

**DODATEK I**  
**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

## 1. IME ZDRAVILA

Thelin 100 mg filmsko obložene tablete

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 100 mg natrijevega sitaksentanata.

### Pomožne snovi:

Vsebuje tudi 166,3 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Rumene do oranžne filmsko obložene tablete v obliki kapsule z vrezanim napisom T-100 na eni strani.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje bolnikov s pljučno arterijsko hipertenzijo (PAH), ki so uvrščeni v funkcionalni razred III po WHO, za izboljšanje vadbene zmogljivosti. Učinkovitost je bila pokazana za primarno pljučno hipertenzijo in pljučno hipertenzijo, povezano z boleznimi vezivnega tkiva.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje lahko uvede in spremlja le zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem PAH.

Thelin se jemlje peroralno v odmerku 100 mg enkrat na dan. Lahko se jemlje s hrano ali brez. Ura jemanja ni pomembna.

V primeru kliničnega poslabšanja kljub zdravljenju z zdravilom Thelin najmanj 12 tednov, morate preučiti možnosti alternativnih načinov zdravljenja. Vendar je bil pri številnih bolnikih, ki se niso odzvali na zdravljenje z zdravilom Thelin do 12. tedna, odziv do 24. tedna ugoden. Zato lahko upoštevate možnost zdravljenja še dodatnih 12 tednov.

Višji odmerki niso povečali koristnih učinkov v primerjavi s povečanim tveganjem neželenih učinkov, zlasti okvar jeter (glejte poglavje 4.4).

### Prekinitev zdravljenja

Izkušenj z nenadno prekinitvijo zdravljenja z natrijevim sitaksentanatom je malo. Ni opaženih dokazov o akutnem poslabšanju na prvotno stanje bolezni.

### Bolniki z jetrno okvaro:

Raziskave na bolnikih z obstoječo jetrno okvaro niso bile opravljene. Zdravilo Thelin je kontraindicirano za zdravljenje bolnikov, ki imajo pred začetkom zdravljenja zvišane vrednosti jetrnih aminotransferaz ( $> 3 \times$  zgornja meja normalne vrednosti (ZMN)) ali, ki imajo pred začetkom zdravljenja zvišano vrednost direktnega bilirubina  $> 2 \times$  ZMN (glejte poglavje 4.3).

### Bolniki z ledvično okvaro:

Pri bolnikih z ledvično okvaro ni potrebno prilagoditi odmerka.

#### Otroci in mladostniki (< 18 let):

Zdravilo Thelin ni priporočljivo za otroke in mladostnike, mlajše od 18 let, zaradi pomanjkanja podatkov o varnosti in učinkovitosti.

#### Starostniki:

Pri bolnikih, starejših od 65 let, ni potrebno prilagoditi odmerka.

#### Bolniki, ki jemljejo druga zdravila:

Učinkovitost in varnost zdravila Thelin pri sočasnem jemanju drugih zdravil za zdravljenje PAH (npr. epoprostenol, sildenafil, iloprost) nista bili preučeni v kontroliranih kliničnih preskušanjih. Zato je priporočljiva previdnost, če se sočasno dajejo druga zdravila.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov.

Blaga do huda jetrna okvara (Child-Pugh razred A-C).

Zvišane vrednosti aminotferaz pred začetkom zdravljenja (aspartat-aminotferaza (AST) in/ali alanin-aminotferaza (ALT) > 3 × ZMN).

Zvišana vrednost direktnega bilirubina > 2 × ZMN pred začetkom zdravljenja.

Sočasno dajanje ciklosporina A (glejte poglavje 4.5).

Dojenje (glejte poglavje 4.6).

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Učinkovitost zdravila Thelin kot monoterapije ni dokazana pri bolnikih s PAH funkcionalnega razreda IV po NYHA/WHO. Če se klinično stanje poslabša, morate preučiti možnosti zamenjave zdravljenja z zdravljenjem, ki je priporočeno za hudo stopnjo bolezni (npr. epoprostenol) (glejte poglavje 4.2).

#### Jetrna funkcija:

Nenormalnosti jetrne funkcije so povezane s PAH. Te nenormalnosti so povezane z antagonisti receptorja za endotelin.

Zvišane vrednosti AST in/ali ALT, ki so povezane z zdravilom Thelin, se pojavijo zgodaj in pozno v poteku zdravljenja. Ponavadi napredujejo počasi in so tipično asimptomatske. V kliničnih preskušanjih so bile te spremembe ponavadi reverzibilne ob upoštevanju smernic za spremljanje in prekinitve zdravljenja. Zvišane vrednosti jetrnih aminotferaz se lahko vrnejo v normalno območje spontano v nadaljevanju zdravljenja z natrijevim sitaksentanatom.

Mehanizem hepatotoksičnosti ni povsem dokumentiran in se med različnimi antagonisti receptorja za endotelin lahko razlikuje. V primeru uvedbe sitaksentana pri bolnikih, ki so nehali uporabljati druge antagoniste receptorje za endotelin, zaradi nenormalnosti pri jetrnih encimih, je potrebna ustrezna previdnost (glejte poglavje 4.8).

Ker so zvišane vrednosti AST in/ali ALT v povezavi z zdravljenjem kazalnik potencialno resne jetrne okvare, morate vrednosti jetrnih aminotferaz določiti pred uvedbo zdravljenja in nato v mesečnih časovnih presledkih. Če so pred začetkom zdravljenja vrednosti AST in/ali ALT > 3 × ZMN, ali direktnega bilirubina > 2 × ZMN, je uporaba sitaksentana kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

#### Priporočila v primeru zvišanja vrednosti ALT/AST med zdravljenjem:

Če se vrednosti ALT/AST zvišajo na navedene vrednosti, potem se priporočajo naslednje spremembe spremljanja ali zdravljenja:

$> 3 \text{ in } \leq 5 \times \text{ZMN}$	Potrdite z drugo preiskavo jeter; če je stanje potrjeno, se morate odločiti za nadaljevanje ali prekinitev zdravljenja z zdravilom Thelin za vsakega bolnika posebej. Vrednosti aminotferaz spremljajte najmanj vsaka 2 tedna. Če se vrednosti aminotferaz vrnejo na vrednosti pred zdravljenjem, razmislite o nadaljevanju začetne sheme zdravljenja v skladu z pogoji, ki so opisani spodaj.
$\geq 5 \times \text{in } \leq 8 \times \text{ZMN}$	Potrdite z drugo preiskavo jeter. Če je stanje potrjeno, prekinite zdravljenje in spremljajte vrednosti aminotferaz najmanj vsaka 2 tedna, dokler se ne normalizirajo. Če se vrednosti aminotferaz vrnejo na vrednosti pred zdravljenjem, preučite možnost ponovnega zdravljenja z zdravilom Thelin pod pogoji, ki so opisani spodaj.
$> 8 \times \text{ZMN}$ :	Zdravljenje je treba končati, ponovna uvedba zdravila Thelin pa ne pride v poštev.

Če zvišanje vrednosti jetrnih transferaz spremljajo klinični simptomi okvare jeter (npr. slabost, bruhanje, neješčnost, zvišana telesna temperatura, abdominalne bolečine, zlatenica ali nenavadna letargija ali utrujenost) ali če se raven skupnega bilirubina zviša  $> 2 \times \text{ZMN}$ , je potrebno zdravljenje prekiniti in zdravljenja z zdravilom Thelin ne smete ponovno uvesti.

#### Ponovna uvedba zdravljenja:

Ponovno uvedbo zdravljenja z zdravilom Thelin preučite le, če so potencialni koristni učinki zdravljenja z zdravilom Thelin večji od potencialnih tveganj in če so vrednosti jetrnih aminotferaz v območju vrednosti pred zdravljenjem. Priporočljivo je mnenje hepatologa. Pri ponovni uvedbi zdravljenja morate upoštevati smernice iz poglavja 4.2. Vrednosti aminotferaz morate preveriti v 3 dneh po ponovni uvedbi, nato po dodatnih 2 tednih, kasneje pa po zgornjih priporočilih.

#### Obstoječa jetrna okvara

Raziskave na bolnikih z obstoječo jetrno okvaro niso bile opravljene. Zdravilo Thelin je kontraindicirano za zdravljenje bolnikov, ki imajo pred začetkom zdravljenja zvišane vrednosti jetrnih aminotferaz ( $> 3 \times \text{ZMN}$ ), ali, ki imajo pred začetkom zdravljenja zvišane vrednosti direktnega bilirubina  $> 2 \times \text{ZMN}$ , glejte poglavje 4.3.

#### Krvavitve

Pri jemanju zdravila Thelin se poveča tveganje za krvavitve, ki se večinoma kažejo kot krvavitve iz nosa in krvavitve iz dlesni.

#### Antagonisti vitamina K

Zdravilo Thelin zviša plazemske vrednosti antagonistov vitamina K, npr. varfarina, acenokumarola in fenprokumona (glejte poglavje 4.5).

#### Zdravila, ki zavirajo polipeptidne za prenos organskih anionov (OATP - Organic Anion Transporting Polypeptides)

Obseg interakcije z močnimi zaviralci OATP (npr. statini, zaviralci proteaz, tuberkulostatiki) ni znan. Ker to lahko povzroči zvišane plazemske vrednosti natrijevega sitaksentanata, morate bolnike, ki potrebujejo to kombinacijo zdravil, natančno spremljati zaradi neželenih učinkov, povezanih z natrijevim sitaksentanatom (glejte poglavje 4.5).

#### Peroralni kontraceptivi

Pri sočasni uporabi s peroralnimi kontracepcijskimi sredstvi Thelin poveča izpostavitve estrogenu (glejte poglavje 4.5). Zato imajo zlasti kadike zvišano tveganje za tromboembolijo. Glede na teoretično večje tveganje za pojav tromboembolije pride v poštev običajna sočasna uporaba antagonistov vitamina K.

#### Nosečnost

Zaradi možne teratogenosti se zdravila Thelin ne sme uvajati pri ženskah v rodni dobi, če ne uporabljajo zanesljive kontracepcije. Če je potrebno, naj se izvede test nosečnosti (glejte poglavje 4.6.).

### Pljučno veno-okluzivna bolezen

Ni podatkov o uporabi zdravila Thelin pri bolnikih s pljučno hipertenzijo, ki je povezana s pljučno veno-okluzivno boleznijo. Vendar so poročali, da je pri uporabi vazodilatatorjev (v glavnem prostaciklina) pri teh bolnikih v posameznih primerih prišlo do življenjsko ogrožajočega pljučnega edema. Če se pojavijo znaki pljučnega edema pri bolnikih s pljučno hipertenzijo, ki jemljejo zdravilo Thelin, je treba upoštevati možnost povezane veno-okluzivne bolezni.

### Koncentracija hemoglobina

Zdravljenje z zdravilom Thelin je povezano z znižanjem vrednosti hemoglobina, ki je odvisno od odmerka (glejte poglavje 4.8). V večini primerov je bilo to znižanje koncentracije hemoglobina odkrito v prvih nekaj tednih zdravljenja. Vrednosti hemoglobina so se stabilizirale do 4. tedna zdravljenja z zdravilom Thelin. Priporočljivo je, da koncentracije hemoglobina preverite pred zdravljenjem, nato po 1 in 3 mesecih, zatem pa vsake 3 mesece. Če pride do izrazitega znižanja koncentracije hemoglobina, morate z dodatnimi preiskavami določiti vzrok in ugotoviti, ali je potrebno specifično zdravljenje.

### Pomožne snovi

Tablete Thelin vsebujejo laktozo monohidrat. Bolniki z redkimi dednimi težavami in intoleranco galaktoze, pomanjkljivostjo laktaze Lapp ali malabsorpcije glukoze-galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Natrijev sitaksentanat se v jetrih presnavlja z izoenzimi CYP2C9 in CYP3A4/5 citokroma P450. Natrijev sitaksentanat je zaviralec CYP2C9 in v manjši meri tudi CYP2C19, CYP3A4/5 ter CYP2C8. Med sočasnim zdravljenjem z natrijevim sitaksentanatom se lahko zvišajo plazemske koncentracije zdravil, ki jih presnavlja CYP2C9. Ni pričakovati, da bi sočasna uporaba zdravil, ki jih presnavlja CYP2C19 ali CYP3A4/5, povzročila klinično pomembno interakcijo med zdravili. Natrijev sitaksentanat ne vpliva na transporter p-glikoprotein temveč se predvideva, da je substrat transportnih beljakovin OATP.

### Učinki drugih zdravil na zdravilo Thelin

**Zaviralci OATP - polipeptidov za prenos organskih anionov:** Sočasna uporaba ciklosporina A, ki je močan zaviralec OATP, je povzročila 6-kratno povečanje  $C_{min}$  in 67 % povečanje AUC sitaksentana. Zato je zdravilo Thelin kontraindicirano pri bolnikih, ki prejemajo sistemsko zdravljenje s ciklosporinom A (glejte poglavje 4.3). Očistek ciklosporina A se ni spremenil. Obseg interakcij z drugimi zaviralci OATP (nekaterimi zaviralci HMG CoA reduktaze, npr. atorvastatinom; zaviralci proteaz, npr. ritonavirjem; tuberkulostatiki, npr. rifamicinom) ni znan, vendar bi lahko povzročilo zvišanje koncentracije sitaksentana v plazmi. Klinični pomen tega ni znan. Bolnike, ki potrebujejo takšno kombinacijo, je treba natančno nadzirati. Poleg tega klinične študije medsebojnega delovanja z nelfinavirjem, ki je zmerno močan zaviralec OATP, in pravastatinom, ki je zaviralec OATP z majhno afiniteto, niso pokazale klinično pomembnih sprememb koncentracije sitaksentana v plazmi.

**Flukonazol** (zaviralec CYP2C19, CYP2C9 in CYP3A4/5): Sočasna uporaba zdravila Thelin in flukonazola ni vplivala na očistek natrijevega sitaksentanata.

**Ketokonazol** (substrat in zaviralec CYP3A4/5): Sočasna uporaba z zdravilom Thelin ni klinično pomembno spremenila očistka natrijevega sitaksentanata in ketokonazola.

**Nelfinavir** (substrat CYP3A4/5, CYP2C19): Sočasna uporaba z zdravilom Thelin ni klinično pomembno spremenila očistka natrijevega sitaksentanata in nelfinavirja. Pri enem preiskovancu, ki je bil uvrščen med slabe metabolizatorje s CYP2C19, se očistek nelfinavirja ni klinično pomembno spremenil.

## Učinki zdravila Thelin na druga zdravila

**Varfarin** (antagonist vitamina K, substrat CYP2C9): Sočasno zdravljenje z natrijevim sitaksentanatom je povzročilo 2,4-kratno zvišanje izpostavitve S-varfarinu. Preiskovanci, ki prejemajo varfarin v prisotnosti natrijevega sitaksentanata, dosežejo terapevtsko antikoagulacijo (ciljno mednarodno normalizirano razmerje - International Normalised Ratio (INR) target) z nižjimi odmerki antikoagulacijskega sredstva. Pričakuje se, da do podobnega zvišanja antikoagulacijskega učinka pride pri analogih varfarina, vključujoč acenokumarol, fenprokumon in fluindion. Pri uvedbi zdravljenja z antagonistom vitamina K pri bolnikih, ki jemljejo natrijev sitaksentanat, je priporočljivo začeti z najnižjim odmerkom, ki je na voljo. Pri bolnikih, ki že jemljejo antagonist vitamina K, je priporočljivo, da se ob uvedbi natrijevega sitaksentanata zniža odmerek antagonist vitamina K. V vseh primerih je potrebno INR redno preverjati. Zviševanje odmerka antagonist vitamina K je potrebno opraviti v majhnih korakih, dokler ne dosežete ciljnega INR. Če INR ne nadziramo ustrezno in ostane povečana izpostavitve antagonistom vitamina K neodkrita, se lahko pojavijo hude ali smrtno nevarne krvavitve.

**Peroralna kontracepcijska sredstva** (substrati CYP3A4/5): Sočasna uporaba zdravil Thelin in Ortho-Novum 1/35 (1 mg noretindrona/ 0,035 mg etinilestradiola) je povečala izpostavljenost etinilestradiolu (ki je substrat CYP3A4/5) za 59 % in noretindronu (CYP3A4/5) za 47 %. Vendar, ocenjeno po plazemskih koncentracijah folikl stimulirajočega hormona (FSH) luteinizirajočega hormona (LH) in progesterona, natrijev sitaksentanat ni vplival na antiovarijsko delovanje peroralnega kontraceptiva (glejte poglavje 4.4).

**Sildenafil** (substrat CYP3A4): Enojen odmerek 100 mg sildenafilu sočasno z zdravilom Thelin je povzročil zvišanje  $C_{max}$  sildenafilu za 18 % in  $AUC_{\infty}$  sildenafilu za 28 %. Nista pa bili spremenjeni vrednosti  $C_{max}$  in AUC aktivnega presnovka, n-desmetilsildenafilu. Te spremembe plazemskih koncentracij sildenafilu se ne štejejo za klinično pomembne. Interakcija s sildenafilom je lahko resna, če pride do hipotenzije pod varnim območjem. Rezultati raziskave kažejo, da odmerka sildenafilu ni potrebno prilagoditi pri sočasni uporabi natrijevega sitaksentanata.

**Nifedipin** (substrat CYP3A4/5): Očistek nifedipina se med sočasno uporabo z zdravilom Thelin ni klinično pomembno spremenil. To je bilo testirano le za nizke odmerke nifedipina. Zato pri večjih odmerkih nifedipina ni mogoče izključiti večje izpostavitve le temu.

**Omeprazol** (substrat CYP2C19): Sočasna uporaba zdravila Thelin z omeprazolom zviša  $AUC_{0-24}$  omeprazola za 30 %;  $C_{max}$  se ne spremeni. Sprememba AUC se ne šteje za klinično pomembno.

**Digoksin** (substrat p-glikoproteina): Sočasna uporaba zdravila Thelin ne spremeni farmakinetike digoksina, kar kaže, da ni vpliva na transporter p-glikoproteina.

Klinične raziskave interakcij na substratu CYP 2C8 niso bile opravljene. Zato interakcije s takšnim zdravilom ne moremo izključiti.

## **4.6 Nosečnost in dojenje**

### Nosečnost

Ni podatkov o uporabi natrijevega sitaksentanata pri nosečnicah. Natrijev sitaksentanat je povzročil teratogene učinke pri podganah (glejte poglavje 5.3). Možni učinki pri ljudeh niso znani. Zdravilo Thelin ne smete uporabljati med nosečnostjo, razen če je nujno potrebno, tj. če ni na voljo drugega načina zdravljenja.

### Dojenje

Natrijev sitaksentanat so odkrili v plazmi dojenih mladičev podgan, katerim so dajali natrijev sitaksentanat, kar kaže, da je natrijev sitaksentanat prisoten v materinem mleku. Ni znano, ali se natrijev sitaksentanat izloča v človeškem materinem mleku. Ženske v času zdravljenja z zdravilom Thelin ne smejo dojiti.

### Ženske v rodni dobi

Zaradi možne teratogenosti se zdravljenje ne sme uvajati pri ženskah v rodni dobi, če ne uporabljajo zanesljive kontracepcije. Če je potrebno, naj se izvede test nosečnosti.

### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji**

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli. Znan neželen učinek je omotica, ki lahko vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

### **4.8 Neželeni učinki**

#### Splošni opis

Varnost zdravila Thelin so ocenili v kliničnih preskušanjih pri več kot 1.200 bolnikih s PAH in tudi na podlagi **podatkov o varnosti zdravila iz obdobja trženja**. V preskušanjih, nadzorovanih s placebom, so bili pri bolnikih s pljučno arterijsko hipertenzijo (PAH), ki so jemali priporočeni odmerki, najpogostejši neželeni učinki, ki so lahko povezani z zdravljenjem z zdravilom Thelin, glavobol pri 15 % bolnikov in periferni edem ter zamašen nos, vsak pri 9 % bolnikov.

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Pogostnosti neželenih učinkov so navedene kot *zelo pogosti* ( $\geq 1/10$ ), *pogosti* ( $> 1/100$ ,  $< 1/10$ ), *občasni* ( $> 1/1000$ ,  $\leq 1/100$ ), *redki* ( $> 1/10000$ ,  $\leq 1/1000$ ) in *zelo redki* ( $\leq 1/10000$ ).

#### Neželeni učinki

<b>Organski sistem/neželeni učinek</b>	<b>Pogostnost</b>
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>	
Znižanje hemoglobina (ki redko povzroči anemijo), znižanje hematokrita	občasni
<i>Bolezni živčevja</i>	
Glavobol	zelo pogosti
Nespečnost, omotica	pogosti
<i>Žilne bolezni</i>	
Krvavitev iz dlesni, zardevanje	pogosti
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i>	
Zamašenost nosu, epistaksa	pogosti
<i>Bolezni prebavil</i>	
Navzea, zaprtje, abdominalna bolečina, bruhanje, dispepsija in driska	pogosti
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i>	
Zvišanje jetrnih aminotransferaz, zvišanje bilirubina (povezano z zvišanjem jetrnih aminotransferaz)	pogosti
Simptomatski hepatitis	redki

<i>Bolezni kože in podkožja</i>	
Izpuščaj (različnih vrst in kliničnih oblik)	redki
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i>	
Mišični krč	pogosti
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	
Utrujenost, edemi (najpogosteje periferni)	pogosti
<i>Preiskave</i>	
Povečanje INR (med sočasnim zdravljenjem z antagonistom vitamina K). Podaljšanje protrombinskega časa (PČ) (med sočasnim zdravljenjem z antagonistom vitamina K).	pogosti

#### Zvišane vrednosti jetrnih aminotransferaz (glejte poglavje 4.4)

S natrijev sitaksentanat so povezane zvišane vrednosti AST in/ali ALT. V fazah 2 in 3 raziskav peroralne oblike pri bolnikih s pljučno arterijsko hipertenzijo so zvišanje vrednosti ALT in/ali AST > 3 ZMN zabeležili pri 5 % bolnikov, ki so jemali placebo (N=155) in pri 7 % bolnikov, ki so jemali zdravilo Thelin 100 mg (N=887). Zvišanje vrednosti ALT > 5 ZMN so opazili pri 4 % (36/887) bolnikov, ki so prejeli sitaksentan 100 mg enkrat dnevno in pri 0,6 % bolnikov, ki so prejeli placebo (1/155).

Populacija, ki je dobivala sitaksentan, je vključevala tudi bolnike (n = 53), ki so zaradi nepravilnosti jetrnega delovanja nehali uporabljati kakšen drug antagonist endotelinskih receptorjev. Ta specifična skupina je imela večje tveganje (19 %, n = 10/53) za zvišanje ALT in/ali AST > 3 × ZMN, kar kaže, da je v primeru uvedbe sitaksentana v tej populaciji bolnikov potrebna ustrezna skrb.

#### Znižane vrednosti hemoglobina (glejte poglavje 4.4)

Skupno povprečno znižanje koncentracij hemoglobina pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Thelin, je bilo za 0,5 g/dl (sprememba do zaključka zdravljenja). V raziskavah, nadzorovanih s placebom, so izrazito znižanje vrednosti hemoglobina (>15 % znižanje od izhodiščnih vrednosti z vrednostjo < spodnje meje normalne vrednosti) opazili pri 7 % bolnikov, ki so se zdravili z zdravilom Thelin (N = 149), in 3 % bolnikov, ki so prejeli placebo (N = 155). Znižanje koncentracije hemoglobina za najmanj 1 g/dL so opazili pri 60 % bolnikov, ki so se zdravili z zdravilom Thelin, in 32 % bolnikov, ki so prejeli placebo.

#### Izkušnje iz obdobja trženja

Neželeni učinki, doslej opisani v obdobju trženja, so bili podobni neželenim učinkom, opisanim v kliničnih preskušanjih. Po uporabi natrijevega sitaksentanata so poročali o primerih sočasne zvišane vrednosti transaminaz (ALT in/ali AST) > 8 × ZMN in celotnega bilirubina > 2 × ZMN. To lahko povzroči odpoved jeter, lahko s smrtnim izidom, in poudarja potrebo po rednem spremljanju vrednosti transaminaz in bilirubina.

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

Specifičnih izkušenj o obravnavi prevelikega odmerjanja zdravila Thelin ni. V primeru prevelikega odmerjanja je potrebno začeti simptomatsko in podporno zdravljenje.

V kliničnih preskušanjih so zdravi prostovoljci 7 dni prejeli peroralni dnevni odmerek zdravila Thelin 1000 mg/dan. Najpogostejši neželeni učinki pri tem odmerku so bili glavobol, slabost in bruhanje.

V odprti raziskavi hipertenzije je 10 bolnikov prejelo 480 mg dvakrat dnevno (približno 10-krat večji dnevni odmerek kot najvišji priporočeni odmerek za človeka (MRHD)) do 2 tedna. Najpogostejši opaženi neželeni učinki pri teh bolnikih so bili glavoboli (v nekaterih primerih hudi), periferni edem in anemija. Nobeden od naštetih neželenih učinkov ni bil resen.

V odprti študiji PAH je bil opisan en smrten primer odpovedi jeter po kronični uporabi sitaksentana 600 mg/dan (uporabljenega kot 300 mg dvakrat na dan).

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Drugi antihipertenzivi, oznaka ATC: C02KX03

#### Mehanizem delovanja

Endotelin-1 (ET-1) je močan vaskularni parakrin in avtokrin peptid v pljučih, ki lahko tudi spodbuja fibrozo, razmnoževanje celic, srčno hipertrofijo in remodeliranje ter podpira vnetja. Pri bolnikih s pljučno arterijsko hipertenzijo (PAH) so koncentracije ET-1 v plazmi in pljučnem tkivu zvišane. To opazimo tudi pri drugih srčno-žilnih boleznih in boleznih vezivnega tkiva, med drugim pri sklerodermi, akutnem in kroničnem srčnem popuščanju, miokardni ishemiji, sistemski hipertenziji in aterosklerozi, kar kaže na patogeno delovanje ET-1 pri teh boleznih. Zvišane koncentracije ET-1 pri PAH in srčnem popuščanju ter v odsotnosti antagonizma receptorja za endotelin so močno povezane z resnostjo in prognozo teh boleznih. Poleg tega je za PAH značilno tudi zmanjšanje aktivnosti dušikovega oksida.

ET-1 deluje preko receptorja za endotelin A (ETA), ki se nahaja na celicah gladkega mišičja, in receptorja za endotelin B (ETB), ki se nahaja na endotelinih celicah. Ko se ET-1 veže na ETA, sta posledici v glavnem vazokonstrikcija in vaskularno remodeliranje, vezava ET-1 na ETB pa povzroči očistek ET-1 in vazodilatorne/antiproliferativne učinke, ki so deloma posledica sproščanja dušikovega oksida in prostaciklina.

Zdravilo Thelin je močan ( $K_i$  0,43 nM) in izredno selektiven antagonist ETA (približno 6.500-krat bolj selektiven za ETA v primerjavi z ETB).

#### Učinkovitost

Za dokaz učinkovitosti sta bili opravljeni dve randomizirani, dvojno slepi, multicentrični preskušanja, ki sta bili kontrolirani s placebom. V preskušanju STRIDE-1, kjer je bilo vključenih 178 bolnikov, so primerjali 2 peroralna odmerka zdravila Thelin (100 mg enkrat dnevno in 300 mg enkrat dnevno) s placebom v 12 tednih zdravljenja. V preskušanju STRIDE-2, kjer je bilo vključenih 246 bolnikov in je trajalo 18 tednov, so primerjali 4 skupine bolnikov: bolnike, ki so jemali placebo enkrat dnevno; bolnike, ki so jemali zdravilo Thelin 50 mg enkrat dnevno; bolnike, ki so jemali zdravilo Thelin 100 mg enkrat dnevno; bolnike, ki so jemali bosentan dvakrat dnevno (v zadnji skupini so bolniki vedeli, katero zdravilo prejemajo, ne pa tudi ocenjevalci učinkovitosti; bosentan je bil uporabljen po navodilu za uporabo).

V randomiziranem preskušanju STRIDE-4, kjer je bilo vključenih 98 bolnikov in je trajalo 18 tednov, so primerjali bolnike, ki so enkrat dnevno jemali natrijev sitaksentanat 50 mg, 100 mg ali placebo. Parametri za merjenje učinkovitosti so vključevali submaksimalno vadbeno zmogljivost, WHO funkcionalni razred in čas do kliničnega poslabšanja za vsa preskušanja, ter tudi hemodinamiko za STRIDE-1.

Bolniki so imeli zmerno do hudo (funkcionalni razred II-IV po NYHA/WHO) PAH, ki je nastala iz idiopatske pljučne arterijske hipertenzije (IPAH, imenovano tudi primarna pljučna hipertenzija), boleznih vezivnega tkiva ali kongenitalne srčne bolezni.

V omenjenih raziskavah so preučevali zdravilo dodati bolnikovi obstoječi terapiji, ki je lahko vključevala kombinacijo digoksina, antikoagulacijskih sredstev, diuretikov, kisika in vazodilatorjev

(npr. antagoniste kalcijevih kanalčkov, zaviralce ACE). Bolnike z obstoječo boleznijo jeter in bolnike z nekonvencionalnim zdravljenjem PAH (npr. iloprost) so izključili.

Z merjenjem razdalje, ki jo bolnik prehodi v 6 minutah (6-minutni test hoje), so določili submaksimalno vadbeno zmogljivost po 12 tednih v raziskavi STRIDE-1 in po 18 tednih v raziskavi STRIDE-2 in STRIDE-4. V obeh preskušanjih STRIDE-1 in STRIDE-2 je zdravljenje z zdravilom Thelin povzročilo statistično pomembno zvišanje vadbene zmogljivosti. Po korekciji s skupino bolnikov, ki je prejela placebo, je bila prehojena razdalja v celi skupini v primerjavi z izhodiščem v prvi raziskavi daljša za 35 metrov ( $p=0,006$ ; ANCOVA), v drugi raziskavi pa daljša za 31 metrov ( $p<0,05$ ; ANCOVA). V preskušanju STRIDE-4 so pri celotni skupini ugotovili statistično neznačilno s placebo korigirano srednjo vrednost izboljšanja za 24,3 metrov ( $p=0,2078$ ). V skupini bolnikov s PAH povezano boleznijo vezivnega tkiva so v preskušanjih STRIDE-1 in STRIDE-2 opazili statistično pomembno razliko v primerjavi s placebo (37,73 metrov,  $p<0,05$ ).

V STRIDE-1 so ocenjevali hemodinamične parametre za bolnike II. in III. razreda. V primerjavi s placebo je zdravljenje z zdravilom Thelin po 12 tednih statistično pomembno izboljšalo pljučno vaskularno odpornost (PVR – pulmonary vascular resistance) in srčni indeks (CI – cardiac index) (glejte spodaj).

#### Primerjava zdravljenja glede na osnovno vrednost PVR in CI v 12 tednu po funkcionalnem razredu – STRIDE-1: sitaksentan 100 mg glede na placebo

Funkcionalni razred	Srednja vrednost razlike glede na placebo	p-vrednost
	PVR ( $\text{din}\cdot\text{s}/\text{cm}^5$ )	
II	-124 (-222,7, -17,8)	0,032
III	-241,2 (-364,6, -136,4)	<0,001
	CI ( $\text{l}/\text{min}/\text{m}^2$ )	
II	0,5 (0,2, 0,8)	0,003
III	0,3 (0,1, 0,5)	0,015

Po 12 tednih se je izboljšala sistemska vaskularna odpornost  $-276 \text{ din}\cdot\text{s}/\text{cm}^5$  (16 %). Znižanje povprečnega tlaka pljučne arterije za 3 mmHg (6 %) ni bilo statistično pomembno.

Učinek zdravila Thelin na izid bolezni ni znan.

Funkcionalni razred: Pri zdravljenju s 100 mg odmerkom natrijevega sitaksentanata so opazili zmanjšanje simptomov PAH. Izboljšanje v funkcionalnih razredih so opazili pri vseh študijah (STRIDE-1, STRIDE-2 in STRIDE-4).

#### Dolgoročno preživetje

Randomizirane raziskave, ki bi pokazale koristne učinke na preživetje zdravljenja z natrijevim sitaksentanatom, niso bile opravljene. Vendar so bili bolniki, ki so zaključili preskušanje STRIDE-2, primerni za vključitev v odprto preskušanje (STRIDE-2X in STRIDE-3). Z zdravilom Thelin 100 mg je bilo zdravljenih skupno 145 bolnikov in njihovo dolgoročno preživetje so ocenjevali najmanj 3 leta. V tej populaciji je Kaplan-Meierjeva ocena preživetja po 1, 2 in 3 letih zdravljenja z natrijevim sitaksentanatom 96 %, 85% in 78%. Ocene preživetja so podobne v podskupini bolnikov, zdravljenih z zdravilom Thelin, ki imajo PAH kot posledico bolezni vezivnega tkiva (98 %, 78% in 67%). Na ocene so lahko vplivale uvedbe novih ali dodatnih postopkov zdravljenja PAH, kar se je zgodilo pri 24 % bolnikov po 1 letu.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Absorpcija

Natrijev sitaksentanat se hitro absorbira po peroralni uporabi. Pri bolnikih s PAH so bile najvišje plazemske koncentracije ponavadi dosežene v 1 do 4 urah. Absolutna biološka uporabnost zdravila Thelin je med 70 in 100 %. Pri dajanju z obrokom, ki vsebuje veliko maščob, se v primerjavi s teškim

stanjem hitrost absorpcije ( $C_{max}$ ) zdravila Thelin zmanjša za 43 %,  $T_{max}$  pa zakasni (dvakratno povečanje), vendar je obseg absorpcije enak.

#### Porazdelitev

Natrijev sitaksentanat je v več kot 99 % vezano na plazemske beljakovine, poglavito na albumin. Stopnja vezave je neodvisna od koncentracije v klinično pomembnem območju. Natrijev sitaksentanat ne vstopa v eritrocite in izgleda, da ne prehaja krvno-možganske pregrade.

#### Presnova in izločanje

Po peroralnem dajanju zdravim prostovoljcem se je natrijev sitaksentanat zelo hitro presnovil. Najpogostejši presnovni produkti so bili v standardnem *in vitro* testu aktivnosti najmanj 10-krat manj učinkoviti antagonist ET<sub>A</sub> kot natrijev sitaksentanat. V *in vitro* pogojih natrijev sitaksentanat presnavljata CYP2C9 in CYP3A4/5.

Podatki *in vitro* poskusov na človeških jetrnih mikrosomih ali primarnih hepatocitih kažejo, da natrijev sitaksentanat zavira CYP2C9 in v manjši meri tudi CYP 2C8, CYP2C19 ter CYP3A4/5.

Približno 50-60 % peroralnega odmerka se izloči z urinom, preostali del pa z blatom. V nespremenjeni obliki se izloči manj kot 1 % odmerka zdravilne učinkovine. Končni razpolovni čas izločanja ( $t_{1/2}$ ) je 10 ur. Pri prostovoljcih je bilo stanje dinamičnega ravnovesja doseženo v približno 6 dneh.

Po večkratnem odmerjanju priporočenega odmerka 100 mg enkrat dnevno niso opazili nepričakovanega kopičenja v plazmi. Vendar pri odmerkih 300 mg ali več nelinearna farmakokinetika povzroči nesorazmerno visoke plazemske koncentracije natrijevega sitaksentanata.

#### Posebne skupine bolnikov

Na osnovi rezultatov populacijske analize farmakokinetike in združenih farmakokinetičnih podatkov iz več raziskav so ugotovili, da spol, rasa in starost klinično pomembno ne vplivajo na farmakokinetiko natrijevega sitaksentanata.

#### Okvara jetrne funkcije

Vpliv okvare jeter na farmakokinetiko natrijevega sitaksentanata ni raziskan. Glejte poglavje 4.3.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Pri miših, podganah in psih so v raziskavah toksičnosti ponavljajočega odmerka opazili spremembe jeter v odvisnosti od odmerka (masa, cetrilobularna hipertrofija, posamezni primeri nekroze), indukcijo jetrnih encimov, ki presnavljajo zdravila, in rahlo znižane parametre eritrona. Pri visokih odmerkih so zlasti pri podganah opazili od odmerka odvisno podaljšanje protrombinskega časa (PČ) in aktiviranega parcialnega tromboplastinskega časa (APTČ), pri podganah in psih pa koagulopatijo (krvavitve), česar niso opazili pri miših. Pomen teh odkritij za človeka ni znan.

Pri podganah so opazili testikularno tubularno atrofijo, ne pa tudi pri miših ali psih. V raziskavi, ki je trajala 26 tednov, je bila z nizko pojavnostjo prisotna zmerna do izrazita seminiferna tubularna atrofija. V raziskavi, ki je trajala 99 tednov, so opazili od odmerka odvisno rahlo zvišano pojavnost minimalne do blage žariščne atrofije, in sicer pri odmerkih, ki so ustrezali od 29- do 94-kratni izpostavitvi pri človeku.

Vpliv na sposobnost razmnoževanja je bil raziskan le pri podganah. Zdravilo Thelin ni vplivalo na plodnost pri samcih in samicah.

Zdravilo Thelin je bilo teratogeno pri najnižjem preskušenem odmerku, ki je bil pri podganah enakovreden 30-kratni izpostavitvi pri človeku. Pojavile so se malformacije glave, gobca, obraza in velikih žil. Vrednosti NOAEL niso določili.

Dajanje zdravila Thelin podganjim samicam od pozne brejosti ter skozi dojenje je pri najnižjem preskušenem odmerku (17-45-kratni izpostavitvi pri človeku) zmanjšalo preživetje mladičev in povzročilo testikularno tubularno aplazijo ter zakasnjeno odpiranje nožnice. Visoki odmerki pri materi

so povzročili velika/nenormalno oblikovana jetra, kasnejši razvoj sluha, kasnejše ločevanje prepucija in zmanjšanje števila vsajenih zarodkov.

V *in vitro* in *in vivo* preskusih genetske toksikologije niso našli dokazov za klinično pomembno genotoksičnost.

Niso odkrili karcinogenih učinkov pri dajanju zdravila Thelin podganam 97-99 tednov in transgenim mišim p53(+/-) 6 mesecev.

## **6 FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### Jedro tablete:

Celuloza, mikrokristalna (E460)  
Laktoza monohidrat  
Hipromeloza (E464)  
Natrijev karboksimetilškrob  
Magnezijev stearat (E470b)  
Natrijev hidrogenfosfat, brezvodni (E339)  
Askorbilpalmitat (E304)  
Dinatrijev edetat  
Natrijev dihidrogenfosfat (E339)

#### Filmska obloga:

Stearinska kislina (E570b)  
Hipromeloza (E464)  
Celuloza, mikrokristalna (E460)  
Titanov dioksid (E171)  
Rumeni železov oksid dihidrat (E172)  
Rdeči železov oksid dihidrat (E172)  
Smukec (E553b)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

24 mesecev.

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Pretisni omoti iz aluminija in s podlago iz PVC/ACLAR/papirja, ki vsebujejo po 14 tablet.

Škatle vsebujejo 14, 28, 56 ali 84 tablet.

Plastenke iz polietilena visoke gostote (HDPE) vsebujejo 28 tablet.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Ni posebnih zahtev.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET**

Pfizer Limited  
Sandwich  
Kent CT13 9NJ  
Velika Britanija

## **8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET**

EU/1/06/353/001  
EU/1/06/353/002  
EU/1/06/353/003  
EU/1/06/353/004  
EU/1/06/353/005

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET**

10 Avgust 2006.

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu/>, kjer lahko najdete tudi povezave do drugih spletnih strani o redkih boleznih in zdravljenju.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

**DODATEK II**

- A. IMETNIK DOVOLJENJA ZA IZDELAVO ZDRAVILA,  
ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJE**
- B. POGOJI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

## **A. IMETNIKI DOVOLJENJA ZA IZDELAVO ZDRAVILA, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJE**

### Ime in naslov izdelovalcev odgovornih za sproščanje serije

Pfizer Service Company  
Hoge Wei 10  
B-1930  
Zaventem  
Belgija

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila mora biti navedeno ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje zadevne serije.

## **B. POGOJI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

### **• POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE, PREDPISANI IMETNIKU DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Izdaja zdravila je le pod omejenimi pogoji in na recept (glejte Dodatek I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

### **• POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

Imetnik dovoljenja za promet bo vzpostavil program nadziranja, da zbere informacije o: demografiji bolnikov, ki jim je bilo predpisano zdravilo Thelin, neželenih učinkih in razlogih za ukinitve zdravljenja z zdravilom Thelin. S podrobnostmi takšnega nadzora se morajo strinjati pristojni nacionalni organi posamezne države članice, nadzor pa je potrebno vzpostaviti pred trženjem zdravila.

Imetnik dovoljenja za promet se mora o podrobnostih sistema nadzorovane distribucije dogovoriti s pristojnimi nacionalnimi organi in mora program izvajati na nacionalni ravni, da zagotovi, da pred predpisovanjem zdravila, vsi zdravniki, ki nameravajo predpisovati zdravilo Thelin, dobijo dokumentacijo za zdravnike, ki vsebuje naslednje podatke:

- podatke o zdravilu;
- podatke o zdravilu Thelin za zdravnika;
- podatke o zdravilu za bolnika;
- podatke o zdravilu za bolnikovega partnerja.

Podatki o zdravilu Thelin za zdravnika morajo vsebovati naslednje ključne podatke:

- da je zdravilo Thelin teratogeno
  - Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo.
  - Obstaja možnost medsebojnega delovanja s peroralnimi kontraceptivi in povečana nevarnost tromboembolizma.
  - Bolnice morajo biti poučene o teratogenosti ter se z zdravnikom posvetovati o kontracepciji, testu za ugotavljanje nosečnosti in kaj storiti, če zanosijo.
  - Bolnice, ki zanosijo, je potrebno napotiti k specialistu za teratogenost ali zdravniku, ki ima izkušnje na področju teratogenosti, ter prositi zdravnika za diagnozo, drugo mnenje in nasvet.
- da je zdravilo Thelin hepatotoksično
  - Potrebno je preverjati delovanje jeter pred in med zdravljenjem.
  - Kontraindikacija pri bolnikih z že obstoječo okvaro jeter (stopnja A-C po Child-Pughu).

- Kontraindikacija pri bolnikih z zvišano vrednostjo direktnega bilirubina  $> 2 \times \text{ZMN}$  pred začetkom zdravljenja.
- Če so jetrni encimi  $\geq 3 \times$  zgornje meje normalne vrednosti (ZMN), je potrebno bolnika natančno spremljati.
  - $> 3$  in  $\leq 5 \times \text{ZMN}$ : Potrdite z drugo preiskavo jeter; če je stanje potrjeno, se morate odločiti za nadaljevanje ali prekinitev zdravljenja z zdravilom Thelin za vsakega bolnika posebej. Nadaljujte s spremljanjem vrednosti aminotransferaz najmanj vsaka 2 tedna. Če se vrednosti aminotransferaz vrnejo na vrednosti pred zdravljenjem, razmislite o nadaljevanju začetne sheme zdravljenja.
  - $> 5$  in  $\leq 8 \times \text{ZMN}$ : Potrdite z drugo preiskavo jeter; če je stanje potrjeno, končajte zdravljenje in spremljajte vrednosti aminotransferaz najmanj vsaka 2 tedna, dokler se vrednosti ne normalizirajo. Če se vrednosti aminotransferaz vrnejo na vrednosti pred zdravljenjem, pride v poštev ponovna uvedba zdravila Thelin.
  - $> 8 \times \text{ZMN}$ : zdravljenje je treba končati in ponovna uvedba zdravila Thelin ne pride v poštev.
- da zdravljenje z zdravilom Thelin pogosto povzroči znižanje hemoglobina in sorodnih parametrov rdečih krvnih celic
  - Pred začetkom jemanja je potrebno narediti krvno sliko in bolnika spremljati v klinično primernih intervalih.
- da zdravilo Thelin vpliva na krvavitve
  - Medsebojno delovanje z varfarinom in antagonisti vitamina K, ki lahko pripeljejo do povišane vrednosti INR.
  - Pred začetkom zdravljenja s sitaksentanatom je potrebno zmanjšati uveljavljeni odmerek antagonistov vitamina K.
  - Če se bolnik že zdravi z natrijevim sitaksentanatom, je potrebno začeti zdravljenje z antagonisti vitamina K z zmanjšanim odmerkom.
  - Vrednosti INR je potrebno skrbno spremljati.
  - Zavedajte se tveganj krvavitev in bolnika primerno pregledajte.
  - Povečano je tveganje krvavitev iz nosu in dlesni.
- da medsebojno delovanje s ciklosporinom A lahko povzroči višje koncentracije zdravila Thelin v krvi in posledično večje tveganje neželenih učinkov.
- da je baza podatkov o varnosti zdravila Thelin omejena, zato so zdravniki vabljeni, da bolnike vključijo v program nadzora in s tem poglobijo znanje o incidenci pomembnih neželenih učinkov zdravila (ADRs). V programu nadzora morajo zdravniki resne neželene učinke in določene zbrane neželene učinke, ki so naštetih spodaj, prijaviti takoj, ostale neželene učinke pa vsake tri mesece.

Zbrani podatki morajo vsebovati:

- anonimizirane podatke o bolniku – starost, spol in etiologijo PAH,
- sočasna zdravljenja,
- razloge za ukinitvev,
- neželene učinke,
- vsi resni neželeni učinki,
- povišani jetrni encimi na  $> 3 \times \text{ZMN}$ ,
- povišani direktni bilirubin  $> 2 \times \text{ZMN}$ ,
- anemija,
- krvavitev,
- nosečnost in izid,
- pljučni edem (povezan z vensko-okluzivno boleznijo),
- možna medsebojna delovanja,
- neželeni učinki, ki niso navedeni v povzetku glavnih značilnosti zdravila (nepričakovani neželeni učinki).

Podatki o zdravilu za bolnika morajo vsebovati naslednje informacije:

- da je zdravilo Thelin teratogeno;
- da morajo ženske v rodni dobi uporabljati učinkovito kontracepcijo in da morajo bolnice svoje zdravnike obvestiti o možnosti zanositve preden jim zdravnik izda nov recept;
- da morajo bolnice svojega zdravnika nemudoma obvestiti o morebitni nosečnosti;
- da je zdravilo Thelin hepatotoksično in da morajo bolniki redno prihajati na krvne preiskave;
- da morajo bolniki obvestiti svojega zdravnika o neželenih učinkih;
- da morajo bolniki svojim zdravnikom povedati, da jemljejo zdravilo Thelin.

Podatki o zdravilu za bolnikovega partnerja morajo vsebovati naslednje informacije:

- da je zdravilo Thelin teratogeno in da morajo ženske v rodni dobi uporabljati učinkovito kontracepcijo.

## **DRUGI POGOJI**

### Sistem farmakovigilance

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da je sistem farmakovigilance, kot je opisan v različici 2.0, predstavljeni v modulu 1.8.1. vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom, vzpostavljen in da deluje, preden da zdravilo v promet in toliko časa, kolikor bo zdravilo v uporabi.

### Načrt za obvladovanje tveganja

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom se obvezuje, da bo opravi dodatne farmakovigilančne aktivnosti, podrobno opisane v načrtu farmakovigilance, ki je bil sprejet v različici 5 načrta za obvladovanje tveganja (RMP), predstavljenem v modulu 1.8.2. vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih posodobitvah RMP, s katerimi soglaša Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP).

V skladu s smernicami CHMP za sisteme za obvladovanje tveganja za zdravila za uporabo v humani medicini mora biti posodobljen RMP predložen hkrati z naslednjim rednim posodobljenim poročilom o varnosti zdravila (PSUR).

Poleg tega je treba posodobljen načrt za obvladovanje tveganja predložiti:

- kadar imetnik dovoljenja za promet z zdravilom prejme nove informacije, ki lahko vplivajo na trenutne specifikacije varnosti zdravila, načrt farmakovigilance ali na dejavnosti za zmanjšanje tveganja
- v 60 dneh po doseženem pomembnem mejniku (farmakovigilančnem ali povezanem z zmanjševanjem tveganja)
- na zahtevo Evropske agencije za zdravila.

**DODATEK III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

**A. OZNAČEVANJE**

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI IN PRIMARNI OVOJNINI**

**ŠKATLA S PRETISNIMI OMOTI**

**1. IME ZDRAVILA**

Thelin 100 mg filmsko obložene tablete  
natrijev sitaksentanat

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN**

Ena tableta vsebuje 100 mg natrijevega sitaksentanata.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsebuje laktoza monohidrat

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

14 filmsko obloženih tablet v pretisnih omotih  
28 filmsko obloženih tablet v pretisnih omotih  
56 filmsko obloženih tablet v pretisnih omotih  
84 filmsko obloženih tablet v pretisnih omotih

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Peroralna uporaba.  
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN  
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP: {MM/LLLL}

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Pfizer Limited  
Sandwich  
Kent CT13 9NJ  
Velika Britanija

**12. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/06/353/001 (14 filmsko obloženih tablet v pretisnih oмотih)  
EU/1/06/353/002 (28 filmsko obloženih tablet v pretisnih oмотih)  
EU/1/06/353/003 (56 filmsko obloženih tablet v pretisnih oмотih)  
EU/1/06/353/004 (84 filmsko obloženih tablet v pretisnih oмотih)

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot: {številkа}

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

Izdaja zdravila je le na recept.

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

sitaksentanat

Se izpiše v Braillovi pisavi ob izdelavi.

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU**

**Pretisni omoti iz aluminija in s podlago iz PVC/ACLAR/papirja**

**1. IME ZDRAVILA**

Thelin 100 mg filmsko obložene tablete  
natrijev sitaksentanat

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Pfizer Limited

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP: {MM/LLLL}

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot: {števila}

**5. DRUGI PODATKI**

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI IN PRIMARNI OVOJNINI**

**Nalepka na plastenki (fix-a form)**

**1. IME ZDRAVILA**

Thelin 100 mg filmsko obložene tablete  
natrijev sitaksentanat

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN**

Ena tableta vsebuje 100 mg natrijevega sitaksentanata.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsebuje laktoza monohidrat

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

28 filmsko obloženih tablet

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Peroralna uporaba.  
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN  
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP:

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH  
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Pfizer Limited  
Sandwich  
Kent CT13 9NJ  
Velika Britanija

**12. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/06/353/005

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot:

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

Izdaja zdravila je le na recept.

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

sitaksentanat

Se izpiše v Braillovi pisavi ob izdelavi.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

**B. NAVODILO ZA UPORABO**

Zdravilo nima veā dovoljenja za promet

## NAVODILO ZA UPORABO

### **Thelin 100 mg filmsko obložene tablete** natrijev sitaksentanat

#### **Pred začetkom jemanja natančno preberite navodilo!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

#### **Navodilo vsebuje:**

1. Kaj je zdravilo Thelin in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Thelin
3. Kako jemati zdravilo Thelin
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Thelin
6. Dodatne informacije

#### **1. KAJ JE ZDRAVILO THELIN IN ZA KAJ GA UPORABLJAMO**

Zdravilo Thelin pomaga pri zniževanju krvnega tlaka v žilah, če je krvni tlak zvišan zaradi pljučne arterijske hipertenzije (PAH). Izraz pljučna arterijska hipertenzija pomeni, da srce težko črpa kri v pljuča. Zdravilo Thelin niža krvni tlak s širjenjem teh žil, tako da lahko srce učinkoviteje črpa kri. Zaradi tega boste lažje opravili več aktivnosti.

#### **2. KAJ MORATE VEDETI, PREDEN BOSTE VZELI ZDRAVILO THELIN**

##### **Ne jemljite zdravila Thelin:**

- Če ste **alergični** na (preobčutljivi za) natrijev sitaksentanat ali katerikoli sestavino zdravila v teh tabletah.
- Če imate ali ste imeli **resne težave z jetri**.
- Če imate **zvišane ravni določenih jetrnih encimov** (ki se določajo s preiskavo krvi).
- Če jemljete **ciklosporin A** (uporablja se za zdravljenje luskavice in revmatoidnega artritisa ter za preprečevanje zavrnitve presajenih jeter ali ledvic).
- Če **dojite** (preberite poglavje „Nosečnost in dojenje“ v nadaljevanju).
- Če ste **otrok ali mladostnik**, mlajši od 18 let.

##### **Bodite posebno pozorni pri jemanju zdravila Thelin:**

- Če lahko **zanosite** ali če ste noseči (preberite poglavje „Nosečnost in dojenje“ v nadaljevanju).
- Če se pri vas **pojavi težave z jetri** ali simptomi, ki so povezani z jetri (glejte poglavje „Preiskave za težave z jetri“ v nadaljevanju).
- Če **jemljete ali ste začeli jemati zdravila proti strjevanju krvi** (npr. varfarin, acenokumarol, fenprokumon ali fluindion) za preprečevanje nastajanja krvnih strdkov. Vaš zdravnik bo morda moral prilagoditi odmerek teh zdravil.
- Če **jemljete statin** (npr. prevastatin ali simvastatin).
- Če jemljete **visoke odmerke nifedipina**.

## **Obvestite svojega zdravnika, če katerikoli primer velja za vas, preden začnete jemati zdravilo Thelin.**

Predn boste prvič vzeli zdravilo Thelin, boste opravili naslednji dve preiskavi krvi in nato še v določenih časovnih presledkih med zdravljenjem.

### **Preiskave za težave z jetri**

Zdravilo Thelin lahko vpliva na jetra. Zdravnik bo pred zdravljenjem z natrijev sitaksentanat in med zdravljenjem opravil preiskave krvi, da preveri, ali vaša jetra delujejo pravilno. Pomembno je, da se te preiskave opravijo vsak mesec zdravljenja, čeprav nimate nobenih simptomov.

Če opazite kateregakoli od naslednjih znakov:

- slabost (navzeja),
- bruhanje,
- izguba apetita,
- zvišana telesna temperatura,
- nenavadna utrujenost,
- bolečine v trebuhu (abdominalne bolečine),
- rumeno obarvanje kože in oči (zlatenica),

**nemudoma obvestite svojega zdravnika.** To so lahko znaki, da vaša jetra ne delujejo pravilno.

### **Preiskave za slabokrvnost**

Te preiskave boste opravili pred zdravljenjem, nato pa en mesec in tri mesece po začetku jemanja tablet zdravila Thelin. Nato boste preiskave za slabokrvnost (zmanjšano število rdečih krvničk v krvi) opravljali vsake tri mesece.

Zaradi vaše lastne varnosti je zelo pomembno, da redno opravljate krvne preiskave.

### **Jemanje drugih zdravil**

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katerikoli zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta in vključno z različnimi pripravki ter vitamini.

Ta zdravila lahko motijo delovanje zdravila Thelin.

Ne jemljite zdravila Thelin, če jemljete ciklosporin A.

Zdravilo Thelin morate jemati previdno, če jemljete ali ste začeli jemati antagonist vitamina K (npr. varfarin, acenokumarol, fenpropakumon ali fluindion).

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Ne vozite avtomobila oziroma ne upravljajte z orodji ali stroji, če ste omotični.

### **Nosečnost in dojenje**

Če lahko zanosite, morate med jemanjem zdravila Thelin uporabljati učinkovito kontracepcijo. Vaš zdravnik vam bo svetoval o najbolj primerni metodi kontracepcije. Vaš zdravnik vam lahko priporoči mesečno testiranje nosečnosti v času jemanja zdravila Thelin.

Če ne dobite menstruacije ali če menite, da ste noseči, nemudoma obvestite svojega zdravnika. Morda bo želel/a, da prekinete zdravljenje z zdravilom Thelin. **Nemudoma obvestite svojega zdravnika, če ste noseči ali če načrtujete zanositev v bližnji prihodnosti.**

**Ne dojite** med jemanjem tega zdravila, saj ni znano, ali prehaja v materino mleko.

### **Pomembne informacije o nekaterih sestavinah zdravila Thelin**

Tablete Thelin vsebujejo laktozo monohidrat. Če imate intoleranco za kakšne sladkorje, obvestite svojega zdravnika, preden začnete jemati tablete Thelin.

### 3. KAKO JEMATI ZDRAVILO THELIN

#### **Običajen odmerek je ena 100 mg tableta enkrat na dan.**

Pri jemanju zdravila Thelin natančno upoštevajte zdravnikova navodila. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

- **Tableto vzemite vedno ob isti uri**, da si boste lažje zapomnili. Pogoltnite celo tableto skupaj z vodo. Ni pomembno, ali tableto vzamete s hrano ali brez.

**Ne vzemite več kot ene tablete na dan.** Preden boste začutili učinek, boste morda morali jemati zdravilo Thelin en mesec ali dva.

#### **Če ste vzeli večji odmerek zdravila Thelin, kot bi smeli**

Če ugotovite, da ste vzeli več tablet zdravila Thelin, kot vam je naročil zdravnik (ali če je vaše tablete zdravila Thelin vzel kdo drug), nemudoma obvestite svojega zdravnika. Če zdravnika ne morete obvestiti takoj, pojdite v najbližjo bolnišnico in vzemite škatlo s seboj.

#### **Če ste pozabili vzeti zdravilo Thelin**

Če ste pozabili vzeti odmerek, vzemite pozabljeni odmerek, ko se spomnite. **Vendar ne vzemite dveh tablet v istem dnevu.**

#### **Če ste prenehali jemati zdravilo Thelin**

Posvetujte se s svojim zdravnikom, preden prekinete zdravljenje.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi tega zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

### 4. MOŽNI NEŽELENI UČINKI

Kot vsa zdravila ima lahko tudi zdravilo Thelin neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

**Zelo pogosti neželeni učinki** (pri več kot 1 od 10 bolnikov) so:

- glavobol.

**Pogosti neželeni učinki** (se verjetno pojavijo pri več kot 1 od 100 bolnikov) so:

- otekanje rok in nog,
- nespečnost,
- zamašen nos in krvavitve iz nosu,
- krvavitve iz dlesni
- občutek slabosti ali slabost, težavno iztrebljanje, bolečine v trebuhu, prebavne motnje in driska,
- rdečica,
- krči v mišicah,
- omotica,
- utrujenost,
- počasnejše strjevanje krvi.
- porumenelost kože ali oči (zlatenica) ter dolgotrajna slabost v želodcu in/ali bruhanje so lahko znaki spremenjenega delovanja jeter

**Redki neželeni učinki** (se verjetno pojavijo pri manj kot 1 od 1000 bolnikov) so:

- okvara jeter
- izpuščaj
- anemija (majhno število rdečih krvnih celic)

Za več podatkov o težavah z jetri glejte „Preiskave za težave z jetri“ v poglavju 2.

Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

## 5. SHRANJEVANJE ZDRAVILA THELIN

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Zdravila Thelin ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na pretisnem omotu, plastenki ali škatli poleg oznake EXP. Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne potrebujete več, se posvetujte s farmacevtom. Takšni ukrepi pomagajo varovati okolje.

## 6. DODATNE INFORMACIJE

### Kaj vsebuje zdravilo Thelin

- **Zdravilna učinkovina** je natrijev sitaksentanat.

Pomožne snovi so:

- **Jedro tablete** vsebuje mikrokristalno celulozo (E460), laktozo monohidrat, hipromelozo (E464), natrijev škrobni glikolat, magnezijev stearat (E470b), brezvodni natrijev hidrogenfosfat (E339), askorbilpalmitat (E304), dinatrijev edetat in natrijev dihidrogenfosfat (E339).
- **Filmska obloga** vsebuje stearinsko kislino (E570b), hipromelozo (E464), mikrokristalno celulozo (E460), titanov dioksid (E171), rumeni železov oksid dihidrat (E172), rdeči železov oksid dihidrat (E172) in smukec (E553b).

### Izgled zdravila Thelin in vsebina pakiranja

Thelin 100 mg filmsko obložene tablete so rumene do oranžne barve v obliki kapsule z napisom T-100 na eni strani.

Zdravilo Thelin je na voljo v pretisnih oмотih s 14, 28, 56 in 84 tabletami ter plastenkah z 28 tabletami.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

### Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec

#### Imetnik dovoljenja za promet:

Pfizer Limited  
Sandwich  
Kent CT13 9NJ  
Velika Britanija

#### Izdelovalec:

Pfizer Service Company  
Hoge Wei 10  
B-1930  
Zaventem  
Belgija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

**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: +30 210 678 5800

**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 &amp; ARAOUZOS LTD,

Τηλ: +35722818087

**Luxembourg/Luxemburg**

Pfizer S.A.

Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

**Magyarország**

Pfizer Kft.

Tel.: + 36 1 488 37 00

**Malta**

V.J. Salomone Pharma Ltd.

Tel : + 356 21 22 01 74

**Nederland**

Pfizer bv

Tel: +31 (0)10 406 43 01

**Norge**

Pfizer AS

Tlf: +47 67 52 61 00

**Österreich**

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.

Tel: +43 (0)1 521 05-0

**Polska**

Pfizer Polska Sp. z o.o.

Tel: +48 22 335 61 00

**Portugal**

Laboratórios Pfizer, Lda.

Tel: +351 21 423 5500

**România**

Pfizer România S.R.L.

Tel: +40 21 207 28 00

**Slovenija**

Pfizer Luxembourg SARL

Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmaceutске dejavnosti, Ljubljana

Tel: + 386 (0)1 52 11 400

**Slovenská republika**

Pfizer Luxembourg SARL organizačná zložka

Tel: +421-2-3355 5500

**Suomi/Finland**

Pfizer Oy

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

**Sverige**

Pfizer AB

Tel: + 46 (0)8 550 520 00

**Latvija**

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

**United Kingdom**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0)1304 616161

**Lietuva**

Pfizer Luxembourg SARL filiālas Lietuvoje  
Tel. +3705 2514000

Navodilo je bilo odobreno

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu/>, kjer lahko najdete tudi povezave do drugih spletnih strani o redkih boleznih in zdravljenju.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet