

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Thelin 100 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 100 mg ситаксентан натрий (*sitaxentan sodium*)

Помощни вещества:

Съдържа също така 166,3 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки

Филмирани жълто-оранжеви таблетки под формата на капсула с вдлъбнато релефно означение „Т-100” от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на пациенти с белодробна артериална хипертония (БАХ), принадлежащи към функционален клас III по класификацията на СЗО, с цел подобряване на двигателния капацитет. Доказана е ефикасност при първична белодробна хипертония и белодробна хипертония, свързана със заболявания на съединителната тъкан.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечение трябва да бъде започнато и наблюдавано само от лекар с опит в лечението на БАХ.

Thelin се приема перорално по 100 mg веднъж дневно. Може да се приема със или без храна, без значение по кое време на деня.

В случай на клинично влошаване, въпреки лечението с Thelin за поне 12 седмици, е необходимо да се обмислят алтернативни терапевтични подходи. Част от пациентите, обаче, които не са се повлияли до 12-та седмица на лечението си с Thelin, се повлияват благоприятно до 24-та седмица, затова може да се обсъди допълнително лечение за 12 седмици.

По-високите дози не носят допълнителна полза, достатъчна да компенсират увеличаване на риска от нежелани реакции, в частност увреждане на черния дроб (виж точка 4.4).

Прекратяване на лечението

Опитът при рязко спиране на ситаксентан натрий е ограничен. Няма доказателства за остър ребаунд.

Дозировка при чернодробно увреждане

Проучвания на пациенти с предшествашо чернодробно увреждане не са били провеждани. Thelin е противопоказан при пациенти с повишени чернодробни аминотрансферази преди започване на лечението (> 3 x горна граница на норма (ГГН)) или с повишен директен билирубин > 2 x ГГН преди започване на лечението (вж. точка 4.3).

Дозировка при бъбречни увреждания

Не се налага корекция на дозата при пациенти с бъбречни увреждания.

Употреба при деца и юноши (< 18 години).

Thelin не се препоръчва за употреба при деца и юноши под 18 години поради липса на данни за безопасност и ефикасност.

Пациенти в старческа възраст:

Не се налага корекция на дозата при пациенти над 65 години.

Употреба при пациенти, приемащи други лекарства:

Ефикасността и безопасността на приемането на Thelin, паралелно с други лечения на БАН, (например, епопростенол, силденафил, илопрост) не са проучени в контролирани клинични изпитвания. Ето защо се препоръчва да се внимава в случай на паралелна употреба с други лекарства.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества.

Леко до тежко чернодробно увреждане (клас А-С по Child-Pugh).

Повишени аминотрансферази преди започване на лечението (аспартат аминотрансфераза (АСАТ) и/или аланин аминотрансфераза (АЛАТ) > 3 x ГГН)

Повишен директен билирубин > 2 x ГГН преди започване на лечението.

Едновременно прилагане с циклоспорин А (виж точка 4.5).

Кърмене (виж точка 4.6).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Ефикасността на Thelin като монотерапия при пациенти с NYHA/C3O функционален клас IV на БАХ не е установена. Ако клиничното състояние се влошава, трябва да се има предвид преминаване към терапия, препоръчана в напреднал стадий на болестта (напр. епопростенол) (виж точка 4.2).

Чернодробна функция

Отклонения в чернодробната функция се свързват с БАХ. Антагонистите на ендотелиновите рецептори, като клас, се свързват с отклонения в чернодробната функция.

Повишения на АСАТ и/или АЛАТ, свързани с Thelin, настъпват както рано, така и късно в хода на лечението, обикновено прогресират бавно и са типично асимптомни. По време на клиничните проучвания тези промени обикновено са били обратими, когато са спазвани препоръките за проследяване и прекратяване на лечението. Повишените чернодробни трансаминази може да се върнат до нормалните си стойности спонтанно, докато лечението със ситаксентан натрий продължава.

Механизмът на чернодробна токсичност не е напълно документиран и може да се различава при различните ендотелин-рецепторни антагонисти. Съответното внимание трябва да се обръща преди започване на лечение със ситаксентан при пациенти, прекъснали лечение с други ендотелин-рецепторни антагонисти, поради отклонения в чернодробните ензими (вж. точка 4.8).

Тъй като свързаните с лечението повишения на АСАТ и/или АЛАТ са маркер за потенциално сериозно чернодробно увреждане, нивата на чернодробните трансминази трябва да бъдат измервани преди започване на лечение и след това на месечни интервали. Ако преди започване на терапия нивата на АСАТ и/или АЛАТ са > 3 x ГГН, или директният билирубин е > 2 x ГГН употребата на Thelin е противопоказана (виж точка 4.3).

Препоръки в случай на свързани с лечението повишения на АСАТ/АЛАТ :

Ако стойностите на АЛАТ/АСАТ се повишат до следните нива, се прави промяна в наблюдението или лечението:

> 3 и ≤ 5 x ГГН: Необходимо е потвърждение чрез друг тест на чернодробната функция в рамките на 2 седмици; ако се потвърди, решение за продължаване или спиране на прилагането на Thelin трябва да се вземе индивидуално. Да се продължи мониторирането на трансминазите поне на всеки 2 седмици. Ако нивата на трансминазите се възстановят до стойностите преди лечението, да се обмисли продължаване на първоначалната схема на лечение, съгласно описаните по-долу условия.

> 5 и ≤ 8 x ГГН: Необходимо е потвърждение чрез друг тест на чернодробната функция; при потвърждаване лечението трябва да бъде спряно и да се започне проследяване на нивата на трансминазите поне на всеки 2 седмици, докато се нормализират. Ако нивата на трансминазите се върнат до стойностите преди лечението, да се обмисли възобновяване на лечението с Thelin съгласно условията, описани по-долу.

> 8 x ГГН: лечението трябва да се спре и повторно започване на Thelin не трябва да се обмисля.

Ако повишенията на чернодробните трансминази се придружават от клинични симптоми на чернодробно увреждане (като гадене, повръщане, анорексия, температура, коремна болка, жълтеница или необичайна сънливост или умора) или увеличаване на общия билирубин > 2 x ГГН, лечението трябва да се прекрати без да се обсъжда възобновяване на терапията с Thelin.

Възобновяване на лечението

Възобновяване на лечението с Thelin може да бъде обмислено, само ако потенциалните ползи от него надвишават потенциалните рискове и когато нивата на чернодробните трансминази са в стойности от преди започване на лечението с Thelin. Препоръчва се консултация с хепатолог. Възобновяването трябва да следва препоръките, подробно описани в точка 4.2. След това нивата на трансминазите трябва да бъдат проверени 3 дни след реинтродукцията, после отново след още 2 седмици, а след това според описаните по-горе препоръки.

Предшестващо чернодробно увреждане

Проучвания при пациенти с предшестващо чернодробно увреждане не са били провеждани. Thelin е противопоказан при пациенти с повишени чернодробни трансминази преди започване на лечението (> 3 x ГГН) или с повишен директен билирубин > 2 x ГГН преди започване на лечението, вижте точка 4.3.

Кървене

При лечение с Thelin съществува повишен риск от кървене, най-вече под формата на кръвотечение от носа и кървене на венците.

Антагонисти на витамин К

Thelin увеличава плазмените нива на антагонистите на витамин К, като варфарин, аценокумарол и фенпрокомон (вж. точка 4.5).

Лекарства, които инхибират полипептидите, транспортиращи органични аниони (ОАТР)

Степента на взаимодействие със силни ОАТР инхибитори (например някои статини, протеиназни инхибитори, туберкулостатци) не е известна. Тъй като това може да доведе до повишаване на плазмените нива на ситаксентан натрий, пациентите, които се нуждаят от тази

комбинация, трябва да бъдат внимателно наблюдавани за нежелани реакции, свързани със ситаксентан натрий (виж точка 4.6).

Перорални контрацептиви

Thelin повишава естрогенната експозиция при едновременно прилагане с перорални контрацептиви (виж точка 4.5). Следователно, особено при жени, които пушат, има повишен риск от тромбоемболизъм. Поради теоретично по-висок риск от тромбоемболизъм, трябва да се обмисли традиционното съпътстващо приложение на антагонисти на витамин К.

Бременност

Поради възможен тератогенен ефект лечение с Thelin не трябва да се започва при жени с детероден потенциал, освен ако не се използва подходяща контрацепция. Ако е необходимо, трябва да се направи тест за бременност (виж точка 4.6).

Белодробна венооклузивна болест (БВОб)

Няма налични данни за Thelin при пациенти с белодробна хипертония, свързана с белодробна венооклузивна болест. Съобщавани са обаче случаи на животозастрашаващ белодробен оток при прилагане на вазодилататори (главно простаглицин) при такива пациенти. Впоследствие, ако се появят признаци на белодробен оток при прилагане на Thelin при пациенти с белодробна хипертония, трябва да се има предвид възможността за свързана белодробна венооклузивна болест.

Концентрация на хемоглобин

Лечението с Thelin се свързва с доза-зависимо понижаване на хемоглобина (виж точка 4.8). В по-голяма степен това намаление на концентрацията на хемоглобин се наблюдава през първите няколко седмици на лечението и нивата на хемоглобин се стабилизират до 4 седмици от лечението с Thelin. Препоръчително е нивата на хемоглобин да се проверят преди лечението, след 1 и 3 месеца, и на всеки 3 месеца след това. Ако настъпи значително намаление на концентрацията на хемоглобин, трябва да се проведе допълнително изследване, за да се определи причината и нуждата от специфично лечение.

Помощни вещества:

Филмираните таблетки Thelin съдържат лактоза монохидрат. Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Lapp лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ситаксентан натрий се метаболизира в черния дроб от цитохром P450 CYP2C9 и CYP3A4/5 изоензими. Ситаксентан натрий е инхибитор на CYP2C9 и в по-малка степен на CYP2C19, CYP3A4/5 и CYP2C8. Плазмените концентрации на лекарства, основно метаболизирани от CYP2C9, могат да се повишат при едновременно прилагане със ситаксентан натрий. Едновременното прилагане с лекарства, метаболизирани от CYP2C19 или CYP3A4/5, не се очаква да доведе до клинично значими лекарствени взаимодействия. Ситаксентан натрий не засяга р-гликопротеин транспортера, но е прието, че е субстрат на OATP транспортерните протеини

Ефекти на други лекарствени продукти върху Thelin

Инхибитори на полипептидите, транспортиращи органични аниони (OATP):

Едновременното прилагане с циклоспорин А, мощен OATP инхибитор, води до 6-кратно увеличение на C_{min} и 67% увеличение на AUC на ситаксентан, затова употребата на Thelin при пациенти, приемащи системен циклоспорин А, е противопоказана (виж точка 4.3). Клирънсът на циклоспорин А е непроменен.

Степента на взаимодействие с други OATP инхибитори (някои HMG CoA редуктазни инхибитори, напр. аторвастатин; протеазни инхибитори, напр. ритонавир; туберкулостатици

напр. рифампицин) не е известна, но може да доведе до повишени плазмени нива на ситаксентан. Клиничната значимост на това не е известна. Пациентите, които се нуждаят от комбинация, трябва да бъдат стриктно мониторирани. Освен това, проучванията върху клиничните взаимодействия с нелфинавир, умерено мощен ОАТР инхибитор, и правастатин, слаб ОАТР инхибитор, не води до клинично значими промени в плазмените нива на ситаксентан.

Флуконазол (инхибитор на CYP2C19, CYP2C9 и CYP3A4/5): Едновременното прилагане на Thelin и флуконазол няма ефект върху клирънса на ситаксентан натрий.

Кетоконазол (субстрат и инхибитор на CYP3A4/5): Едновременното приложение с Thelin не води до клинично значима промяна в клирънса на ситаксентан натрий или кетоконазол.

Нелфинавир (субстрат на CYP3A4/5, CYP2C19): Едновременното приложение с Thelin не води до клинично значима промяна в клирънса на ситаксентан натрий или нелфинавир. Клирънсът на нелфинавир не е бил клинично значимо променен при един индивид, класифициран като CYP2C19 слаб метаболитатор.

Ефекти на Thelin върху други лекарствени продукти

Варфарин (антагонист на витамин К, субстрат на CYP2C9): Едновременното лечение с ситаксентан натрий води до 2,4 пъти повишение на експозицията на S-варфарин. Индивиди, приемащи варфарин, достигат терапевтичен антикоагулантен ефект (Международно нормализирано отношение (INR)) с по-ниски дози на антикоагуланта при наличие на ситаксентан натрий. Очаква се подобно засилване на антикоагулантния ефект да се наблюдава с аналози на варфарин, включително аценокумарол, фенпрокумон и флуиндион. При започване на терапия с антагонист на витамин К при пациент, приемаш ситаксентан натрий, е препоръчително да се започне с най-ниската възможна доза. При пациенти, които вече приемат витамин К антагонист, е препоръчително дозата на антагониста на витамин К да се намали при включване на ситаксентан натрий. При всички случаи INR трябва да се проследява редовно. Увеличаването на дозата на антагониста на витамин К трябва да става постепенно, за да се достигне съответното таргетно INR. Ако INR не се проследява адекватно и увеличената експозиция на витамин К антагониста остане незабелязана, може да настъпят епизоди тежко или животозастрашаващо кървене.

Перорални контрацептиви (субстрат на CYP3A4/5): Едновременното приложение на Thelin и Ortho-Novum 1/35 (1 mg норетиндрон/ 0,035 mg етинилестрадиол) води до повишаване на експозицията на етинилестрадиол (субстрат на CYP3A4/5) и норетиндрон (CYP3A4/5) съответно с 59% и 47%. Въпреки това, ситаксентан натрий не повлиява антиовулационната активност на пероралните контрацептиви, установена чрез плазмените концентрации на фоликулостимулиращия хормон (FHS), лутеинизиращия хормон (LH) и прогестерон (виж точка 4.4).

Силденафил (субстрат на CYP3A4): Еднократна доза силденафил 100 mg, приеман едновременно с Thelin, увеличава C_{max} и AUC_{∞} на силденафил съответно с 18% и 28%. Няма промяна на C_{max} или AUC за активния метаболит n-десметилсилденафил. Тези промени в плазмените концентрации на силденафил не се считат за клинично значими. Взаимодействието със силденафил може да бъде сериозно, ако настъпи хипотония под определено ниво на безопасност. Резултати от проучване предполагат, че не е необходимо да се адаптира дозата на силденафил по време на едновременната употреба на ситаксентан натрий.

Омепразол (субстрат на CYP2C19): Едновременната употреба на Thelin с омепразол повишава AUC_{0-24} на омепразол с 30%; C_{max} остава без промяна. Промяната в AUC не се счита за клинично значима.

Дигоксин (субстрат на р-гликопротеин): Едновременната употреба на Thelin не променя фармакокинетиката на дигоксин, което показва липса на ефект върху преносителя на р-гликопротеина.

Не са проведени проучвания за клинични взаимодействия със субстрат на CYP 2C8. Следователно не може да се изключи взаимодействие с такова лекарство.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност

Няма данни за употреба на ситаксентан натрий по време на бременност при хора. Ситаксентан натрий има тератогенно действие при плъхове (виж точка 5.3). Потенциалните ефекти върху хора не са известни. Thelin не трябва да се приема по време на бременност, освен ако не е категорично необходимо, тоест при липса на алтернативни възможности за лечение.

Кърмене

Ситаксентан натрий е бил установен в плазмата на малките, които са били кърмени от женски плъхове, третирани с ситаксентан натрий, което показва наличие на ситаксентан натрий в млякото. Не е известно дали ситаксентан натрий се екскретира в кърмата. Жените не трябва да кърмят, докато приемат Thelin.

Жени с детероден потенциал

Лечение не трябва да се започва при жени с детероден потенциал, освен ако не прилагат подходяща контрацепция, поради възможен тератогенен ефект. Ако е необходимо, трябва да се направи тест за бременност.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Известен нежелан ефект е замаяност, която може да рефлектира върху способността за шофиране или работата с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Общо описание

Безопасността на Thelin е оценена в клинични проучвания при повече от 1 200 пациенти с БАХ, както и по **постмаркетингови данни за безопасност**. При препоръчаната доза по време на плацебо контролираните изпитвания при БАХ, най-честите нежелани реакции от лекарството, считани за поне възможно свързани с лечението с Thelin, са главоболие при 15% от пациентите, периферен оток и назална конгестия, и двете при 9% от пациентите.

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Честотите се представят като *много чести* ($\geq 1/10$), *чести* ($> 1/100$, $< 1/10$), *нечести* ($> 1/1\,000$, $\leq 1/100$), *редки* ($> 1/10\,000$, $\leq 1/1\,000$), и *много редки* ($\leq 1/10\,000$).

Нежелани лекарствени реакции

Системо-органи класове / Нежелана лекарствена реакция	Честота
<i>Нарушения на кръвта и лимфната система</i>	
Намаление на хемоглобина (рядко водещо до анемия), намаление на хематокрита	Нечести

<i>Нарушения на нервната система</i>	
Главоболие	Много чести
Безсъние, замаяване	Чести
<i>Съдови нарушения</i>	
Кървене от венците, зачервяване	Чести
<i>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</i>	
Назална конгестия, епистаксис	Чести
<i>Стомашно-чревни нарушения</i>	
Гадене, констипация, болка в горната част на корема, повръщане, диспепсия и диария	Чести
<i>Хепатобилиарни нарушения</i>	
Повишение на чернодробните аминотрансфери, повишение на билирубина (свързано с повишение на чернодробните аминотрансфери)	Чести
Симптоматичен хепатит	Редки
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i>	
Обрив (различни типове и проявления)	Редки
<i>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</i>	
Мускулни крампи	Чести
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</i>	
Умора, оток (най-често периферен)	Чести
<i>Изследвания</i>	
Повишение на INR (при съпътстваща терапия с витамин К антагонист). Повишение на протромбиновото време (PT) (при съпътстваща терапия с витамин К антагонист).	Чести

Повишени чернодробни трансаминази (вж. точка 4.4)

Повишени нива на АСАТ и/или АЛАТ са асоциирани със ситаксентан натрий. В проучвания фаза 2 и 3 с перорално приложение на ситаксентан при пациенти с белодробна артериална хипертония се наблюдава повишаване на АЛАТ и/или АСАТ >3 ГГН при 5% от пациентите на плацебо (N = 155) и при 7% от пациентите, лекувани с Thelin 100 mg (N = 887). Повишаването на стойностите на АЛАТ > 5 ГГН е 4 % (36/887) за ситаксентан 100 mg и 0,6% в групата на плацебо (1/155).

Популацията на ситаксентан включва също пациенти (N = 53), които са спрели лечение с друг антагонист на ендотелиновите рецептори поради отклонения в чернодробната функция. Тази специфична група е с по-висок риск (19%; N = 10/53) от повишаване на АСАТ и/или АЛАТ > 3

х ГГН, което показва, че е необходимо да се приложи съответно наблюдение при започване на лечение със ситаксентан в тази популация пациенти.

Намален хемоглобин (виж точка 4.4)

Общото средно понижаване на концентрацията на хемоглобина при пациенти, лекувани с Thelin, е 0,5 g/dl (промяна към края на лечението). При плацебо контролирани проучвания, изразено намаляване на хемоглобина (>15% намаляване от изходно ниво със стойност, по-ниска от долната граница на нормата) е наблюдавано при 7% от пациентите, лекувани с Thelin (N = 149) и при 3% от пациентите на плацебо (N = 155). Намаляване на концентрацията на хемоглобина с поне 1 g/dl е наблюдавано при 60% от пациентите, лекувани с Thelin, в сравнение с 32% от пациентите на плацебо.

Постмаркетингов опит

Съобщаваните нежелани лекарствени реакции по време на постмаркетинговия период до днес са сходни с тези, съобщавани при клиничните проучвания. Случаи на едновременно повишение на трансаминазите (АЛАТ и/или АСАТ) > 8 х ГГН и общия билирубин > 2 х ГГН са съобщавани след употребата на ситаксентан натрий. Това може да доведе до чернодробна недостатъчност, която да бъде фатална, и подчертава нуждата от редовно проследяване на трансаминазите и билирубина.

4.9 Предозиране

Няма специален опит в лечението на предозиране с Thelin. В случай на предозиране трябва да се използват симптоматични и поддържащи мерки.

По време на клинични проучвания, Thelin е бил прилаган на здрави доброволци в дневна перорална доза 1 000 mg/ден за 7 дни. Най-честите нежелани ефекти при тази доза са били главоболие, гадене и повръщане.

В едно открито проучване на хипертония 10 пациенти получавали 480 mg два пъти дневно (приблизително 10-кратно повишаване на дневната доза в сравнение с максимално препоръчаната дневна доза) в продължение на две седмици. Главоболие (в някои случаи тежко), периферен оток и анемия са били най-честите нежелани събития, съобщавани при тези пациенти, като нито едно не е било счетено за сериозно.

В открито проучване при БАХ е съобщено за един фатален случай на чернодробна недостатъчност след продължително прилагане на ситаксентан в доза 600 mg/дневно, прилагана като 300 mg два пъти дневно.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други антихипертензивни средства, АТС код: C02KX03

Механизъм на действие

Ендотелин -1 (ЕТ-1) е мощен съдов паракринен и автокринен пептид в белия дроб и може също да предизвика фиброза, клетъчна пролиферация, сърдечна хипертрофия, ремоделиране и има проинфламаторно действие. Концентрациите на ЕТ-1 са повишени в плазмата и белодробната тъкан на пациенти с белодробна артериална хипертония (БАХ), както и при други сърдечно-съдови нарушения и заболявания на съединителната тъкан, включително склеродермия, остра и хронична сърдечна недостатъчност, миокардна исхемия, системна хипертония и атеросклероза, което предполага патогенетична роля на ЕТ-1 при тези заболявания. При БАХ и сърдечна недостатъчност, в отсъствието на антагонизиране на ендотелиновите рецептори, повишената концентрация на ЕТ-1 силно корелира с тежестта и

прогнозата на тези заболявания. В допълнение, БАХ се характеризира също така с намалена активност на азотния оксид.

Ефектите на ET-1 се осъществяват чрез ендотелин А рецепторите (ETA), намиращи се върху гладкомускулните клетки, и ендотелин В рецепторите (ETB), намиращи се върху ендотелните клетки. Основните ефекти от свързването на ET-1 с ETA са вазоконстрикция и съдово ремоделиране, докато свързването с ETB води до намаляване на нивата на ET-1, както и до съдоразширяващи /антипролиферативни ефекти, дължащи се отчасти на освобождаване на азотен оксид и простаглицин.

Thelin е мощен (K_i 0,43 nM) и високоселективен ETA антагонист (приблизително 6 500 пъти по-селективен към ETA в сравнение с ETB).

Ефикасност

Две рандомизирани, двойно-слепи, мултицентрови, плацебо-контролирани проучвания са проведени, за да се докаже ефикасността. STRIDE-1, които включва 178 пациента, сравнява две перорални дози на Thelin (100 mg веднъж дневно и 300 mg веднъж дневно) с плацебо при лечение за период от 12 седмици. 18-седмичното проучване STRIDE-2, проведено при 246 пациента, включва 4 терапевтични рамена: плацебо веднъж дневно, Thelin 50 mg веднъж дневно, Thelin 100 mg веднъж дневно и открито приложение на босентан два пъти дневно (със сляпа оценка за ефикасност, прилаган в съответствие с одобрената кратка характеристика на продукта).

STRIDE-4 включва 98 пациенти, рандомизирани на ситексентан натрий 50 mg, 100 mg и плацебо еднократно дневно за 18 седмици. Крайните точки за ефикасност включват субмаксимален двигателен капацитет, функционален клас по СЗО и време до клинично влошаване при всички проучвания и хемодинамика за STRIDE-1.

Пациентите са били с умерена до тежка (NYHA/СЗО функционален клас II-IV) БАХ, дължаща се на идиопатична белодробна артериална хипертония (ИБАХ (IPAH), известна още като първична белодробна артериална хипертония), болест на съединителната тъкан (БСТ) или вроден сърдечен порок (ВСП).

При тези проучвания изследваното лекарство е било добавено към основната терапия на пациентите, която е можело да включва комбинация от дигоксин, антикоагуланти, диуретици, кислород и вазодилататори (например блокери на калциевите канали, АСЕ-инхибитори). Пациенти с предшестващи белодробни заболявания и такива, на които е прилагано неконвенционално лечение за БАХ (напр. илопрост), са били изключени.

Субмаксимален двигателен капацитет: Той е определен чрез измерване разстоянието, изминато с ходене за 6 минути (6-минутен тест за ходене) на 12-та седмица в STRIDE-1 и на 18-та седмица в STRIDE-2 и STRIDE-4. И в двете проучвания STRIDE-1 и STRIDE-2 лечението с Thelin е довело до сигнификантно нарастване на двигателния капацитет. Плацебо-коригираното увеличение на изминатото разстояние в цялата група спрямо изходните стойности е било съответно 35 метра ($p = 0,006$; ANCOVA) и 31 метра ($p < 0,05$; ANCOVA). В STRIDE-4 е наблюдавано статистически несигнификантно, плацебо-коригирано, средно подобрене от 24,3 метра ($p=0,2078$) за цялата група. При пациентите с БАХ, свързана с болест на съединителната тъкан (БСТ), в STRIDE-1 и STRIDE-2 е наблюдавана статистически значима разлика спрямо плацебо (37,73 м., $p < 0,05$).

Хемодинамични параметри: Те са оценени в STRIDE-1 при пациенти и от двата функционални класа II и III. В сравнение с плацебо Thelin е довел до статистически значимо подобрене на белодробното съдово съпротивление (БСС) и сърдечния индекс (СИ) след 12-седмично лечение (вж. по-долу).

Сравнение на промяната от изходното ниво в БСС и СИ на 12-та седмица от лечението по функционален клас - STRIDE-1: Ситаксентан 100 mg спрямо плацебо

Функционален клас	Медиана на разликата спрямо плацебо (95% CI)	P-Стойност
БСС (dyne*sec/cm ⁵)		
II	-124 (-222,7, -17,8)	0,032
III	-241,2 (-364,6, -136,4)	< 0,001
CI (L/min/m ²)		
II	0,5 (0,2, 0,8)	0,003
III	0,3 (0,1, 0,5)	0,015

Системната съдова резистентност (-276 dyne*sec/cm⁵(16%)) е била подобрена след 12 седмици от лечението.

Намалението на средното белодробно артериално налягане от 3 mmHg (6%) не е било статистически значимо.

Ефектът на Thelin върху изхода на болестта е неизвестен.

Функционален клас: намаление на симптомите на БАХ е било наблюдавано при лечение със ситаксентан натрий 100 mg. Подобрения във функционалния клас са били наблюдавани във всички проучвания (STRIDE-1, STRIDE-2 и STRIDE-4).

Дългосрочна преживяемост

Няма рандомизирани проучвания, които да демонстрират ползи по отношение на преживяемостта при лечение със ситаксентан натрий. Обаче пациентите, завършили STRIDE-2, е можело да продължат в отворени проучвания (STRIDE-2X и STRIDE-3). Общо 145 пациенти са били лекувани с ситаксентан натрий 100 mg и тяхната дългосрочна преживяемост е била оценена за минимум 3 години. В тази обща популация, оценките по Kaplan-Meier за 1-, 2- и 3-годишната преживяемост са били съответно 96%, 85% и 78%. Тези изчисления за преживяемост са били сходни в подгрупата пациенти с БАХ, свързана с БСТ, в групата на лечение с Thelin (98%, 78%, и 67% съответно). Възможно е оценките да са били повлияни от включването на ново или допълнително лечение за БАХ, което се е случило при 24% от пациентите за една година.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Ситаксентан натрий бързо се абсорбира след перорално приложение. При пациенти с БАХ пикови плазмени концентрации се постигат обикновено в рамките на 1-4 часа. Абсолютната бионаличност на Thelin е между 70 и 100%. При прием с храна с високо съдържание на мазнини скоростта на абсорбция (C_{max}) на Thelin е намаляла с 43% и T_{max} се е удължило (двукратно нарастване) в сравнение с приема на гладно, но степента на абсорбция е останала непроменена.

Разпределение

Ситаксентан натрий се свързва в над 99% с плазмените протеини, главно албумин. Степента на свързване не зависи от концентрацията в клинично значимия диапазон. Ситаксентан натрийне прониква в еритроцитите и изглежда не преминава кръвномозъчната бариера.

Метаболизъм и елиминиране

След перорално приложение на здрави доброволци ситаксентан натрий се метаболизира във висока степен. Основните метаболитни продукти са най-малко 10 пъти по-слаби ET_A антагонисти от ситаксентан натрий в стандартен *in vitro* тест за активност. *In vitro* ситаксентан натрий се метаболизира от CYP2C9 и CYP3A4/5.

In vitro проучвания, използващи човешки чернодробни микросоми или първични хепатоцити, показват, че ситаксентан натрий е инхибитор на CYP2C9 и в по-малка степен на CYP 2C8, CYP2C19 и CYP3A4/5.

Приблизително 50-60% от еднократна перорална доза се екскретира в урината, а останалото количество се елиминира чрез изпражненията. По-малко от 1% от дозата се екскретира като непроменена активна съставка. Терминалният елиминационен полуживот ($t_{1/2}$) е 10 дни. Равновесно състояние при доброволци се постига за около 6 дни.

Не е наблюдавано неочаквано акумулиране в плазмата след многократно приложение на препоръчаната доза от 100 mg един път дневно. Въпреки това при дози от 300 mg или по-високи нелинейната фармакокинетика води до непропорционално по-високи плазмени концентрации на ситаксентан натрий.

Специални популации

Въз основа на резултатите от популационния фармакокинетичен анализ и обединени фармакокинетични данни няколко проучвания е намерено, че пол, раса и възраст не променят клинично значимо фармакокинетиката на ситаксентан натрий.

Нарушение на чернодробната функция

Влиянието на чернодробно увреждане върху фармакокинетиката на ситаксентан натрий не е изследвано. Вижте точка 4.3.

5.3 Предклинични данни за безопасност

В проучвания за токсичност с многократно дозиране при мишки, плъхове и кучета са наблюдавани свързани с дозата чернодробни промени (тегло, центрилобуларна хипертрофия, понякога некроза), индукция на чернодробни лекарства метаболизиращи ензими и леко понижени параметри на еритрона. Също така при високи дози е наблюдавано свързано с дозата увеличаване на протромбиновото време (ПВ) и активираното парциално тромбопластиново време (АПТВ) главно при плъхове, както и коагулопатия (кървене) при плъхове и кучета, но не и при мишки. Значимостта на тези данни за хората е неизвестна.

Тубуларна атрофия на тестисите е наблюдавана при плъхове, но не и при мишки и кучета. В 26-седмичното проучване е наблюдавана умерена до изразена дифузна атрофия на семенните каналчета с много ниска честота, докато в 99-седмичното проучване е имало свързано с дозата слабо нарастване на честотата на минимална до лека фокална атрофия при дози, превишаващи от 29 до 94 пъти човешката експозиция.

Репродуктивна токсичност е оценявана само при плъхове. Thelin не е оказал влияние върху плодовитостта на мъжките и женските индивиди.

Thelin е бил тератогенен при плъхове в най-ниските изследвани дози, съответстващи на експозиция, надвишаваща 30 пъти човешката. Възникнали са зависими от дозата малформации на главата, устата, лицето и големите кръвоносни съдове. NOAEL не е бил установен. Приложението на Thelin при женски плъхове през периода от късна бременност до лактация е намалило преживяемостта на малките и е причинило тубуларна аплазия на тестисите и забавено вагинално отваряне при най-ниските изследвани експозиции (надвишаващи 17 – 45 пъти човешката). При по-големи дози, приложени на майката, са възникнали големи/абнормно оформени черни дробове, забавяне развитието на слуховата функция, забавяне в отделянето на препуциума и намаляване броя на ембрионните импланти.

In vitro и *in vivo* тестове за генетична токсичност не са дали доказателства за клинично значим генотоксичен потенциал.

Thelin не е бил карциногенен при приложение на плъхове в продължение на 97-99 седмици или на p53(+/-) трансгенни мишки в продължение на 6 месеца.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката:

Целулоза, микрокристална (E460)
Лактоза монохидрат
Хипромелоза (E464)
Натриев гликолат нишесте
Магнезиев стеарат (E470b)
Динатриев фосфат, безводен (E339)
Аскорбилпалмитат (E304)
Динатриев едетат
Монобазен натриев фосфат (E339)

Филмова обвивка:

Стеаринова киселина (E570b)
Хипромелоза (E464)
Целулоза, микрокристална (E460)
Титанов диоксид (E171)
Жълт железен оксид дехидрат (E172)
Червен железен оксид дехидрат (E172)
Талк (E553b)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

24 месеца

6.4 Специални условия на съхранение

Съхранение под 25°C.

6.5 Данни за опаковката

PVC/ACLAR/алуминиеви блистери с книжен гръб, съдържащи 14 таблетки.
Кутиите съдържат 14, 28, 56 или 84 таблетки.
Полиетиленови бутилки с висока плътност (HDPE), съдържащи 28 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при употреба

Няма специални изисквания

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pfizer Limited
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Великобритания

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

10 август 2006

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu/>. Има също така линкове към други уеб сайтове за редки заболявания и лечения.

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

ПРИЛОЖЕНИЕ II

**A. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА ПРОИЗВОДСТВО,
ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДЕНИЕ НА ПАРТИДИ**

Б. УСЛОВИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

A. ПРИТЕЖАТЕЛИ НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА ПРОИЗВОДСТВО, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Pfizer Service Company
Hoge Wei 10
B-1930
Zaventem
Белгия

Печатната листовка за пациента на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

B. УСЛОВИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ПО ОТНОШЕНИЕ НА ДОСТАВКАТА И УПОТРЕБАТА, НАЛОЖЕНИ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание. (Виж Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

• УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ПО ОТНОШЕНИЕ НА БЕЗОПАСНАТА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ПРУ(притежателят на разрешението за употреба) ще стартира програма за наблюдение с цел събиране информация за демографски данни на пациентите, на които е предписан Thelin, нежелани реакции и причини за прекратяване лечението с Thelin. Детайлите на такава програма за наблюдение трябва да се съгласуват с националните компетентни органи на всяка страна членка и да се установят преди пускането на пазара на продукта.

ПРУ трябва да съгласува детайлите на контролирана системата за дистрибуция с националните компетентни органи и трябва да въведе такава програма на национално ниво, за да гарантира, че преди предписването, всички лекари, които възнамеряват да предписват Thelin, са снабдени с лекарски информационен пакет, съдържащ следното:

- Информация за продукта
- Лекарска информация за Thelin
- Информационна карта на пациента
- Информационна карта на придружителя на пациента

Лекарската информация за Thelin трябва да съдържа следните ключови елементи:

- Thelin е тератогенен
 - Употреба на ефективна контрацепция при жени в детородна възраст
 - Възможно взаимодействие с орални контрацептиви и завишен риск от тромбоемболизъм
 - Необходимост пациентките да бъдат информирани за тератогенното действие и посъветвани да ползват контрацептиви, да си направят при нужда тест за бременност и какви мерки да вземат при евентуално забременяване.
 - Пренасочване за оценка и съвет на забременелите пациентки към лекар, специализиран или с опит в тератологията и нейната диагноза

- Thelin е хепатотоксичен
 - Необходимост от тест за функцията на черния дроб преди и по време на лечението
 - Противопоказание при пациенти с предшествашо чернодробно увреждане (Child-Pugh клас А-С).
 - Противопоказание при пациенти с повишен директен билирубин $> 2 \times$ ГГН преди започване на лечението.
 - Необходимост от внимателно наблюдение, ако чернодробните ензими са:
 - > 3 и $\leq 5 \times$ ГГН: Необходимо е потвърждение чрез друг тест на чернодробната функция; ако се потвърди, решение за продължаване или спиране на прилагането на Thelin трябва да се вземе индивидуално. Да се продължи мониторирането на трансaminaзите поне на всеки 2 седмици. Ако нивата на трансaminaзите се възстановят до стойностите преди лечението, да се обмисли продължаване на първоначалната схема на лечение.
 - > 5 и $\leq 8 \times$ ГГН: Необходимо е потвърждение чрез друг тест на чернодробната функция; при потвърждаване лечението трябва да бъде спряно и да се започне проследяване на нивата на трансaminaзите поне на всеки 2 седмици, докато се нормализират. Ако нивата на трансaminaзите се върнат до стойностите преди лечението, да се обмисли възобновяване на лечението с Thelin съгласно условията, описани по-долу.
 - $> 8 \times$ ГГН: лечението трябва да се спре и повторно започване на Thelin не трябва да се обмисля.
- Лечението с Thelin често причинява намаляване на хемоглобина и свързаните с него показатели на червените кръвни клетки
 - Необходимост от пълна кръвна картина преди употреба и наблюдение в клинично подходящи интервали
- Ефекти на Thelin върху кръвеното
 - Взаимодействието с варфарин и антагонисти на витамин К води до повишаване на INR
 - Необходимост да се намали установената доза от антагонист на витамин К преди да се започне терапия със ситаксентан
 - Започване на лечение с антагонист на витамин К в редуцирана доза, ако пациентът вече приема на ситаксентан натрий
 - Необходимост от редовно проследяване на INR
 - Да се има предвид възможността за хеморагия и да се провежда съответно изследване
 - Повишен риск от епистаксис от носа и кръвене от венците
- Има взаимодействие с циклоспорин А, което може да доведе до повишена концентрация на Thelin в кръвта и оттам до по-висок риск от нежелани реакции
- Информацията за безопасността на Thelin е ограничена и лекарите се насърчават да включват пациентите в програма за наблюдение с цел повишаване знанието за честотата на важни нежелани лекарствени реакции (НЛР). Програмата за наблюдение трябва да подтиква лекарите да съобщават незабавно сериозните НЛР и някои определени НЛР, като тези по-долу, а други не-сериозни НЛР – на интервали от три месеца.

Събраната информация трябва да включва:

- Анонимни детайли за пациента – възраст, пол и етиология на РАН
- Съпътстващи лекарствени продукти
- Причина за прекратяване
- НЛР

- Всички сериозни НЛР
- Увеличаване на чернодробните ензими до > 3 x ГГН
- Повишен директен билирубин > 2 x ГГН
- Анемия
- Хеморагия
- Бременност и раждане
- Белодробен оток (свързан с венооклузивна болест)
- Подозирани взаимодействия
- Неочаквани НЛР според КХП

Информационната карта на пациента трябва да включва следната информация

- Thelin е тетратогенен
- Сигурност, че жените в детородна възраст използват ефикасна контрацепция и че пациентите трябва да информират личните си лекари за всяка възможност за забременяване преди да се направи ново предписание
- Необходимост пациентите от женски пол да съобщят на лекуващия си лекар незабавно, ако подозират, че може да са бременни.
- Thelin е хепатотоксичен и пациентите ще трябва да се явяват за редовни кръвни тестове
- Необходимост да кажат на техния лекар за всички нежелани лекарствени реакции
- Необходимост да кажат на лекаря си, че приемат Thelin

Информационната карта на придружителя на пациента трябва да включва следната информация

- Thelin е тетратогенен и жените в детородна възраст трябва да използват ефективна контрацепция

ДРУГИ УСЛОВИЯ

Система за лекарствена безопасност

Притежателят на разрешението за употреба трябва да осигури наличието на системата за лекарствена безопасност, както е описана във версия 2.0, представена в Модул 1.8.1 на Заявлението за разрешаване за употреба, която да функционира преди пускането на продукта на пазара и докато е на пазара.

План за Управление на Риска

Притежателят на разрешението за употреба се задължава да проведе проучванията и допълнителни дейности, свързани с лекарствената безопасност, подробно описани в Плана за лекарствена безопасност, съгласно версия 5 на Плана за управление на риска (ПУР), представен в Модул 1.8.2 на Заявлението за разрешаване за употреба, както и във всички следващи актуализации на ПУР, съгласувани със СМНР.

Според Указание на СМНР за Системите за управление на риска при лекарствени продукти за хуманната медицина, актуализираният ПУР трябва да се подаде едновременно със следващия Периодичен доклад за безопасност (ПДБ).

Допълнително, актуализиран ПУР трябва да се подаде

- Когато се получи нова информация, която може повлияе настоящата Спецификация за безопасност, Плана за лекарствена безопасност или дейностите за минимизиране на риска.
- В рамките на 60 дни след съобщаване на важно събитие (във връзка с лекарствената безопасност или минимизиране на риска).
- При поискване от Европейската агенция по лекарствата.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ОЗНАЧЕНИЯ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

КУТИЯ БЛИСТЕР

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Thelin 100 mg филмирани таблетки
Ситаксентан натрий

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Всяка таблетка съдържа 100 mg ситаксентан натрий.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза монохидрат

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

14 филмирани таблетки в блистери
28 филмирани таблетки в блистери
56 филмирани таблетки в блистери
84 филмирани таблетки в блистери

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

За перорална употреба
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Срок на годност: {ММ/ГГГГ\}

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Съхранение под 25°C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pfizer Limited
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Великобритания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/06/353/001 (14 филмирани таблетки)
EU/1/06/353/002 (28 филмирани таблетки)
EU/1/06/353/003 (56 филмирани таблетки)
EU/1/06/353/004 (84 филмирани таблетки)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида: {номер}

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Ситаксентан

Да бъде написано на брайлова азбука по време на производството.

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
PVC/ACLAR/алуминиеви блистери с книжен гръб

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Thelin 100 mg филмирани таблетки
Ситаксентан натрий

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pfizer Limited

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Срок на годност: {ММ/YYYY}

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида: {номер}

5. ДРУГО

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

Етикет на /wjg.ud (фиксирайте форма)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Thelin 100 mg филмирани таблетки
Ситаксентан натрий

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Всяка таблетка съдържа 100 mg ситаксентан натрий.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза монохидрат

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

28 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

За перорална употреба
Преди употреба прочетете листовката

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Срок на годност: {ММ/ГГГГ\}

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Съхранение под 25°C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pfizer Limited
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Великобритания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/06/353/005

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Ситаксентан

Да бъде написано на брайлова азбука по време на производството.

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

Б. ЛИСТОВКА

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ

Thelin филмирани таблетки 100 mg Sitaxentan sodium(Натриев ситаксентан)

Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да приемате това лекарство.

- Запазете тази листовка. Може да имате нужда да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо от това, че техните симптоми са същите както Вашите.
- Ако страничните ефекти станат сериозни или ако забележите странични ефекти, които не са отбелязани в тази листовка, моля, уведомете Вашия лекар или фармацевт.

В тази листовка:

1. Какво представлява Thelin и за какво се използва
2. Преди да приемете Thelin
3. Как да приемате Thelin
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Thelin
6. Допълнителна информация

1. КАКВО ПРЕДСТАВЛЯВА THELIN И ЗА КАКВО СЕ ИЗПОЛЗВА

Thelin подпомага понижаването на кръвното налягане в кръвоносните съдове, когато това налягане е повишено при пациенти с белодробна хипертония. Белодробна хипертония е термин, използван, когато сърцето се затруднява да изпомпва кръв към белите дробове. Thelin намалява кръвното налягане като разширява тези съдове, така че Вашето сърце може да помпа кръв по-ефективно. Това ще улесни възможността Ви да извършвате повече активност.

2. ПРЕДИ ДА ПРИЕТЕ THELIN

Не приемайте Thelin:

- Ако сте **алергични** (свръхчувствителни) към натриев ситаксентан или към някоя от останалите съставки на тези таблетки;
- Ако имате или сте имали **сериозен чернодробен проблем**;
- Ако имате **повишени нива на някои чернодробни ензими**, (установено чрез кръвни тестове);
- Ако приемате **диклоспорин А**, (лекува псориазис и ревматоиден артрит, предпазва от отхвърляне на чернодробни или бъбречни трансплантанти);
- Ако **кърмите** (моля, прочетете точката „Бременност и кърмене” по-долу);
- Ако сте **дете или юноша** под 18 години.

Обърнете специално внимание при употребата на Thelin:

- Ако има вероятност да **забременеете** или сте бременна (моля, прочетете точката „Бременност и кърмене” по-долу);
- Ако **възникнат чернодробни заболявания** или симптоми, които могат да се свържат с черния дроб (вж „Тестване за чернодробни заболявания” долу);
- Ако **взимате или ви предстои да взимате антикоагуланти** (напр. варфарин, аценокомарол, фенпрокомон или флуиндион), за да се предотврати съсирване на кръвта. Може да се наложи Вашият лекар да промени дозата на тези лекарства.
- Ако **приемате статин**, (напр. правастатин или симвастатин).
- Ако приемате **висока доза нифедипин**.

Ако някое от тези предупреждения се отнася за Вас, уведомете лекаря си преди да започнете да приемате Thelin.

Следните две кръвни изследвания ще бъдат проведени преди да започнете да приемате за първи път Thelin и на определени интервали по време на лечението.

Изследване за чернодробни нарушения

Thelin може да засегне Вашия черен дроб. Преди и по време на лечението със Ситаксентан натрий, Вашият лекар ще вземе кръвни проби, за да провери дали Вашият черен дроб работи добре. Важно е да правите тези изследвания всеки месец по време на лечението, дори ако нямате никакви симптоми.

Ако забележите някои от следните признаци:

- чувство за неразположение (гадене)
- прилошаване (повръщане)
- загуба на апетит
- температура
- необичайна умора
- болка в стомаха (коремна болка)
- жълто оцветяване на кожата и очите (жълтеница)

Кажете незабавно на Вашия лекар. Това могат да бъдат признаци, че Вашият черен дроб не работи правилно.

Изследване за анемия

Изследването на кръвта ще бъде направено преди лечението, един месец след това и три месеца след започване приема на таблетки Thelin. Следвайки тази схема, изследването ще продължи да бъде правено на всеки три месеца, за да проверява за анемия (намалено количество на червените кръвни клетки).

За Вашата безопасност е много важно да провеждате редовни кръвни изследвания.

Прием на други лекарства

Моля, информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или наскоро се приемали други лекарства. Това включва и лекарства, които сте закупили без рецепта, билкови лекарства и витамини.

Тези лекарства могат да окажат влияние върху ефекта на Thelin.

Не взимайте Thelin ако приемате циклоспорин А.

Thelin трябва да се използва внимателно, ако взимате или ще взимате антагонисти на витамин К (напр. варфарин, аценокомарол, фенпрокомон или флуиндион).

Шофиране и работа с машини

Не шофирайте или използвайте каквато и да е техника или машини, ако чувствате замаяност.

Бременност и кърмене

Ако има вероятност да забременеете, трябва да използвате ефективна контрацепция докато приемате Thelin. Вашият лекар ще Ви даде съвет за подходяща контрацепция. Лекарят Ви може да препоръча ежемесечни тестове за бременност, докато приемате Thelin.

Ако липсва менструацията или смятате, че може да сте бременна, веднага се свържете с Вашия лекар. Той/тя може да поиска да спрете приема на Thelin. **Кажете на лекаря си, ако сте или планирате да забременеете в близкото бъдеще.**

Не кърмете, ако приемате това лекарство, не се знае дали не преминава в кърмата.

Важна информация относно някои от съставките на Thelin

Филмираните таблетки Thelin съдържат лактоза монохидрат. Ако имате непоносимост към някои сладки неща, свържете се с Вашия лекар преди да започнете приема на Thelin.

3. КАК ДА ПРИЕМАТЕ THELIN

Нормалната доза е таблетка от 100 mg веднъж дневно.

Винаги приемайте Thelin точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

- **Опитайте се да приемате таблетката по едно и също време всеки ден**, това ще Ви помогне да запомните. Поглъщайте таблетката цяла с вода. Няма значение дали я приемате с или без храна.

Не взимайте повече от една таблетка всеки ден. Може да се наложи да приемате Thelin в продължение на месец или два без да почувствате някакъв ефект.

Ако сте приели повече от необходимата доза Thelin

Ако осъзнаете, че сте взели повече таблетки Thelin, отколкото Ви е препоръчал Вашият лекар (или ако някой друг е взел от Вашите таблетки Thelin), веднага се свържете с Вашия лекар. Ако не можете да посетите Вашия лекар, отидете до най-близката болница и вземете опаковката с Вас.

Ако сте пропуснали да приемете Thelin

Ако сте пропуснали доза, вземете пропуснатата доза веднага щом си спомните, но **не взимайте две таблетки за един ден.**

Ако преустановявате приема на Thelin

Говорете с Вашия лекар преди да спрете лечението.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на този продукт, моля, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ

Както всички лекарства, Thelin може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Много чести нежелани реакции (вероятно е да настъпят при повече от 1 от 10 пациенти).

- главоболие

Чести нежелани реакции (вероятно е да настъпят при повече от 1 от 100 пациенти).

- подуване на ръцете и краката
- безсъние
- запушен нос и кръвотечение от носа
- кръвене от венците
- гадене, запек, повръщане, стомашна болка, влошено храносмилане и разстройство
- почервяване
- мускулни схващания
- замаяност
- чувство на умора
- по-бавно съсирване на кръвта
- пожълтяване на кожата или очите (жълтеница) и упорито гадене и/или повръщане могат да показват промени във функцията на черния дроб

Редки нежелани реакции (вероятно е да настъпят при повече от 1 от 1000 пациенти).

- Чернодробно увреждане
- Обрив
- Анемия (нисък брой кръвни клетки)

За повече подробности относно чернодробните нарушения вижте „Изследване за чернодробни заболявания” в точка 2.

Ако някой от страничните ефекти стане сериозен или забележите други странични ефекти, неописани в тази листовка, моля, уведомете Вашия лекар или фармацевт.

5. КАК ДА СЪХРАНЯВАМЕ THELIN

Съхранявайте на място недостъпно за деца.

Не използвайте Thelin след срока на годност, отбелязан върху блистера, бутилката или картонената опаковка след Срок на годност. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Не съхранявайте при температура над 25°C.

Лекарствата не трябва да се изхвърлят в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да унищожите ненужните Ви лекарства. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ

Какво съдържа Thelin

- **Активната субстанция** е ситаксентан натрий.

Другите съставки са:

- **Ядрото на таблетката** съдържа микрокристална целулоза (E460), лактоза монохидрат, хипромелоза (E464), натриев гликолат нишесте, магнезиев стеарат (E470b), безводен динатриев фосфат (E339), аскорбилпалмитат (E304), динатриев едетат и монобазен натриев фосфат (E339).
- **Филмовата обвивка** съдържа стеаринова киселина (E570b), хипромелоза (E464), микрокристална целулоза (E460), титанов диоксид (E171), жълт железен оксид дехидрат (E172), червен железен оксид дехидрат (E172), и талк (E553b).

Как изглеждат таблетките Thelin и какво съдържа опаковката

Филмираните жълто-оранжеви таблетки Thelin 100 mg под формата на капсула, на които от едната страна е отпечатано „T-100”.

Thelin се произвежда в блистери от по 14, 28, 56 и 84 таблетки и бутилки от по 28 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Притежател на разрешението за употреба

Pfizer Limited
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Великобритания

Производител:

Pfizer Service Company
Hoge Wei 10
B-1930
Zaventem
Белгия

За допълнителна информация относно този лекарствен продукт, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België / Belgique / Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

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

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti

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

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

Portugal

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

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

România

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

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland

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

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: + 386 (0) 1 52 11 400

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

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

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

Дата на последно одобрение на листовката

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>. Има също така линкове към други уеб сайтове за редки заболявания и лечения.

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба