

**ANEKS I**

**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Thelin 100 mg tabletki powlekane

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletki powlekana zawiera 100 mg sitaksentanu sodu.

Substancje pomocnicze:

Zawiera również 166,3 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

Powlekane tabletki o barwie żółto-pomarańczowej w kształcie kapsulek, z wytłoczonym po jednej stronie znakiem T-100.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym (ang. pulmonary arterial hypertension, PAH), zaklasyfikowanym wg WHO do klasy czynnościowej III; w celu poprawy wydolności wysiłkowej. Wykazano skuteczność w leczeniu pierwotnego nadciśnienia płucnego i nadciśnienia płucnego związanego ze schorzeniem tkanki łącznej.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być rozpoczynane i monitorowane wyłącznie przez lekarza posiadającego doświadczenie w leczeniu PAH.

Thelin należy przyjmować doustnie, w dawce 100 mg raz na dobę. Lek można przyjmować z posiłkiem lub bez, bez względu na porę dnia.

W przypadku pogorszenia się stanu klinicznego pomimo leczenia produktem Thelin trwającym przynajmniej 12 tygodni, należy rozważyć zastosowanie alternatywnych metod leczenia. Jednakże wielu pacjentów, którzy wykazali brak odpowiedzi do 12 tygodnia terapii produktem Thelin, zareagowało pozytywnie w tygodniu 24, a więc można rozważyć przedłużenie terapii o dodatkowe 12 tygodni.

Korzyści wynikające z podawania wyższych dawek nie były na tyle duże, aby zrównoważyć zwiększone ryzyko niepożądanego działania leku, szczególnie uszkodzenia wątroby (patrz punkt 4.4).

#### Przerwanie leczenia

Doświadczenie dotyczące nagłego przerwania przyjmowania sitaksentanu sodu jest ograniczone. Nie istnieją dowody świadczące o ostrym nawrocie choroby.

#### Dawkowanie w zaburzeniach czynności wątroby:

Badania z udziałem pacjentów z istniejącymi uprzednio zaburzeniami czynności wątroby nie zostały przeprowadzone. Thelin jest przeciwwskazany u pacjentów, u których przed rozpoczęciem leczenia występowała zwiększona aktywność aminotransferaz wątrobowych ( $> 3 \times$  górna granica normy (GGN)) lub zwiększone stężenie bilirubiny bezpośrednio  $> 2 \times$  GGN (patrz punkt 4.3).

#### Dawkowanie w zaburzeniach czynności nerek:

W przypadku pacjentów z zaburzoną czynnością nerek nie jest wymagane dostosowanie dawki.

#### Stosowanie u dzieci i młodzieży (< 18 lat):

Thelin nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat ze względu na brak danych dotyczących jego bezpieczeństwa i skuteczności.

#### Stosowanie u osób w podeszłym wieku:

U pacjentów w wieku powyżej 65 lat nie jest wymagane dostosowanie dawki.

#### Stosowanie u pacjentów przyjmujących inne leki:

Skuteczność i bezpieczeństwo podawania produktu Thelin w skojarzeniu z innymi metodami leczenia PAH (np. epoprostenolem, sylденаfilem, iloprostem) nie zostały zbadane w kontrolowanych badaniach klinicznych. Z tego powodu w przypadku podawania skojarzonego zalecana jest ostrożność.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą.

Łagodne do ciężkich zaburzenia czynności wątroby (klasy A-C wg klasyfikacji Child-Pugha).

Zwiększona aktywność aminotransferaz (aminotransferaza asparaginianowa (AspAT) i (lub) aminotransferaza alaninowa (AlAT) > 3 x GGN) przed rozpoczęciem leczenia.

Zwiększone stężenie bilirubiny bezpośredniej > 2 x GGN przed rozpoczęciem leczenia.

Podawanie skojarzone z cyklosporyną A (patrz punkt 4.5).

Laktacja (patrz punkt 4.6)

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

U pacjentów z czynnościowym PAH klasy IV wg klasyfikacji NYHA/WHO skuteczność produktu Thelin jako monoterapii nie została zbadana. Przy pogorszeniu się stanu klinicznego należy rozważyć przejście do terapii zalecanej w poważnym stadium schorzenia (np. epoprostenolu) (patrz punkt 4.2).

#### Czynność wątroby:

Z PAH związane są nieprawidłowości czynności wątroby. Zaobserwowano nieprawidłowości czynności wątroby w związku z obecnością substancji z grupy antagonistów receptora endoteliny.

Związana z produktem Thelin zwiększona aktywność AspAT i (lub) AlAT występuje zarówno we wczesnej, jak i późnej fazie leczenia. Zazwyczaj postępuje powoli i ma charakter bezobjawowy. W trakcie badań klinicznych zmiany te były zwykle przemijające, jeżeli postępowano zgodnie z wytycznymi dotyczącymi monitorowania i przzerwania stosowania leku. Podczas kontynuacji leczenia sitaksentanem sodu zwiększona aktywność aminotransferazy może samoistnie zmniejszyć się.

Mechanizm działania toksycznego na wątrobę nie został w pełni udokumentowany i może być różny w przypadku różnych antagonistów receptora endoteliny. Należy zachować szczególną ostrożność w czasie rozpoczynania stosowania sitaksentanu u pacjentów, u których odstawiono innych antagonistów receptora endoteliny ze względu na stwierdzenie odchyłań w wynikach oznaczeń aktywności enzymów wątrobowych (patrz punkt 4.8).

Ponieważ związana z leczeniem zwiększona aktywność AspAT i (lub) AlAT jest znacznikiem potencjalnie poważnego uszkodzenia wątroby, przed podjęciem leczenia należy oznaczyć aktywność aminotransferaz wątrobowych, po czym oznaczenia należy kontynuować co miesiąc. Stosowanie produktu Thelin jest przeciwwskazane, jeżeli przed rozpoczęciem terapii aktywność AspAT i (lub) AlAT przekracza 3 x GGN lub stężenia bilirubiny bezpośrednio przekracza 2 x GGN (patrz punkt 4.3).

Zalecenia w przypadku pojawiającej się podczas leczenia zwiększonej aktywności AlAT/AspAT:  
Jeżeli wyniki oznaczenia aktywności AlAT/AspAT wzrosną do podanych niżej poziomów, należy wprowadzić zmiany w monitorowaniu lub leczenia

$> 3$  i  $\leq 5 \times$  GGN: Potwierdzić za pomocą innego testu wątrobowego; jeżeli wynik zostanie potwierdzony należy indywidualnie podjąć decyzję o przerwaniu lub kontynuowaniu leczenia produktem Thelin. Nadal monitorować aminotransferazy przynajmniej co 2 tygodnie. Jeżeli aktywność aminotransferaz zmniejszy się do wartości odnotowanych przed rozpoczęciem leczenia, rozważyć wznowienie początkowego schematu leczenia zgodnie z niżej opisanymi warunkami.

$> 5$  i  $\leq 8 \times$  GGN: Wynik potwierdzić oznaczając wartość innego parametru czynności wątroby; w przypadku potwierdzenia, przerwać leczenie i monitorować aktywność aminotransferaz przynajmniej co 2 tygodnie do czasu powrotu ich do normy. Jeżeli aktywność aminotransferaz powróci do wartości odnotowanych przed rozpoczęciem leczenia, rozważyć wznowienie stosowania produktu Thelin zgodnie z niżej opisanymi warunkami.

$> 8 \times$  GGN: leczenie należy przerwać - nie należy brać pod uwagę ponownego włączenia leku Thelin.

Jeżeli zwiększonej aktywności transferaz wątrobowych towarzyszą kliniczne objawy uszkodzenia wątroby (takie jak nudności, wymioty, anoreksja, gorączka, bóle brzucha, żółtaczka lub nietypowa ospałość lub zmęczenie) lub zwiększenie stężenia całkowitej bilirubiny  $> 2 \times$  GGN, należy przerwać leczenie. Nie należy rozważać ponownego podawania produktu Thelin.

#### Ponowne podjęcie leczenia:

Ponowne podjęcie leczenia produktem Thelin należy rozważać tylko w sytuacji, gdy potencjalne korzyści z leczenia produktem Thelin przewyższają potencjalne ryzyko, a aktywność aminotransferaz wątroby znajduje się w zakresie wartości sprzed okresu terapii. Zaleca się zasięgnięcie porady hepatologa. Przy ponownym podjęciu leczenia należy postępować zgodnie ze wskazówkami podanymi w punkcie 4.2. Aktywność aminotransferaz należy wówczas skontrolować w ciągu 3 dni po ponownym podjęciu terapii, a następnie po 2 tygodniach, po czym postępować zgodnie z wyżej podanymi zaleceniami.

#### Uprzednio istniejące zaburzenie czynności wątroby

Nie przeprowadzono badań z udziałem pacjentów z występującymi uprzednio zaburzeniami czynności wątroby. Thelin jest przeciwwskazany u pacjentów ze zwiększoną aktywnością aminotransferaz wątrobowych ( $> 3 \times$  GGN) lub zwiększonym stężeniem bilirubiny bezpośrednio  $> 2 \times$  GGN, występującymi przed rozpoczęciem leczenia, patrz punkt 4.3.

#### Krwawienie:

W okresie przyjmowania produktu Thelin istnieje podwyższone ryzyko krwawienia, głównie z nosa i dziąseł.

#### Antagoniści witaminy K

Thelin powoduje zwiększenie stężenia antagonistów witaminy K, takich jak warfaryna, acenokumarol i fenpropakumon w osoczu krwi (patrz punkt 4.5).

#### Leki hamujące Polipeptydy Transportujące Aniony Organiczne (OATP)

Zakres interakcji z silnymi inhibitorami OATP (np. niektórymi statynami, inhibitorami proteinyazy, tuberkulostatykami) jest nieznany. Ponieważ w wyniku takiej interakcji może wystąpić zwiększenie

stężenia sitaksentanu sodu w osoczu, pacjentów wymagających terapii skojarzonej należy dokładnie monitorować, czy nie występują u nich niepożądane zdarzenia związane z sitaksentanem sodu (patrz punkt 4.5).

#### Doustne środki antykoncepcyjne

Thelin stosowany jednocześnie z doustnymi środkami antykoncepcyjnymi powoduje zwiększone narażenie na działanie estrogenu (patrz punkt 4.5). W związku z tym istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia zakrzepu z zatorowością, szczególnie u kobiet palących tytoń. Teoretyczne zwiększenie ryzyka wystąpienia zakrzepu z zatorowością powoduje zwiększenie znaczenia tradycyjnego jednoczesnego stosowania antagonistów witaminy K.

#### Ciąża:

Ze względu na możliwość działania teratogennego, leczenia produktem Thelin nie wolno rozpoczynać u kobiet w wieku rozrodczym, chyba że stosują one skuteczne metody antykoncepcji. Jeśli to konieczne, należy wykonać test ciążowy (patrz punkt 4.6).

#### Choroba żylna-okluzyjna płuc (PVOD, ang. Pulmonary Veno-Occlusive Disease)

Nie istnieją dane dotyczące podawania produktu Thelin pacjentom z nadciśnieniem płucnym związanym z chorobą żylna-okluzyjną płuc. Jednakże w przypadku stosowania leków rozszerzających naczynia (głównie prostacykliny) stwierdzono u tych pacjentów zagrażające życiu przypadki obrzęku płuc. Jeżeli więc u pacjentów z nadciśnieniem płucnym leczonych produktem Thelin wystąpią objawy obrzęku płucnego, należy rozważyć możliwość wystąpienia związanej z tym choroby żylna-okluzyjnej.

#### Stężenie hemoglobiny

Leczenie produktem Thelin wiąże się z zależnym od dawki zmniejszeniem stężenia hemoglobiny (patrz punkt 4.8). Największe zmniejszenie stężenia hemoglobiny odnotowano podczas pierwszych kilku tygodni podawania produktu Thelin, a po zakończeniu 4 tygodnia leczenia stężenie hemoglobiny stabilizowało się. Zaleca się sprawdzenie stężenia hemoglobiny przed rozpoczęciem leczenia, a następnie po 1 i 3 miesiącach, a później co 3 miesiące. Jeżeli nastąpi znaczne zmniejszenie stężenia hemoglobiny, należy przeprowadzić ocenę w celu ustalenia przyczyny oraz ewentualnej celowości podjęcia konkretnego leczenia.

#### Substancje pomocnicze

Tabletki produktu Thelin zawierają laktozę jednowodna. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego leku.

### **4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji**

Sitaksentan sodu jest metabolizowany przez izoenzymy CYP2C9 i CYP3A4/5 cytochromu P450. Sitaksentan sodu jest inhibitorem CYP2C9 oraz, w mniejszym stopniu, CYP2C19, CYP3A4/5 i CYP2C8. Podczas jednoczesnego przyjmowania sitaksentanu sodu stężenia w osoczu leków, które są metabolizowane głównie przez CYP2C9, mogą być zwiększone. Jednoczesne podawanie z lekami metabolizowanymi przez CYP2C19 lub CYP3A4/5 nie powinno powodować klinicznie istotnych interakcji. Sitaksentan sodu nie ma wpływu na glikoproteinę P, ale uważa się, że jest substratem transporterów białkowych OATP.

#### Wpływ innych produktów leczniczych na produkt Thelin

**Inhibitory polipeptydów transportujących aniony organiczne (OATP):** Jednoczesne stosowanie z cyklosporyną A, silnie działającym inhibitorem OATP, prowadziło do sześciokrotnego zwiększenia  $C_{min}$  i 67% zwiększenia AUC sitaksentanu, dlatego stosowanie produktu Thelin u pacjentów otrzymujących ogólnie cyklosporynę A jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Klirens cyklosporyny A nie uległ zmianie.

Choć nieznany jest zakres interakcji z innymi inhibitorami OATP (z niektórymi inhibitorami reduktazy HMG-CoA, np. z atorwastatyną, inhibitorami proteazy, np. rytonawirem, lekami przeciwgruźliczymi, np. ryfamycyną), leki te mogą zwiększać stężenie sitaksentanu w osoczu. Znaczenie kliniczne tego zjawiska nie jest znane. Należy ściśle kontrolować stan pacjentów, u których konieczne jest stosowanie takiego skojarzenia leków. Ponadto, badania kliniczne nad interakcjami sitaksentanu z nelfinawirem, umiarkowanie silnym inhibitorem OATP, oraz prawastatyną, inhibitorem OATP o małym powinowactwie, nie wykazały klinicznie istotnych zmian stężenia sitaksentanu w osoczu.

**Flukonazol** (inhibitor CYP2C19, CYP2C9 i CYP3A4/5): Jednoczesne podawanie produktu Thelin i flukonazolu nie miało wpływu na klirens sitaksentanu sodu.

**Ketokonazol** (substrat i inhibitor CYP3A4/5): Jednoczesne podawanie z produktem Thelin nie powodowało klinicznie istotnej zmiany klirensu sitaksentanu sodu i ketokonazolu.

**Nelfinawir** (substrat CYP3A4/5 i CYP2C19): Jednoczesne podawanie z produktem Thelin nie powodowało istotnej klinicznie zmiany klirensu sitaksentanu sodu i nelfinawiru. Klirens nelfinawiru uległ klinicznie nieistotnej zmianie, u jednego pacjenta z wolnym metabolizmem przy udziale CYP2C19.

#### Wpływ produktu Thelin na inne produkty lecznicze

**Warfaryna** (antagonista witaminy K, substrat CYP2C9): Leczenie skojarzone z zastosowaniem sitaksentanu sodu spowodowało 2,4-krotne zwiększenie narażenia na działanie S-warfaryny. W obecności sitaksentanu sodu pacjenci przyjmujący warfarynę osiągają wyniki leczenia przeciwzakrzepowego (docelowy znormalizowany współczynnik międzynarodowy - INR) przy mniejszych dawkach leku przeciwzakrzepowego. Przewiduje się, że podobne nasilenie działania przeciwzakrzepowego nastąpi w przypadku analogów warfaryny, takich jak acenokumarol, fenpropakumon i fluindion. Podczas rozpoczynania terapii antagonistą witaminy K u pacjentów przyjmujących sitaksentanu sodu, zaleca się podawanie na początku najmniejszej możliwej dawki antagonisty witaminy K. U pacjentów przyjmujących taki lek zaleca się, aby w chwili rozpoczynania leczenia sitaksentanem sodu dawka antagonisty witaminy K została zmniejszona. We wszystkich przypadkach należy regularnie monitorować INR. Do chwili osiągnięcia docelowego INR, zwiększanie dawek antagonistów witaminy K powinno odbywać się w niewielkich przyrostach. Jeśli wartość INR nie jest właściwie monitorowana, a zwiększona ekspozycja na antagonistów witaminy K nie zostaje wykryta, u pacjenta może dojść do ciężkiego lub zagrażającego życiu krwotoku.

**Doustne środki antykoncepcyjne** (substrat CYP3A4/5): Jednoczesne podawanie produktów Thelin i Ortho-Novum 1/35 (1 mg noretyndronu/ 0,035 mg etynyloestradiolu) spowodowało zwiększenie narażenia na etynyloestradiol (substrat CYP3A4/5) i noretyndron (CYP3A4/5) odpowiednio o 59% i 47%. Na podstawie badań stężenia hormonu folikulotropowego (FSH), hormonu luteinizującego (LH) i progesteronu w osoczu stwierdzono, że Thelin nie wpływa na działanie przeciwoulacyjne doustnego środka antykoncepcyjnego.

**Syldenafil** (substrat CYP3A4): Pojedyncza dawka syldenafilu 100 mg podana z produktem Thelin powodowała zwiększenie wartości  $C_{max}$  i  $AUC_{\infty}$  syldenafilu, odpowiednio o 18% i 28%. Nie zaobserwowano zmiany  $C_{max}$  i  $AUC$  dla czynnego metabolitu - n-demetylsyldenafilu. Zmiany stężenia syldenafilu w osoczu nie zostały uznane za klinicznie istotne. Interakcja z syldenafilem może mieć poważne następstwa w przypadku, gdy obniżone ciśnienie spadnie poniżej wartości przyjętych za bezpieczne. Wyniki badań sugerują, że podczas jednoczesnego podawania z sitaksentanem sodu nie ma konieczności dostosowania dawki syldenafilu.

**Nifedypina** (substrat CYP3A4/5): Klirens nifedypiny nie ulegała istotnej zmianie klinicznej podczas jednoczesnego podawania z produktem Thelin. Badanie zostało przeprowadzone tylko dla małych dawek nifedypiny. Dlatego w przypadku większych dawek nifedypiny nie można wykluczyć zwiększonego narażenia.

**Omeprazol** (substrat CYP2C19): Jednoczesne podawanie produktu Thelin i omeprazolu zwiększało  $AUC_{0-24}$  omeprazolu o 30%;  $C_{max}$  pozostawało niezmiennione. Zmiana wartości  $AUC$  nie została uznana za klinicznie istotną.

**Digoksylna** (substrat glikoproteiny P): Jednoczesne podawanie produktu Thelin nie spowodowało zmian farmakokinetyki digoksylny, co wskazuje na brak wpływu na glikoproteinę P.

Nie przeprowadzono klinicznego badania interakcji z substratem CYP 2C8. Dlatego nie można wykluczyć interakcji z tym lekiem.

#### 4.6 Cięża i laktacja

##### Ciąża

Nie istnieją dane dotyczące stosowania sitaksentanu sodu przez kobiety w ciąży. Sitaksentanu sodu wykazał działanie teratogenne na szczury (patrz punkt 5.3). Potencjalne skutki u ludzi nie są znane. Produktu Thelin nie należy stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne, tzn. nie istnieją terapie alternatywne.

##### Laktacja

Sitaksentanu sodu został wykryty w osoczu szczurzych oseszków, karmionych mlekiem matek, którym podawano sitaksentanu sodu, co wskazuje na obecność sitaksentanu sodu w mleku. Nie wiadomo, czy sitaksentanu sodu przenika do mleka kobiecego. Podczas przyjmowania produktu Thelin kobiety nie powinny karmić piersią.

##### Kobiety w wieku rozrodczym

Ze względu na możliwość działania teratogenne, terapię nie wolno rozpoczynać u kobiet w wieku rozrodczym, chyba że stosują one skuteczne metody antykoncepcji. Jeśli to konieczne, należy wykonać test ciążowy.

#### 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Wiadomo, że lek powoduje zawroty głowy, co może wpływać na zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych.

#### 4.8 Działania niepożądane

##### Opis ogólny

Bezpieczeństwo stosowania leku Thelin oceniano w badaniach klinicznych z udziałem ponad 1200 pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym, jak również na podstawie analizy danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku po dopuszczeniu go do obrotu. Podczas badań klinicznych kontrolowanych placebo, w których pacjenci z PAH przyjmowali zalecaną dawkę leku, za najczęściej występujące działania niepożądane, przynajmniej prawdopodobnie związane z leczeniem produktem Thelin, uznano ból głowy, który wystąpił u 15% pacjentów oraz obrzęk obwodowy i przekrwienie błony śluzowej nosa – każdy z tych objawów wystąpił u 9% pacjentów.

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Częstości występowania podawane są jako: *bardzo często* ( $\geq 1/10$ ), *często* ( $> 1/100$ ,  $< 1/10$ ), *niezbyt często* ( $> 1/1\ 000$ ,  $\leq 1/100$ ), *rzadko* ( $> 1/10\ 000$ ,  $\leq 1/1\ 000$ ) i *bardzo rzadko* ( $\leq 1/10\ 000$ ).

Działania niepożądane

<b>Klasyfikacja układów i narządów / Działanie niepożądane</b>	<b>Częstość występowania</b>
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	
Zmniejszenie stężenia hemoglobiny (rzadko prowadzące do niedokrwistości), zmniejszenie hematokrytu	Niezbyt często
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	
Ból głowy	Bardzo często
Bezsenna, zawroty głowy	Często
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>	
Krwawienie z dziąseł, epizody nagłego zaczerwienienia twarzy	Często
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	
Obrzęk i przekrwienie błony śluzowej nosa, krwotok z nosa	Często
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	
Nudności, zaparcia, bóle w nadbrzuchu, wymioty, dyspepsja i biegunka	Często
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>	
Zwiększenie aktywności aminotransferaz (zwiększenie stężenia bilirubiny (związane ze zwiększeniem aktywności aminotransferaz)	Często
Objawowe zapalenie wątroby	Rzadko
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	
Wysypka (różne rodzaje i odmiany morfologiczne)	Rzadko
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>	
Kurcze mięśni	Często
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	
Zmęczenie, obrzęki (najczęściej obwodowe)	Często
<i>Badania diagnostyczne</i>	
Zwiększenie INR (w przypadku jednoczesnego stosowania antagonistów witaminy K). Wydłużenie czasu protrombinowego (PT) (w przypadku jednoczesnego stosowania antagonistów witaminy K).	Często

#### Zwiększona aktywność aminotransferaz wątrobowych (patrz punkt 4.4)

Z sitaksentanem sodu związane jest zwiększenie aktywności AspAT i (lub) AlAT. W badaniach klinicznych fazy II i III z udziałem pacjentów z PAH, zwiększenie aktywności AlAT i (lub) AspAT > 3 GGN obserwowano u 5% pacjentów leczonych placebo (N = 155) i u 7% pacjentów leczonych produktem Thelin w dawce 100 mg (N = 887). Zwiększenie wartości AlAT > 5 GGN wystąpiło u 4% (36/887) pacjentów przyjmujących sitaksentanu sodu 100 mg doustnie i u 0,6% pacjentów w grupie placebo (1/155).

Populacja otrzymująca sitaksentan obejmowała też pacjentów (N=53), którzy uprzednio przerwali stosowanie innego antagonisty receptora endotelinowego z powodu zaburzeń czynności wątroby. W tej konkretnej grupie stwierdzono zwiększone ryzyko (19%, N=10/53) zwiększenie aktywności AlAT i (lub) AspAT > 3 x GGN, co wskazywałoby na konieczność zachowania szczególnej ostrożności przy włączaniu sitaksentanu w tej populacji pacjentów.

#### Zmniejszone stężenie hemoglobiny (patrz punkt 4.4)

Ogólne średnie zmniejszenie stężenia hemoglobiny u pacjentów leczonych produktem Thelin wynosiło 0,5 g/dl (zmiana do końca terapii). W badaniach kontrolowanych placebo u 7% pacjentów leczonych produktem Thelin (N = 149) i 3% pacjentów z grupy kontrolnej placebo (N = 155) zaobserwowano znaczne zmniejszenie stężenia hemoglobiny (> 15% w porównaniu z wartościami wyjściowymi, końcowa wartość < dolnej granicy normy). Zmniejszenie stężenia hemoglobiny przynajmniej o 1 g/dl odnotowano u 60% pacjentów leczonych produktem Thelin w porównaniu z 32% pacjentów przyjmujących placebo.

#### Doświadczenie po dopuszczeniu leku do obrotu

Zdarzenia niepożądane zgłaszane po dopuszczeniu leku do obrotu do chwili obecnej były podobne do zdarzeń niepożądanych stwierdzanych w badaniach klinicznych. Zgłaszano przypadki jednoczesnego zwiększenia wartości aminotransferaz (AlAT i (lub) AspAT) > 8 x GGN oraz bilirubiny całkowitej > 2 x GGN w następstwie podawania sitaksentanu sodu. Może to prowadzić do niewydolności wątroby, która może doprowadzić do zgonu, i podkreśla konieczność regularnego monitorowania aktywności aminotransferaz i stężenia bilirubiny.

### **4.9 Przedawkowanie**

Nie ma doświadczenia dotyczącego postępowania po przedawkowaniu produktu Thelin. W przypadku przedawkowania należy zastosować leczenie objawowe i podtrzymujące.

W trakcie badań klinicznych Thelin podawano doustnie zdrowym ochotnikom w dawce 1000 mg na dobę przez 7 dni. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi w przypadku tej dawki był ból głowy, nudności i wymioty.

W otwartym badaniu z udziałem pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, 10 pacjentów przyjmowało dawkę 480 mg dwa razy na dobę (dawka dobową około 10 razy większą niż maksymalna zalecana dawka dobową) przez okres do 2 tygodni. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi u tych pacjentów były bóle głowy (w niektórych przypadkach silne), obrzęk obwodowy i niedokrwistość, przy czym żadnego z tych objawów nie uznano za poważny.

W badaniu otwartym z udziałem pacjentów z PAH odnotowano jeden zgon z powodu niewydolności wątroby po przewlekłym stosowaniu sitaksentanu w dawce 600 mg/dobę, podawanej w dwóch dawkach podzielonych po 300 mg.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki przeciwnadciśnieniowe, kod ATC: C02KX03

### Mechanizm działania

Endotelina-1 (ET-1) to występujący w płucach peptyd naczyniowy o silnym działaniu parakrynnym i autokrynnym, który może również sprzyjać zwłóknieniu, proliferacji komórek, przerostowi i remodelingowi serca oraz wykazuje działanie prozapalne. Zwiększone stężenia ET-1 notuje się w osoczu i mięszu płucnym u pacjentów z nadciśnieniem płucnym (PAH), jak również z innymi zaburzeniami sercowo-naczyniowymi i schorzeniami tkanki łącznej, takimi jak twardzina skóry, ostra i przewlekła niewydolność serca, niedokrwienie mięśnia sercowego, nadciśnienie tętnicze i miażdżycza tętnic, co sugeruje patogenną rolę ET-1 w tych schorzeniach. W PAH i niewydolności serca, w przypadku braku antagonistów receptora endoteliny występuje silna korelacja zwiększonego stężenia ET-1 ze stopniem ciężkości i prognozą dla tych schorzeń. Ponadto, PAH charakteryzuje się również obniżeniem aktywności tlenu azotu.

Na działanie ET-1 wywierają wpływ obecne na komórkach mięśni gładkich receptory endoteliny A (ETA), oraz obecne na komórkach śródbłonna receptory endoteliny B (ETB). Dominujące działania ET-1 związanego z ETA to zwężenie naczyń i remodeling naczyń, podczas gdy związanego z ETB powoduje eliminację ET-1 i rozszerzenie naczyń/działania antyproliferacyjne, spowodowane po części uwolnieniem tlenu azotu i prostacykliny.

Thelin jest silnym ( $K_i$  0,43 nM) i wysoce selektywnym antagonistą ETA (około 5000-krotnie bardziej selektywnym w stosunku do ETA niż do ETB).

### Skuteczność

W celu wykazania skuteczności leku przeprowadzono dwa randomizowane, podwójnie ślepe, wielośrodkowe badania kontrolowane placebo. STRIDE-1, z udziałem 178 pacjentów, w którym dokonano porównania 2 doustnych dawek produktu Thelin (100 mg raz na dobę i 300 mg raz na dobę) z placebo w okresie 12-tygodniowego leczenia. Trwające 18 tygodni badanie STRIDE-2, przeprowadzone z udziałem 246 pacjentów, obejmowało 4 grupy leczenia: raz na dobę placebo, raz na dobę Thelin w dawce 50 mg, raz na dobę Thelin w dawce 100 mg oraz dwa razy na dobę bosentan w badaniu otwartym (zasłепienie oceniającego badacza, podawanie zgodne z zatwierdzoną ulotką dołączoną do opakowania).

W badaniu STRIDE-4 brało udział 98 pacjentów randomizowanych do grupy otrzymującej sitaksentan sodu w dawce 50 mg, 100 mg i placebo, jeden raz na dobę przez 18 tygodni. Punkty końcowe skuteczności obejmowały zdolność do submaksymalnego wysiłku fizycznego, klasę czynnościową wg WHO oraz czas do wystąpienia pogorszenia stanu klinicznego we wszystkich badaniach i parametry hemodynamiczne w STRIDE-1.

Uczestnikami badania byli pacjenci z rozpoznaniem PAH o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego (klasa czynnościowa II-IV wg NYHA/WHO), będącego wynikiem idiopatycznego nadciśnienia płucnego (określanego również jako pierwotne nadciśnienie tętnicze płucne, IPAH), schorzenia tkanki łącznej lub wrodzonej wady serca.

W badaniach tych badany lek dodawano do aktualnej terapii pacjentów, która obejmowała przyjmowanie skojarzenia digoksyny, leków przeciwzkrzepowych, leków moczopędnych, tlenu i leków rozszerzających naczynia (np. leki blokujące kanał wapniowy, inhibitory ACE). Pacjenci z uprzednio istniejącym schorzeniem wątroby i pacjenci poddani niekonwencjonalnej terapii PAH (np. iloprost) byli wykluczeni z badania.

*Zdolność do submaksymalnego wysiłku fizycznego:* Oceniano ją poprzez pomiar odległości przebytej w ciągu 6 minut (test 6-minutowego marszu) po 12 tygodniach w badaniu STRIDE-1 i 18 tygodniach w STRIDE-2 i STRIDE-4. W badaniach STRIDE-1 i STRIDE-2 leczenie produktem Thelin spowodowała znaczne zwiększenie wydolności wysiłkowej. Skorygowane względem placebo wydłużenie dystansu marszu w całej grupie pacjentów w odniesieniu do wartości wyjściowych wynosiło odpowiednio 35 metrów ( $p = 0,006$ ; ANCOVA) i 31 metrów ( $p < 0,05$ ; ANCOVA). W badaniu STRIDE-4 dla całej grupy pacjentów obserwowano nieistotną statystycznie, skorygowaną względem placebo, średnią poprawę o wartości 24,3 metry ( $p=0,2078$ ). Wśród pacjentów z PAH

związanym ze schorzeniem tkanki łącznej (CTD) w badaniach STRIDE-1 i STRIDE-2 zaobserwowano istotną statystycznie różnicę w porównaniu z placebo (37,73 metrów,  $p < 0.05$ ).

*Parametry hemodynamiczne:* Oceniono w badaniu STRIDE-1 u pacjentów z II i III klasą czynnościową. W porównaniu z grupą placebo, po 12 tygodniach leczenia Thelin spowodował statystycznie istotną poprawę płucnego oporu naczyniowego (ang. pulmonary vascular resistance, PVR) i wskaźnika sercowego (ang. cardiac index, CI) (patrz poniżej).

**Porównanie wpływu leczenia na zmianę wartości PVR i CI w tygodniu 12. w odniesieniu do wartości początkowych, z zastosowaniem klasy czynnościowej – STRIDE-1: Sitaksentan 100 mg versus placebo**

Klasa czynnościowa	Średnia różnica z placebo (95% PU)	Wartość p
Naczyniowy opór płucny PVR (dyn*sek/cm <sup>5</sup> )		
II	-124 (-222,7; -17,8)	0,032
III	-241,2 (-364,6; -136,4)	<0,001
Wskaźnik sercowy 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

Po 12 tygodniach leczenia uległ poprawie systemowy opór naczyniowy (-276 dyn\*sek/cm<sup>5</sup> (16%)). Zmniejszenie średniego ciśnienia w tętnicy płucnej o 3 mmHg (6%) było statystycznie nieistotne.

Wpływ produktu Thelin na dalszy przebieg choroby nie jest znany.

*Klasa czynnościowa:* W grupie leczonej sitaksentanem sodu w dawce 100 mg obserwowano zmniejszenie objawów PAH. We wszystkich badaniach (STRIDE-1, STRIDE-2 i STRIDE-4) obserwowano poprawę klasy czynnościowej.

*Przeżywalność długoterminowa:* Nie przeprowadzono randomizowanych badań w celu wykazania korzystnego wpływu leczenia sitaksentanem sodu na długość okresu przeżycia. Jednakże pacjenci, którzy ukończyli badanie STRIDE-2 kwalifikowali się do udziału w otwartych badaniach (STRIDE-2X i STRIDE-3). Ogółem 145 pacjentów było leczonych sitaksentanem sodu w dawce 100 mg, a ich przeżycie długoterminowe było oceniane minimum przez 3 lata. W tej całej populacji wynik szacunkowej analizy przeżycia po 1 roku, 2 i 3 latach terapii sitaksentanem sodu, przeprowadzonej metodą Kaplana-Meiera, wyniósł odpowiednio 96%, 85% i 78%. Podobne wyniki oszacowania u pacjentów leczonych produktem Thelin osiągnięto w podgrupie pacjentów z nadciśnieniem płucnym, będącym wynikiem schorzenia tkanki łącznej (odpowiednio 98%, 78%, 67%). Na wyniki oszacowania mogło wpłynąć zapoczątkowanie nowej lub dodatkowej terapii nadciśnienia płucnego, co miało miejsce w przypadku 24% pacjentów w ciągu jednego roku.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Wchłanianie

Po podaniu doustnym sitaksentan sodu wchłania się szybko. Maksymalne stężenie w osoczu u pacjentów z nadciśnieniem płucnym występuje zwykle w czasie 1-4 godzin od podania. Średnia całkowita biodostępność produktu Thelin wynosi od 70% do 100%. Stosowanie leku podczas posiłku o wysokiej zawartości tłuszczu powodowało zmniejszenie szybkości wchłaniania ( $C_{max}$ ) produktu Thelin o 43% i opóźnienie  $T_{max}$  (2-krotnie) w porównaniu z przyjęciem leku na czczo, jednakże stopień wchłaniania nie ulegał zmianie.

### Dystrybucja

Sitaksentan sodu jest w ponad 99% związany z białkami osocza, głównie albuminami. W klinicznie istotnym zakresie stopień związania nie zależy od stężenia. Sitaksentan sodu nie przenika do erytrocytów i wydaje się, że nie przenika przez barierę krew-mózg.

### Metabolizm i wydalanie

Po doustnym podaniu leku zdrowym ochotnikom sitaksentan sodu jest szybko metabolizowany. W standardowym teście *in vitro* podstawowe produkty metaboliczne są przynajmniej 10-krotnie słabsze jako antagoniści ET<sub>A</sub>, niż sitaksentan sodu. *In vitro* sitaksentan sodu jest metabolizowany przez CYP2C9 i CYP3A4/5.

Badania *in vitro* prowadzone z zastosowaniem mikrosomów wątroby ludzkiej lub pierwotnych hepatocytów wykazują, że sitaksentan sodu hamuje CYP2C9 oraz, w mniejszym stopniu, CYP 2C8, CYP2C19 i CYP3A4/5.

Okolo 50%-60% dawki doustnej wydalane jest z moczem, a reszta wydalana jest z kałem. Mniej niż 1% dawki wydalane jest w postaci niezmienionego, czynnego składnika. Okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji ( $t_{1/2}$ ) wynosi 10 godzin. U ochotników stan stacjonarny zostaje osiągnięty w okresie około 6 dni.

Po wielokrotnym podaniu zalecanych dawek 100 mg raz na dobę nie zaobserwowano nieoczekiwanej kumulacji leku w osoczu. Jednak w przypadku dawek 300 mg lub większych w wyniku farmakokinetyki nieliniowej pojawia się nieproporcjonalnie większe stężenie sitaksentanu sodu w osoczu.

### Szczególne populacje

Na podstawie wyników analizy farmakokinetyki populacyjnej i zestawienia danych farmakokinetycznych pochodzących z szeregu badań stwierdzono, że płeć, rasa i wiek nie mają klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę sitaksentanu sodu.

### Zaburzenia czynności wątroby

Wpływ zaburzonej czynności wątroby na farmakokinetykę sitaksentanu sodu nie został zbadany. Patrz punkt 4.3.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

W badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym, przeprowadzonych na myszach, szczurach i psach zaobserwowano związane z dawką zmiany w wątrobie (masa, przerost środkowej części zrazika, sporadycznie martwica), indukcję enzymów metabolizujących w wątrobie leki oraz nieznacznie zmniejszone parametry masy krążących krwinek czerwonych. W przypadku dużych dawek odnotowano również, głównie u szczurów, wydłużenie czasu protrombinowego (PT) i czasu kaolinowo-kefalinowego (APTT), oraz koagulopatię (krwawienie) u szczurów i psów, lecz nie u myszy. Znaczenie tych wyników w odniesieniu do ludzi nie jest znane.

Martwica kanalików jąder obserwowana była u szczurów, ale nie u myszy i psów. W badaniu trwającym 26 tygodni obserwowano umiarkowaną do znaczącej martwicę rozlaną kanalików nasiennych - o bardzo rzadkiej częstotliwości występowania, podczas gdy w badaniu trwającym 99 tygodni zaobserwowano nieznaczne zwiększenie częstotliwości występowania zależnej od dawki minimalnej do umiarkowanej martwicy ogniskowej, po zastosowaniu dawek powodujących 29 do 94 razy większe narażenie niż narażenie u ludzi.

Toksyczny wpływ na rozrodczość badany był tylko u szczurów. Thelin nie miał wpływu na płodność ani osobników płci żeńskiej, ani męskiej. U szczurów Thelin wykazał działanie teratogenne w najmniejszych badanych dawkach, odpowiadających ponad 30-krotnie większej ekspozycji u szczurów w porównaniu z ekspozycją u ludzi. Odnotowano zależne od dawki leku deformacje głowy, jamy ustnej, twarzoczaszki i dużych naczyń krwionośnych. Nie określono wartości NOAEL.

Podawanie produktu Thelin samicom szczura w okresie późnej ciąży i laktacji spowodowało przy najniższej badanej ekspozycji (17- 45 razy większej od ekspozycji u ludzi) skrócenie okresu przeżywalności noworodków szczurzych oraz aplazję kanalików jąder i opóźnione otwarcie pochwy. W przypadku większych dawek podawanych matce odnotowano zaburzenia w rozwoju wątroby,

opóźnienie w narządzie słuchowym, opóźnienie w oddzieleniu napletka oraz zmniejszenie liczby wszczepionych embrionów.

Testy *in vitro* i *in vivo* w zakresie toksykologii genetycznej nie dostarczyły żadnych dowodów na klinicznie istotną genotoksyczność.

Wyniki badań, w których Thelin podawano szczurom przez 97-99 tygodni, lub myszom transgenicznym p53<sup>(+/-)</sup> przez 6 miesięcy, nie wykazały działania rakotwórczego tego leku.

## **6 DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Rdzeń tabletki:

Celuloza mikrokrystaliczna (E460)  
Laktoza jednowodna  
Hypromeloza (E464)  
Karboksymetyloskrobia sodowa  
Magnezu stearynian (E470b)  
Disodu fosforan, bezwodny (E339)  
Askorbylu palmitynian (E304)  
Disodu edetynian  
Sodu fosforan (jednozasadowy) (E339)

#### Otoczka

Kwas stearynowy (E570b)  
Hypromeloza (E464)  
Celuloza mikrokrystaliczna (E460)  
Tytanu dwutlenek (E171)  
Żelaza tlenek żółty odwodniony (E172)  
Żelaza tlenek czerwony odwodniony (E172)  
Talk (E553b)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy

### **6.3 Okres ważności**

24 miesiące

### **6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu**

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry aluminiowe z papierową podkładką PVC/ACLAR zawierające 14 tabletek.

Pudełko tekturowe zawiera 14, 28, 56 lub 84 tabletki.

Butelki z polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE) zawierające 28 tabletek.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Brak szczególnych wymagań.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pfizer Limited  
Sandwich  
Kent CT13 9NJ  
Wielka Brytania

**8. NUMERY POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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 WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

10 Sierpnia 2006

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych: <http://www.ema.europa.eu/>. Można tam również znaleźć linki do stron internetowych o rzadkich chorobach i sposobach leczenia.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

## **ANEKS II**

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

## **A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**

### Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

Pfizer Service Company  
Hoge Wei 10  
B-1930  
Zaventem  
Belgia

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

## **B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

### **• KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na podstawie zastrzeżonej recepty (Patrz Aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

### **• WARUNKI LUB OGRANICZENIA W ODNIESIENIU DO BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO UŻYWANIA PRODUKTÓW LECZNICZYCH**

Podmiot odpowiedzialny jest zobowiązany wdrożyć program monitorowania w celu gromadzenia informacji dotyczących: danych demograficznych pacjentów otrzymujących produkt Thelin, działań niepożądanych oraz przyczyn odstawienia produktu Thelin. Szczegóły programu monitorowania należy uzgodnić z właściwymi władzami krajowymi w każdym państwie członkowskim i wdrożyć program przed wprowadzeniem produktu do obrotu.

Podmiot odpowiedzialny ma obowiązek uzgodnić szczegóły kontrolowanego systemu dystrybucji z właściwymi władzami krajowymi oraz wdrożyć taki program na szczeblu krajowym w celu zapewnienia, aby wszyscy lekarze zamierzający przepisywać pacjentom produkt Thelin otrzymali przed rozpoczęciem przepisywania tego leku pakiet informacyjny dla lekarza zawierający następujące informacje:

- informacje o produkcji,
- informacje dla lekarzy dotyczące produktu Thelin,
- kartę informacyjną pacjenta,
- kartę informacyjną partnera pacjenta.

Informacje dla lekarzy dotyczące produktu Thelin powinny zawierać następujące kluczowe stwierdzenia:

- Thelin ma działanie teratogenne.
  - Stosowanie skutecznej metody antykoncepcji u kobiet w wieku rozrodczym.
  - Możliwa interakcja z doustnymi środkami antykoncepcyjnymi i zwiększone ryzyko występowania zakrzepów z zatorami.
  - Konieczność poinformowania pacjentek o teratogenności leku, stosowaniu antykoncepcji, jeśli to konieczne o potrzebie przeprowadzenia testu ciążowego oraz o sposobie postępowania w przypadku zajścia w ciążę.
  - Skierowanie pacjentek, które zajądą w ciążę, do lekarza specjalizującego się lub posiadającego doświadczenie w zakresie teratologii i jej rozpoznawania, w celu przeprowadzenia oceny i uzyskania porady.
- Thelin ma działanie hepatotoksyczne.
  - Konieczność przeprowadzenia testów czynności wątroby przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia.

- Przeciwwskazanie u pacjentów z wcześniej istniejącym zaburzeniem czynności wątroby (klasa A-C w klasyfikacji Child-Pugh).
- Przeciwwskazanie u pacjentów ze zwiększonym stężeniem bilirubiny bezpośredniej > 2 GGN przed rozpoczęciem leczenia.
- Konieczność ścisłego monitorowania, gdy aktywność enzymów wątrobowych > 3-krotności GGN:
  - >3 i ≤5 × GGN: Wynik potwierdzić, wykonując kolejne badanie czynnościowe wątroby; w przypadku potwierdzenia, należy indywidualnie podjąć decyzję o przerwaniu lub kontynuowaniu leczenia produktem Thelin. Kontynuować monitorowanie aktywności aminotransferaz przynajmniej co 2 tygodnie. W przypadku powrotu aktywności aminotransferaz do wartości sprzed leczenia rozważyć wznowienie początkowego schematu leczenia.
  - >5 i ≤8 × GGN: Wynik potwierdzić oznaczając wartość innego parametru czynnościowego wątroby; w przypadku potwierdzenia leczenie przerwać i monitorować aktywność aminotransferaz przynajmniej co 2 tygodnie do czasu powrotu do normy wyników. W przypadku powrotu aktywności aminotransferaz do wartości sprzed leczenia można rozważyć ponowne włączenie leku Thelin.
  - >8 × GGN: Leczenie należy bezwzględnie przerwać – nie należy brać pod uwagę ponownego włączenia leku Thelin.
- Leczenie produktem Thelin często wywołuje zmniejszenie stężenia hemoglobiny i pokrewnych parametrów krwinek czerwonych.
  - Konieczność wykonania pełnej morfologii krwi przed zastosowaniem leku i monitorowanie w odpowiednich, uzasadnionych klinicznie odstępach czasu.
- Wpływ produktu Thelin na krwawienie.
  - Interakcja z warfaryną i antagonistami witaminy K prowadząca do zwiększenia wartości wskaźnika INR.
  - Konieczność zmniejszenia ustalonej dawki antagonisty witaminy K po rozpoczęciu leczenia sitaksentanem.
  - Rozpocząć leczenie antagonistami witaminy K w zmniejszonej dawce, jeśli pacjent otrzymuje już sitaksentan sodu.
  - Konieczność regularnego monitorowania wskaźnika INR.
  - Pamiętać o ryzyku krwawienia i przeprowadzić odpowiednie badania.
  - Zwiększone ryzyko krwawienia z nosa i dziąseł.
- Interakcja z cyklosporyną A, która może prowadzić do większego stężenia produktu Thelin we krwi, a tym samym zwiększonego ryzyka wystąpienia reakcji niepożądanych.
- Baza danych bezpieczeństwa stosowania produktu Thelin jest ograniczona i z tego względu zaleca się, aby lekarze włączyli pacjentów do programu monitorowania w celu poszerzenia wiedzy na temat częstości występowania istotnych działań niepożądanych leku (ADR). Program monitorowania powinien stanowić dla lekarzy bodziec do bezzwłocznego zgłaszania poważnych działań niepożądanych leku i pewnych wybranych działań niepożądanych wyszczególnionych poniżej oraz innych niż poważne działań niepożądanych w 3-miesięcznych odstępach.

Zbierane informacje powinny zawierać:

- dane pacjenta z zachowaniem anonimowości – wiek, płeć i etiologię nadciśnienia płucnego,
- jednocześnie przyjmowane leki,
- przyczynę odstawienia leku,
- działania niepożądane leku,
- wszystkie poważne działania niepożądane leku,
- zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych do poziomu > 3-krotności GGN,
- zwiększenie stężenia bilirubiny bezpośredniej > 2-krotności GGN,

- niedokrwistość,
- krwotok,
- ciąża i jej wynik,
- obrzęk płuc (związana z zakrzepowo-zarostową chorobą naczyń żylnych),
- podejrzenia interakcji,
- działania niepożądane leku nieoczekiwane na podstawie charakterystyki produktu leczniczego.

Karta informacji pacjenta powinna zawierać następujące stwierdzenia:

- Thelin ma działanie teratogenne.
- Konieczność zapewnienia, aby kobiety w wieku rozrodczym stosowały skuteczną metodę antykoncepcji oraz informowały lekarzy o możliwości ciąży przed otrzymaniem nowej recepty.
- Konieczność bezzwłocznego skontaktowania się pacjentki z lekarzem prowadzącym w przypadku podejrzenia zajścia w ciążę.
- Thelin ma działanie hepatotoksyczne i pacjenci muszą regularnie zgłaszać się na badania krwi.
- Konieczność poinformowania lekarza o wszelkich działaniach niepożądanych.
- Konieczność informowania lekarza o przyjmowaniu leku Thelin.

Karta informacji partnera pacjenta powinna zawierać następujące stwierdzenia:

- Thelin ma działanie teratogenne i kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji.

## INNE WARUNKI

### System monitorowania bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych

Podmiot odpowiedzialny musi zapewnić, że system monitorowania bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych, opisany w wersji 2.0, przedstawionej w Module 1.8.1 wniosku o dopuszczenie do obrotu, został wdrożony i funkcjonuje przed wprowadzeniem i po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

### Plan Zarządzania Ryzykiem

Podmiot odpowiedzialny zobowiązuje się do przeprowadzenia badań i dodatkowych działań związanych z monitorowaniem bezpieczeństwa stosowania, opisanych szczegółowo w Planie Monitorowania Bezpieczeństwa Stosowania Produktu Leczniczego, zgodnie z wersją 5 Planu Zarządzania Ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP), przedstawioną w Module 1.8.2 Wniosku o dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego i we wszelkich kolejnych aktualizacjach RMP uzgodnionych przez Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP).

Zgodnie z wytycznymi CHMP w sprawie systemów zarządzania ryzykiem dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi, zaktualizowany RMP należy złożyć razem z kolejnym okresowym raportem o bezpieczeństwie stosowania produktu leczniczego (ang. Periodic Safety Update Report, PSUR).

Ponadto zaktualizowany RMP należy przedłożyć:

- Po otrzymaniu nowych informacji, które mogą mieć wpływ na obecną Specyfikację Bezpieczeństwa, Plan monitorowania bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych lub działań mających na celu minimalizację ryzyka.
- W ciągu 60 dni od osiągnięcia ważnego etapu (dotyczącego monitorowania bezpieczeństwa stosowania lub minimalizacji ryzyka).
- Na żądanie Europejskiej Agencji Leków (EMA).

**ANEKS III**

**OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

**A. OZNAKOWANIE OPAKOWAN**

**INFORMACJE ZAMIESZCZONE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ  
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**PUDEŁKO Z BLISTRAMI**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Thelin 100 mg tabletki powlekane  
Sitaksentan sodu

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletki zawiera 100 mg sitaksentanu sodu.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera laktozę jednowodną.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

14 tabletek powlekanych w blistrach  
28 tabletek powlekanych w blistrach  
56 tabletek powlekanych w blistrach  
84 tabletki powlekane w blistrach

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Do stosowania doustnego.  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO  
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności: {MM/RRRR}

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Pfizer Limited  
Sandwich  
Kent CT13 9NJ  
Wielka Brytania

**12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/06/353/001 (14 tabletek powlekanych w blistrach)  
EU/1/06/353/002 (28 tabletek powlekanych w blistrach)  
EU/1/06/353/003 (56 tabletek powlekanych w blistrach)  
EU/1/06/353/004 (84 tabletki powlekane w blistrach)

**13. NUMER SERII**

Nr serii: {numer}

**14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Lek wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM**

Sitaksentan  
Do oznakowania brajlem w trakcie produkcji.

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**  
**Blistry aluminiowe z papierową podkładką PVC/ACLAR**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Thelin 100 mg tabletki powlekane  
Sitaksentan sodu

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Pfizer Limited

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP: {MM/RRRR}

**4. NUMER SERII**

Nr serii: {numer}

**5. INNE**

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

**INFORMACJE ZAMIESZCZONE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ  
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**Etykieta na butelce (fix-a form)**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Thelin 100 mg tabletki powlekane  
Sitaksentan sodu

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletkę zawiera 100 mg sitaksentanu sodu.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera laktozę jednowodną.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

28 tabletek powlekanych

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Do stosowania doustnego.  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO  
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności: {MM/RRRR}

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO  
PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI  
WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Pfizer Limited  
Sandwich  
Kent CT13 9NJ  
Wielka Brytania

**12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/06/353/005

**13. NUMER SERII**

Nr serii:

**14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Lek wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM**

Sitaksentan

Do oznakowania brajlem w trakcie produkcji.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

**B. ULOTKA DLA PACJENTA**

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

## ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJE DLA UŻYTKOWNIKA

### **Thelin 100 mg tabletki powlekane** Sitaksentan sodu

#### **Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Lek ten został przepisany ściśle określonej osobie i nie należy go przekazywać innym, gdyż może im zaszkodzić, nawet jeśli objawy ich choroby są takie same.
- Jeżeli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

#### **Spis treści ulotki:**

1. Co to jest Thelin i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Thelin
3. Jak zażywać Thelin
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Thelin
6. Inne informacje

### **1. CO TO JEST THELIN I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE**

Thelin stosowany jest w celu obniżenia ciśnienia krwi w naczyniach, gdy wskutek tętniczego nadciśnienia płucnego (PAH) nastąpi jego wzrost. Nadciśnienie płucne to termin określający stan, w którym serce ma trudności z pompowaniem krwi do płuc. Thelin powoduje obniżenie ciśnienia krwi poprzez rozszerzenie naczyń tak, aby serce mogło efektywniej pompować krew. Umożliwia to pacjentowi prowadzenie aktywniejszego trybu życia.

### **2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZAŻYCIEM LEKU THELIN**

#### **Kiedy nie stosować leku Thelin:**

- jeśli u pacjenta stwierdzono **uczulenie** (nadwrażliwość) na sitaksentan sodu lub którykolwiek z pozostałych składników leku;
- jeśli u pacjenta występowało lub występuje **ciężkie schorzenie wątroby**;
- jeśli pacjent ma **zwiększoną aktywność niektórych enzymów wątrobowych** (stwierdzony na podstawie badania krwi);
- jeśli pacjent przyjmuje **cyklosporynę A** (stosowaną w leczeniu łuszczycy i reumatoidalnego zapalenia stawów i do zapobiegania odrzucaniu przeszczepów wątroby lub nerek);
- jeśli pacjentka **karmi piersią** (patrz punkt „Ciąża i karmienie piersią” poniżej);
- u **dzieci lub młodzieży w wieku poniżej 18 lat.**

#### **Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując Thelin:**

- jeśli pacjentka może **zajść w ciążę** lub jest w ciąży (patrz punkt „Ciąża i karmienie piersią” poniżej);
- jeśli u pacjenta **pojawią się dolegliwości ze strony wątroby** lub objawy, które mogą mieć związek z wątrobą (patrz niżej „Badanie w celu stwierdzenia, czy występują zaburzenia czynności wątroby”);
- jeśli pacjent **przyjmuje lub zaczyna przyjmować leki przeciwzakrzepowe** (np. warfarynę, acenokumarol, fenpropukumon lub fluidion) w celu zapobieżenia powstawaniu skrzepów krwi. Może być konieczne dostosowanie dawek tych leków przez lekarza.
- jeśli pacjent **przyjmuje lek z grupy statyn** (np. prawastatynę lub symwastatynę).
- jeśli pacjent **przyjmuje duże dawki nifedypiny.**

**Jeżeli jakiegokolwiek wyżej wymienione zastrzeżenia dotyczą danego pacjenta, przed rozpoczęciem zażywania leku Thelin należy poinformować o tym lekarza.**

Przed przyjęciem pierwszej dawki leku Thelin dwukrotnie wykonane zostanie badanie krwi. Badania krwi będą następnie wykonywane w określonych przedziałach czasowych w trakcie leczenia.

#### **Badanie w celu stwierdzenia, czy występują zaburzenia czynności wątroby**

Thelin może wywierać działanie na wątrobę. Przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia sitaksentanem sodu lekarz będzie wykonywał badanie krwi, aby sprawdzić, czy czynność wątroby jest prawidłowa. Ważne jest, aby w okresie leczenia badania te wykonywać co miesiąc, nawet jeśli nie występują żadne objawy.

Jeżeli wystąpią jakiegokolwiek z niżej wymienionych objawów:

- nudności (mdłości)
- wymioty
- utrata apetytu
- gorączka
- nietypowe zmęczenie
- ból żołądka (ból w jamie brzusznej)
- żółknięcie skóry i oczu (żółtaczką)

**Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.** Mogą to być objawy nieprawidłowej czynności wątroby.

#### **Badanie w celu stwierdzenia, czy występuje niedokrwistość**

To badanie krwi będzie wykonane przed rozpoczęciem leczenia, a następnie po miesiącu i trzech miesiącach od chwili rozpoczęcia zażywania tabletek leku Thelin. Później badania będą przeprowadzane co trzy miesiące w celu sprawdzenia, czy nie występuje niedokrwistość (zmniejszona liczba czerwonych ciałek krwi).

Dla bezpieczeństwa pacjenta jest bardzo ważne, aby regularnie wykonywać badania krwi.

#### **Zażywanie leku Thelin z innymi lekami**

Należy poinformować lekarza lub farmaceutę o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty, preparatach ziołowych i witaminach.

Leki te mogą zaburzać działanie leku Thelin.

Nie należy przyjmować leku Thelin, jeżeli przyjmuje się cyklosporynę A.

Thelin należy przyjmować ostrożnie, jeżeli przyjmuje się lub ma się rozpocząć przyjmowanie antagonistów witaminy K (np. warfaryny, acenokumarolu, fenprokumonu lub fluindionu).

#### **Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn**

W przypadku zawrotów głowy nie należy prowadzić pojazdów i używać żadnych narzędzi lub maszyn.

#### **Ciąża i karmienie piersią**

Jeżeli pacjentka może zająć w ciążę, w trakcie przyjmowania leku Thelin musi ona stosować skuteczne środki antykoncepcyjne. Lekarz może doradzić odpowiednią metodę antykoncepcji. Podczas przyjmowania leku Thelin lekarz może zalecić comiesięczne wykonywanie testów ciążowych.

Jeżeli u pacjentki nie wystąpi menstruacja lub będzie podejrzewała, że może być w ciąży, powinna natychmiast skontaktować się z lekarzem. Lekarz może podjąć decyzję o przerwaniu przyjmowania leku Thelin. **Jeżeli pacjentka jest w ciąży lub planuje zająć w niedalekiej przyszłości w ciążę, powinna od razu poinformować o tym lekarza.**

Ze względu na brak danych dotyczących przenikania leku do mleka matki, podczas przyjmowania tego leku **nie należy karmić piersią**.

### **Ważne informacje o niektórych składnikach leku Thelin**

Tabletki leku Thelin zawierają laktozę jednowodną. Jeżeli u pacjenta stwierdzono nietolerancję niektórych cukrów, przed rozpoczęciem przyjmowania leku Thelin powinien skontaktować się z lekarzem.

## **3. JAK ZAŻYWAĆ THELIN**

### **Zazwyczaj stosowana dawka leku wynosi 100 mg raz na dobę.**

Thelin należy zażywać zgodnie z zaleceniami lekarza. W przypadku wątpliwości należy ponownie skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

- Aby pamiętać o przyjmowaniu tabletki **najlepiej zażywać ją każdego dnia o tej samej porze**. Należy połknąć całą tabletkę popijając wodą. Lek może być przyjmowany z posiłkiem lub bez posiłku.

**Nie należy przyjmować więcej niż jednej tabletki każdego dnia.** Działanie leku Thelin może być zauważalne dopiero po jednym lub dwóch miesiącach jego zażywania.

### **Zażycie większej niż zalecana dawki leku Thelin**

W przypadku zażycia większej liczby tabletek leku Thelin, niż zostało to zalecone przez lekarza (lub gdy inna osoba zażyła przepisane danemu pacjentowi tabletki leku Thelin), należy natychmiast skontaktować się z lekarzem. Jeżeli pacjent nie może skontaktować się z lekarzem, powinien udać się do najbliższego szpitala, zabierając ze sobą opakowanie leku.

### **Pominięcie zażycia leku Thelin**

W przypadku pominięcia dawki należy ją jak najszybciej przyjąć; **nie należy jednak przyjmować dwóch tabletek jednego dnia.**

### **Przerwanie stosowania leku Thelin**

Przed przerwaniem leczenia należy skonsultować się z lekarzem.

W razie wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

## **4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE**

Jak każdy lek, Thelin może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

**Bardzo częste działania niepożądane** (prawdopodobieństwo wystąpienia u więcej niż 1 pacjenta na 10 pacjentów):

- ból głowy

**Częste działania niepożądane** (prawdopodobieństwo wystąpienia u więcej niż 1 pacjenta na 100 pacjentów):

- opuchlizna ramion i nóg
- bezsenność
- uczucie zatkanego nosa i krwawienie z nosa
- krwawienie z dziąseł
- nudności lub wymioty, trudności w oddawaniu stolca, ból brzucha, niestrawność i biegunka
- zaczerwienienie twarzy
- kurcze mięśni
- zawroty głowy

- uczucie zmęczenia
- wydłużenie czasu krzepnięcia krwi
- zażółcenie skóry i oczu (żółtaczką) oraz uporczywe nudności i (lub) wymioty mogą wskazywać na zaburzenia czynności wątroby

**Rzadkie działania niepożądane** (prawdopodobieństwo wystąpienia u mniej niż 1 pacjenta na 1000 pacjentów):

- uszkodzenie wątroby
- wysypka
- niedokrwistość (zmniejszenie liczby krwinek czerwonych)

Dalsze informacje dotyczące dolegliwości ze strony wątroby, patrz punkt 2 „Badanie w celu stwierdzenia, czy występują zaburzenia czynności wątroby”.

Jeżeli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w tej ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

## 5. JAK PRZECHOWYWAĆ THELIN

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Leku Thelin nie należy stosować po upływie terminu ważności (EXP) zamieszczonego na opakowaniu blistrowym, butelce lub pudełku. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, co zrobić z lekami, które nie są już potrzebne. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## 6. INNE INFORMACJE

### Co zawiera Thelin

- **Substancją czynną** jest sitaksentan sodu.

Inne składniki leku to:

- **Rdzeń tabletki** zawiera celulozę mikrokrystaliczną (E460), laktozę jednowodną, hypromelozę (E464), karboksymetyloskrobię sodową, magnezu stearynian (E470b), disodu fosforan bezwodny (E339), askorbylu palmitynian (E304), disodu edetynian i sodu fosforan jednozasadowy (E339).
- **Otoczka** zawiera kwas stearynowy (E570b), hypromelozę (E464), celulozę mikrokrystaliczną (E460), tytanu dwutlenek (E171), żelaza tlenek żółty odwodniony (E172), żelaza tlenek czerwony odwodniony (E172) i talk (E553b).

### Jak wygląda Thelin i co zawiera opakowanie

Thelin 100 mg tabletki powlekane to żółto-pomarańczowe tabletki w kształcie kapsulek, oznaczonych na jednej stronie znakiem T-100.

Thelin jest dostępny w opakowaniach blistrowych zawierających 14, 28, 56 i 84 tabletki oraz w butelkach zawierających 28 tabletek.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

### Podmiot odpowiedzialny:

Pfizer Limited  
Sandwich  
Kent CT13 9NJ  
Wielka Brytania

### Wytwórca:

Pfizer Service Company  
Hoge Wei 10  
B-1930  
Zaventem  
Belgia

W celu uzyskania szczegółowych informacji należy zwrócić się do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

### België /Belgique / Belgien

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

### Luxembourg/Luxemburg

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

### България

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

### Magyarország

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

### Česká republika

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

### Malta

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

### Danmark

Pfizer ApS  
Tlf: +45 44 20 11 00

### Nederland

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

### Deutschland

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

### Norge

Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

### Eesti

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

### Österreich

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

### Ελλάδα

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

### Polska

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

### España

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

### Portugal

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

### France

Pfizer  
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

### România

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

**Ireland**

Pfizer Healthcare Ireland

Tel: 1800 633 363 (toll free)  
+44 (0)1304 616161

**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

**Lietuva**

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  
Tel. +3705 2514000

**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

Data zatwierdzenia ulotki

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMA): <http://www.ema.europa.eu/>. Można tam również znaleźć linki do stron internetowych o rzadkich chorobach i sposobach leczenia.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu