer. Steady state hos frivillige nås innen ca. 6 dager.

Ingen uventet akkumulering i plasma ble observert etter gjentatt dosering ved anbefalt dose på 100 mg én gang daglig. Ved doser på 300 mg eller høyere, resulterte imidlertid ikke-lineær farmakokinetikk i uforholdsmessig høyere plasmakonsentrasjoner med sitaksentannatrium.

Spesielle populasjoner

Basert på resultater fra analysen av populasjons-farmakokinetikk og samlede farmakokinetiske data fra flere studier, ble det funnet at kjønn, rase og alder ikke påvirker farmakokinetikken for sitaksentannatrium på en klinisk signifikant måte.

Svekket leverfunksjon

Virkingen av nedsatt leverfunksjon på farmakokinetikken til sitaksentannatrium har ikke blitt evaluert. Se pkt. 4.3.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I toksisitetstester ved gjentatt dosering ble doserelaterte endringer i lever (vekt, sentrilobulær hypertrofi, enkelte nekroser), induksjon av hepatiske legemiddelmetaboliserende enzymer og svakt reduserte erytronparametre sett i mus, rotter og hunder. Ved høye doser ble det også sett doserelatert økning i protrombintid (PT) og aktivert partiell tromboplastintid (APTT), hovedsakelig i rotter, samt koagulopati (blødninger) i rotter og hunder, men ikke i mus. Betydningen av disse funnene for mennesker er ukjent.

Tubulær atrofi i testiklene ble observert i rotter, men ikke i mus eller hunder. I 26-ukers studien, forekom moderat til markert diffus atrofi av sædlederene med svært lav insidens, mens det i en 99-ukers studie var doserelatert, svakt økt insidens av minimal til mild fokal atrofi ved doser 29 til 94 ganger større enn human eksponering.

Reproduksjonstoksitet er kun evaluert i rotter. Thelin hadde ingen innvirkning på fertiliteten til hann- og hunndyr. Thelin var teratogen i den lavest testede dosen hos rotter, som tilsvarer eksponering 30 ganger human eksponering. Det forekom doseavhengige misdannelser i hode, munn, ansikt og store blodkar. En NOAEL er ikke etablert.

Administrasjon av Thelin til hunnrotter fra sen drektighet fram til diegiving reduserte overlevelsen blant avkom og forårsaket testikulær tubulær aplasi og forsinket vaginal åpning ved laveste eksponering som ble testet (17-45 ganger human eksponering). Stor/unormalt formet lever, forsinket utvikling av auditorisk funksjon, forsinket preputial separasjon og reduksjon i antall embryoimplantasjoner forekom ved høyere maternelle doser.

In vitro- og *in vivo*-tester på genetisk toksikologi ga ingen holdepunkt for et klinisk relevant gentoksisk potensiale.

Thelin var ikke karsinogent når det ble administrert i rotter i 97-99 uker, eller når det ble administrert til p53(+/-) transgene mus i 6 måneder.

6 FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjernen:

Cellulose, mikrokrySTALLinsk (E460)
Laktosemonohydrat
HyPROMellose (E464)
Natriumstivelseglykolat
Magnesiumstearat (E470b)
Dinatriumfosfat, vannfritt (E339)
Askorbylpalmitat (E304)
Dinatriumedetat
Natriumdihydrogenfosfat (E339)

Film-drasjering:

Stearinsyre (E570b)
HyPROMellose (E464)
Cellulose, mikrokrySTALLinsk (E460)
Titandioksid (E171)
Gult jernoksiddehydrat (E172)
Rødt jernoksiddehydrat (E172)
Talkum (E553b)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

24 måneder

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25° C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

PVC/ACLAR/aluminiumsblistere med dekkpapir med 14 tabletter.
Kartongene inneholder 14, 28, 56 eller 84 tabletter.
HDPE (high-density polyetylen)-flasker med 28 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Pfizer Limited
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Storbritannia

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE

EU/1/06/353/001/NO
EU/1/06/353/002/NO
EU/1/06/353/003 /NO
EU/1/06/353/004/NO
EU/1/06/353/005/NO

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

10 August 2006

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency), <http://www.ema.europa.eu/>. Der kan du også finne lenker til andre nettsteder med informasjon om sjeldne sykdommer og behandlingsregimer.

Medicinal product no longer authorised

VEDLEGG II

- A. INNEHAVER AV TILVIRKERTILLATELSE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Medicinal product no longer authorised

A. INNEHAVERE AV TILVIRKERTILLATELSE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirkere ansvarlig for batch release

Pfizer Service Company
Hoge Wei 10
B-1930
Zaventem
Belgia

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK SOM ER PÅLAGT INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning. (Se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2.).

• VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKERHET OG EFFEKT AV LEGEMIDLET

Innehaver av markedsføringstillatelse skal opprette overvåkingsprogram for å innhente opplysninger om: demografisk informasjon om pasientene som er forskrevet Thelin, eventuelle bivirkninger og grunnene for eventuell avbrytelse av Thelin-behandling. Detaljene om et slikt overvåkingsprogram må godkjennes av de nasjonale myndighetene i hvert medlemsland og være implementert før produktet markedsføres.

Innehaver av markedsføringstillatelse må enes med de nasjonale myndighetene om detaljene for et kontrollert distribusjonssystem og implementere et slikt program på nasjonalt nivå for å sikre at alle leger som akter å forskrive Thelin har mottatt en informasjonspakke for leger før forskrivning. Informasjonspakken skal inneholde følgende:

- Produktinformasjon
- Opplysninger om Thelin for leger
- Informasjonskort for pasient
- Informasjonskort for pasientens partner

Opplysningen om Thelin for leger bør inneholde følgende nøkkelpunkter:

- At Thelin er teratogent
 - Kvinner i fertil alder må bruke sikker prevensjon
 - Mulig interaksjon med orale prevensjonsmidler og økt risiko for tromboemboli
 - Behov for å opplyse kvinnelige pasienter om teratogenitet og prevensjon, og om nødvendig behov for graviditetstesting og hva de må gjøre dersom de blir gravide
 - Henvvisning av pasienter som blir gravide til en lege som er spesialist eller har erfaring innen fostertoksisitet og diagnose for vurdering og råd
- At Thelin er hepatotoksisk
 - Behov for leverfunksjonstester før og under behandling
 - Kontraindisert hos pasienter som har nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse A-C).
 - Kontraindisert hos pasienter som har forhøyet konjugert (direkte) bilirubin $> 2 \times$ ULN for behandlingsstart.
 - Behov for nøye kontroll dersom leverenzymer måler $> 3 \times$ ULN (øvre normalgrense):

- > 3 og $\leq 5 \times$ ULN: Bekreft med ny levertest. Dersom bekreftet, bør en avgjørelse tas basert på en individuell vurdering om behandling med Thelin bør fortsette eller avsluttes. Fortsett å monitorere aminotransferase minst hver 2. uke. Dersom aminotransferasenivåene går tilbake til verdiene før behandlingsstart, vurder gjenopptakelse av den opprinnelige behandlingsplanen.
 - > 5 og $\leq 8 \times$ ULN: Bekreft med ny levertest. Dersom bekreftet, avbryt behandling og monitorer aminotransferasenivåene minst hver 2. uke til verdiene er normalisert. Dersom aminotransferasenivåene går tilbake til verdiene før behandlingsstart, kan det vurderes å reintrodusere Thelin.
 - $> 8 \times$ ULN: Behandlingen må avbrytes og reintroduksjon av Thelin skal ikke vurderes.
- At behandling med Thelin ofte fører til redusert hemoglobinkonsentrasjon og relaterte parametere for røde blodceller
 - Behov for full blodtelling før bruk og overvåking med klinisk hensiktsmessige intervaller
- Virkningen av Thelin på blødning
 - Interaksjon med warfarin- og vitamin K-antagonister som fører til en økt INR
 - Behov for å redusere en pågående dosering med en vitamin K-antagonist når en starter sitaksentanbehandling
 - Start behandling med en vitamin K-antagonist på en lavere dose dersom pasienten allerede gis sitaksentanatrium
 - Behov for regelmessig kontroll av INR
 - Vær oppmerksom på muligheten for blødning og undersøk når det er hensiktsmessig
 - Økt risiko for epistakse og gingival blødning
- At det foreligger en interaksjon med ciklosporin A, som kan føre til høyere blodkonsentrasjon av Thelin og dermed en større risiko for bivirkninger.
- At sikkerhetsdatabasen for Thelin er begrenset, og leger er oppfordret til å registrere pasienter i et overvåkingsprogram for å øke kunnskapen om insidensen av viktige bivirkninger. Dette overvåkingsprogrammet bør oppfordre leger til å rapportere alvorlige bivirkninger og visse utvalgte bivirkninger som er nevnt nedenfor umiddelbart, samt andre bivirkninger som ikke er alvorlige hver tredje måned.

Informasjonen som innsamles bør innbefatte:

- Anonymiserte pasientopplysninger – alder, kjønn og etiologi forbundet med pulmonal arteriell hypertensjon (PAH)
- Samtidig legemiddelbehandling
- Grunn for seponering
- Alvorlige bivirkninger
- Alle alvorlige bivirkninger
- Økning i leverenzymene til $> 3 \times$ ULN
- Forhøyet konjugert (direkte) bilirubin $> 2 \times$ ULN
- Anemi
- Blødning
- Svangerskap og utfall
- Pulmonalt ødem (assosiert med venookklusiv sykdom)
- Mistenkte interaksjoner
- Uventede bivirkninger i henhold til godkjent preparatomtale.

Informasjonskort for pasienten bør inkludere følgende opplysninger

- At Thelin kan føre til misdannelser
- Behovet for at kvinner i befruktningsdyktig alder bruker effektiv prevensjon, og at pasienter må underrette sine leger om mulig graviditet før en ny resept utskrives

- Behovet for at kvinnelige pasienter tar kontakt med den behandlende legen umiddelbart dersom de mistenker at de kan være gravide.
- At Thelin er hepatotoksisk, og pasientene må komme til kontroll regelmessig for blodprøver
- Behovet for at pasientene forteller legen om eventuelle bivirkninger de erfarer
- Behovet for å fortelle legen at de tar Thelin

Informasjonskort for pasientens partner bør inkludere følgende opplysninger:

- At Thelin kan føre til misdannelser, og at kvinner i befruktningsdyktig alder må bruke effektiv prevensjon,

ANDRE VILKÅR

System for sikkerhetsovervåkning

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sikre at et system for sikkerhetsovervåkning, som beskrevet i versjon 2.0 presentert i Modul 1.8.1 i søknad om markedsføringstillatelse, er på plass og fungerer før og mens produktet er på markedet.

Plan for risikohåndtering

Innehaver av markedsføringstillatelsen forplikter seg til å utføre studier og ytterligere aktiviteter vedrørende sikkerhetsovervåkning som er detaljert i planen for sikkerhetsovervåkning, som godkjent i versjon 5 av Risikohåndteringsplanen (RMP) presentert i Modul 1.8.2 i søknad om markedsføringstillatelse, og i påfølgende oppdateringer av RMP godkjent av CHMP.

En oppdatert plan for risikohåndtering, i henhold til CHMPs retningslinjer for risikohåndteringssystemer for legemidler til human bruk, skal sendes inn samtidig som neste periodiske sikkerhetsoppdatering (PSUR).

I tillegg skal en oppdatert plan for risikohåndtering sendes inn

- Når ny informasjon mottas som kan påvirke gjeldende sikkerhetsspesifikasjon, plan for sikkerhetsovervåkning eller risikominimaliseringstiltak
- Innen 60 dager etter at en viktig (sikkerhetsovervåkning eller risikominimalisering) milepæl er nådd
- På forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency).

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

Medicinal product no longer authorised

A. MERKING

Medicinal product no longer authorised

OPPLYSNINGER SOM ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE OG DEN INDRE EMBALLASJE

BLISTERKARTONG

1. LEGEMIDLETS NAVN

Thelin, filmdrasjerte tabletter, 100 mg
sitaksentannatrium

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 100 mg sitaksentannatrium

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktosemonohydrat

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

14 filmdrasjerte tabletter i blisterpakning
28 filmdrasjerte tabletter i blisterpakning
56 filmdrasjerte tabletter i blisterpakning
84 filmdrasjerte tabletter i blisterpakning

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

For oral bruk
Les pakningsvedlegget før bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato: (MM/ÅÅÅÅ)

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Pfizer Limited
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Storbritannia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER/-NUMRE

EU/1/06/353/001/NO (14 filmdrasjerte tabletter i blisterpakning)
EU/1/06/353/002/NO (28 filmdrasjerte tabletter i blisterpakning)
EU/1/06/353/003/NO (56 filmdrasjerte tabletter i blisterpakning)
EU/1/06/353/004/NO (84 filmdrasjerte tabletter i blisterpakning)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot: {nr.}

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Sitaksentan

Skal skrives i blindeskrift på produksjonstidspunktet

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

PVC/ACLAR/aluminiumsblistere med dekkpapir

1. LEGEMIDLETS NAVN

Thelin, filmdrasjerte tabletter, 100 mg
sitaksentannatrium

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Pfizer Limited

3. UTLØPSDATO

EXP: {MM/ÅÅÅÅ}

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot: {nr.}

5. ANNET

Medicinal product no longer authorised

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE OG DEN INDRE EMBALLASJE

Flaskeetikett (selvklebende)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Thelin, filmdrasjerte tabletter, 100 mg
sitaksentannatrium

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 100 mg sitaksentannatrium

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktosemonohydrat

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

28 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

For oral bruk
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato:

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25° C.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE TIL INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Pfizer Limited
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Storbritannia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER/-NUMRE

EU/1/06/353/005/NO

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Sitaksentan

Skal skrives i blindeskrift på produksjonsstøpspunktet

Medicinal product no longer authorised

B. PAKNINGSVEDLEGG

Medicinal product no longer authorised

PAKNINGSVEDLEGG: INFORMASJON TIL BRUKEREN

Thelin, filmdrasjerte tabletter, 100 mg sitaksentannatrium

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke legemidlet.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom noen av bivirkningene blir plagsomme eller du merker bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Thelin er, og hva det brukes mot
2. Hva du må ha hensyn til før du bruker Thelin
3. Hvordan du bruker Thelin
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Thelin
6. Ytterligere informasjon

1. HVA THELIN ER, OG HVA DET BRUKES MOT

Thelin brukes til å senke blodtrykket i blodårene når dette trykket er økt ved pulmonal arteriell hypertensjon (PAH). Pulmonal arteriell hypertensjon er et uttrykk som brukes når hjertet arbeider tungt med å pumpe blod til lungene. Sitaksentan senker blodtrykket ved å utvide disse blodårene, slik at hjertet ditt kan pumpe blodet på en mer effektiv måte. Dette vil gjøre det lettere for deg å utføre dine aktiviteter.

2. HVA DU MÅ TA HENSYN TIL FØR DU BRUKER THELIN

Bruk ikke Thelin:

- hvis du er **allergisk** (overfølsom) overfor sitaksentannatrium eller et av de andre innholdsstoffene i disse tablettene,
- dersom du har eller har hatt et **alvorlig leverproblem**.
- dersom du har **høye nivåer av enkelte leverenzymer** (oppdages ved blodprøver)
- dersom du bruker **ciklosporin A** (brukes ved behandling av psoriasis og leddgikt og for å hindre avstøtning av lever- eller nyretransplantater),
- dersom du **ammer** (vennligst les avsnittet "Graviditet og amming" nedenfor),
- dersom du er et **barn** eller ungdom under 18 år.

Vis forsiktighet ved bruk av Thelin:

- dersom du **kan bli gravid** eller er gravid (les pkt.et "Graviditet og amming" nedenfor),
- dersom du får **leverproblemer** eller får symptomer som kan være forbundet med leveren (se "Testing for leverproblemer" nedenfor),
- dersom du tar, eller begynner å ta, **antikoagulerende midler** (for eksempel warfarin, acenokumarol, fenprokumon eller fluindion) for å hindre blodpropper. Det er mulig at legen må justerer doseringen av disse legemidlene.
- Dersom du **tar et statin** (for eksempel pravastatin eller simvastatin)
- Dersom du tar en **høy dose nifedipin**.

Dersom noe av det ovennevnte er aktuelt for deg, må du si fra til legen din før du begynner å ta Thelin.

De følgende to blodprøvene vil utføres før du tar Thelin første gang og med visse mellomrom i løpet av behandlingen.

Testing for leverproblemer

Thelin kan påvirke leveren din. Legen din vil ta blodtester for å kontrollere at leveren din fungerer normalt før og under behandling med sitaksentannatrium. Det er viktig at disse testene utføres hver måned under behandlingen, selv om du ikke har noen symptomer.

Dersom du merker noen av disse tegnene:

- du føler deg kvalm
- du kaster opp
- mister matlysten
- har feber
- er uvanlig trøtt
- har magesmerter
- får gul farge i huden og øynene (gulsott)

Snakk med legen din øyeblikkelig. Dette kan være tegn på at leveren din ikke fungerer normalt.

Testing for blodmangel

Denne blodprøven vil bli utført før behandlingen og deretter én måned og tre måneder etter at du begynner å ta Thelin tablettene. Deretter vil testen gjentas hver tredje måned for å kontrollere om det er blodmangel (reduisert mengde røde blodceller).

For din egen sikkerhet er det svært viktig at du får utføre regelmessige blodprøver.

Bruk av andre legemidler sammen med Thelin

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker eller nylig har brukt andre legemidler, dette gjelder også reseptfrie legemidler, urtemedisiner og vitaminer.

Disse medisinene kan forstyrre virkningen av Thelin.

Du må ikke ta Thelin dersom du bruker ciklosporin A.

Thelin bør brukes med forsiktighet hvis du tar eller begynner å ta vitamin K-antagonister (for eksempel warfarin, acenocoumarol, fenprocoumon eller fluindion).

Kjøring og bruk av maskiner

Dersom du føler deg svimmel må du ikke kjøre bil eller betjene verktøy eller maskiner.

Graviditet og amming

Dersom du kan bli gravid, må du bruke effektive prevensjonsmidler mens du tar Thelin. Legen din vil anbefale et passende prevensjonsmiddel. Legen din kan anbefale månedlige graviditetstester mens du tar Thelin.

Dersom du ikke får menstruasjon eller tror du er gravid, må du kontakte legen din øyeblikkelig. Det er mulig at han/hun vil at du skal slutte å ta Thelin. **Gi umiddelbart beskjed til legen din dersom du er, eller har planer om å bli gravid i nærmeste framtid.**

Du må ikke amme dersom du tar denne medisinen. Det er ikke kjent om den går over i morsmelken.

Viktige opplysninger om noen av innholdstoffene i Thelin.

Thelin-tablettene inneholder laktosemonohydrat. Dersom legen din har fortalt deg at du har en intoleranse overfor noen sukkertyper bør du kontakte legen din før du tar dette legemiddelet.

3. HVORDAN DU BRUKER THELIN

Den vanlige dosen er én 100 mg tablett én gang daglig.

Bruk alltid Thelin slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

- **Prøv å ta tablett på samme tidspunkt hver dag.** Dette hjelper deg å huske. Svelg tablett hel med vann. Det spiller ingen rolle om du tar den med eller uten mat.

Ikke ta mer enn én tablett hver dag. Det er mulig at du må ta Thelin i én eller to måneder før du merker noen virkning.

Dersom du tar for mye av Thelin

Dersom du oppdager at du har tatt flere Thelin-tabletter enn det legen din anbefalte (eller dersom noen annen har tatt noen av dine Thelin-tabletter), må du umiddelbart kontakte legen din. Dersom du ikke får kontakt med legen din, gå til nærmeste sykehus og ta pakken med deg.

Dersom du har glemt å ta Thelin

Dersom du glemmer å ta en dose, tar du den dosen så snart du husker det, men **ikke ta to tabletter på én dag.**

Dersom du avbryter behandling med Thelin

Snakk med legen din før du avbryter behandlingen.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. MULIGE BIVIRKNINGER

Som alle legemidler kan Thelin forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Svært vanlige bivirkninger (vil sannsynligvis ramme mer enn 1 av 10 pasienter)

- hodepine

Vanlige bivirkninger (vil sannsynligvis ramme mer enn 1 av 100 personer):

- oppsvulming av armer og ben
- søvnløshet
- nesetetthet og neseblødninger
- blødning fra tannkjøtt
- føler seg/er kvalm, forstoppelse, magesmerter, fordøyelsesvansker og diaré.
- rødhet i huden
- muskelkramper
- svimmelhet
- tretthetsfølelse
- det kan ta lenger tid før blodet ditt koagulerer.
- gulfarging av huden eller øynene (gulsott) og vedvarende kvalme og/eller oppkast kan indikere forandringer i leverfunksjonen

Sjeldne bivirkninger (vil sannsynligvis ramme mindre enn 1 av 1000 personer):

- Leverskade
- Utslett
- Anemi (blodmangel)

For flere detaljer om leverproblemer, se ”Testing for leverproblemer” i avsnitt 2.

Kontakt lege eller apotek dersom noen av bivirkningene blir plagsomme eller du merker bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget

5. HVORDAN DU OPPBEVARER THELIN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke Thelin etter utløpsdatoen som er angitt på blisterpakken, flasken eller kartongen etter "Utløpsdato"/"EXP". Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan legemidler som ikke er nødvendig lenger skal kastes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. YTTERLIGERE INFORMASJON

Sammensetning av Thelin

- **Virkestoff** er sitaksentannatrium.

Hjelpestoffer er:

- **Tablettkjernen** inneholder cellulose, mikrokrystallinsk (E460), laktosemonohydrat, hypromellose (E464), natriumstivelseglykolat, magnesiumstearat (E470b), vannfritt dinatriumfosfat (E339), askorbylpalmitat (E304), dinatriumacetat og natriumdihydrogenfosfat (E339).
- **film-drasjeringen** inneholder stearinsyre (E570b), hypromellose (E464), mikrokrystallinsk cellulose (E460), titandioksid (E171), gult jernoksiddehydrat (E172), rødt jernoksiddehydrat (E172) og talkum (E553b).

Hvordan Thelin-tablettene ser ut og innholdet i pakningen

Thelin, filmdrasjerte tablett, 100 mg, er gule-til-oransjefargete tablett, formet som kapsler og merket med T-100 på den ene siden.

Thelin leveres i blisterpakker på 14, 28, 56 og 84 tablett og flasker med 28 tablett.

Alle pakningsstørrelser er ikke nødvendigvis markedsførte.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Innehaver av markedsføringstillatelsen:

Pfizer Limited
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Storbritannia

Tilvirker:

Pfizer Service Company
Hoge Wei 10
B-1930
Zaventem
Belgia

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

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 4333

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

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel: +371 670 35 775

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)1 521 35 00

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

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Dette pakningsvedlegget ble sist godkjent

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency, EMA), <http://www.ema.europa.eu/>. Der kan du også finne lenker til andre nettsteder med informasjon om sjeldne sykdommer og behandlingsregimer.

Medicinal product no longer authorised