

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

Produsul medicinal nu mai este autorizat

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Thelin comprimate filmate a 100 mg

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține sitaxentan de sodiu 100 mg .

Excipienți:

Conține, de asemenea, și lactoză monohidrat 166,3 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Comprimate filmate în formă de capsule, de culoare galben-portocalie, având imprimat pe una din părți simbolul T-100.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul pacienților cu hipertensiune arterială pulmonară (HAP) clasificată OMS în clasa funcțională III, pentru îmbunătățirea capacității de efort. Eficacitatea a fost dovedită în hipertensiunea pulmonară esențială și în hipertensiunea pulmonară asociată cu boli ale țesutului conjunctiv.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat și monitorizat numai de către un medic cu experiență în tratamentul HAP.

Thelin se administrează pe cale orală în doză de 100 mg o dată pe zi. Acesta poate fi administrat împreună cu alimentele sau separat de acestea, indiferent de oră.

În caz de agravare a stării clinice în ciuda unui tratament cu Thelin timp de cel puțin 12 săptămâni, trebuie luate în considerare și alte metode de tratament. Cu toate acestea, un număr de pacienți care nu au prezentat nici un răspuns până în săptămâna 12 de tratament cu Thelin, au răspuns favorabil până în săptămâna 24, astfel că poate fi luată în considerare și continuarea tratamentului încă 12 săptămâni.

Dozele mai mari nu au adus un beneficiu suplimentar îndeajuns de important pentru a compensa riscul crescut de reacții adverse, în special de leziuni hepatice (vezi pct. 4.4).

Întreruperea tratamentului

Există puține date referitoare la întreruperea bruscă a administrării de sitaxentan de sodiu. Nu au fost comunicate cazuri de recăderi la întreruperea tratamentului.

Dozele în insuficiența hepatică:

Nu au fost realizate studii pe pacienți cu insuficiență hepatică preexistentă. Thelin este contraindicat la pacienții cu valori ridicate ale aminotransferazelor hepatice înainte de începerea tratamentului ($> 3 \times$ Limita superioară a valorilor normale (LSVN)) sau cu bilirubina directă crescută $> 2 \times$ LSVN înainte de inițierea tratamentului (vezi pct. 4.3).

Dozele în insuficiența renală:

Nu este necesară modificarea dozei la pacienții cu insuficiență renală.

Utilizarea la copii și adolescenți (< 18 ani).

Thelin nu este recomandat pentru utilizare la copii și adolescenți sub vârsta de 18 ani datorită lipsei datelor privind siguranța și eficacitatea.

Pacienții în vârstă:

Nu este necesară modificarea dozei la pacienții cu vârste mai mari de 65 de ani.

Utilizarea la pacienți care folosesc și alte medicamente:

Eficacitatea și siguranța administrării de Thelin concomitent cu alte tratamente pentru HAP (de exemplu: epoprostenol, sildenafil, iloprost) nu a fost studiată în cadrul unor teste clinice controlate. Pentru acest motiv se recomandă precauție în caz de administrare concomitentă.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

Insuficiență hepatică ușoară până la severă (Clasele A-C Child-Pugh)

Valori ridicate ale aminotransferazelor înainte de începerea tratamentului (aspartat aminotransferaza (ASA) și / sau alanin aminotransferaza (ALA) > 3 x LSVN).

Bilirubină directă crescută > 2 x LSVN înainte de inițierea tratamentului.

Administrare concomitentă cu ciclosporina A (vezi pct. 4.5).

Lactație (vezi pct. 4.6)

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Nu a fost determinată eficacitatea administrării de Thelin ca monoterapie la pacienții cu HAP, clasa funcțională IV NYHA/OMS. În cazul în care starea clinică se deteriorează, trebuie avută în vedere schimbarea tratamentului cu un medicament care este recomandat în stadiile avansate ale bolii (de exemplu: epoprostenol) (vezi pct. 4.2).

Funcția hepatică:

Tulburări ale funcției hepatice au fost asociate cu HAP. Antagoniștii receptorilor de endotelină au fost asociați, ca și clasă de medicamente, cu tulburări ale funcției hepatice.

În cursul tratamentului cu Thelin se pot produce atât precoce cât și tardiv creșteri ale valorilor ASA și/sau ALA care evoluează de obicei lent și sunt în mod tipic asimptomatice. Pe parcursul studiilor clinice, aceste modificări au fost de obicei reversibile atunci când au fost respectate recomandările de monitorizare și de întrerupere a tratamentului. Creșterile aminotransferazelor hepatice pot să se remită și spontan, în cazul continuării tratamentului cu sitaxentan de sodiu.

Mecanismul de toxicitate hepatică nu este pe deplin documentat și s-ar putea să fie diferit între antagoniștii endotelinici. Inițierea tratamentului cu sitaxentan, la pacienții care au întrerupt tratamentul cu alți antagoniști ai receptorilor de endotelină din cauza unor valori anormale ale enzimelor hepatice, ar trebui să fie făcut sub îngrijire corespunzătoare (vezi pct. 4.8).

Deoarece creșterile valorilor AST și/sau ALT asociate cu tratamentul sunt un semn pentru potențiale leziuni hepatice grave, trebuie determinate valorile aminotransferazelor înainte de începerea tratamentului și apoi monitorizate lunar. Dacă valorile AST și/sau ALT sunt > 3 x LSVN înainte de începerea tratamentului sau bilirubina directă este > 2 x LSVN, este contraindicată utilizarea sitaxentan (vezi pct. 4.3).

Recomandări în cazul creșterilor valorilor AST/ALT induse de tratament:

Dacă determinările AST/ALT demonstrează creșteri până la valorile prezentate mai jos, se recomandă modificări de monitorizare sau de tratament:

> 3 și $\leq 5 \times$ LSVN: A se confirma printr-o altă analiză hepatică; dacă se confirmă, trebuie luată o decizie privind continuarea sau întreruperea administrării Thelin pentru fiecare caz în parte. Se continuă monitorizarea aminotransferazelor la intervale de cel puțin 2 săptămâni. Dacă valorile aminotransferazelor revin la valorile dinainte de începerea tratamentului, se consideră reluarea planului de tratament inițial conform condițiilor prezentate mai jos.

> 5 și $\leq 8 \times$ LSVN: A se confirma printr-o altă analiză hepatică; dacă se confirmă, întrerupeți tratamentul și monitorizați valorile aminotransferazelor la intervale de cel puțin 2 săptămâni, până la normalizarea acestora. Dacă valorile aminotransferazelor revin la valorile dinainte de începerea tratamentului, luați în considerare reintroducerea Thelin, în conformitate cu condițiile descrise mai jos.

> 8 x LSVN: tratamentul trebuie oprit și reînceperea lui cu Thelin nu va fi luată în considerare.

În cazul în care creșterile valorilor aminotransferazelor hepatice sunt însoțite de simptome clinice de leziune hepatică (cum ar fi grețuri, vărsături, anorexie, febră, dureri abdominale, icter sau letargie ori astenie neobișnuită) sau de creșteri ale bilirubinei totale peste $2 \times$ LSVN, tratamentul trebuie întrerupt imediat, iar reintroducerea Thelin nu trebuie să mai reprezinte o opțiune.

Reintroducerea tratamentului:

Reintroducerea tratamentului cu Thelin nu trebuie să fie luată în considerare decât dacă beneficiile potențiale ale tratamentului cu Thelin sunt mai mari decât potențialele riscuri, iar valorile aminotransferazelor hepatice se situează la nivelul valorilor dinaintea începerii tratamentului. Este recomandată consultarea unui hepatolog. Procedura de reintroducere trebuie să urmeze recomandările prezentate detaliat la pct. 4.2. Valorile aminotransferazelor trebuie să fie controlate în primele 3 zile după reintroducere, apoi din nou după încă 2 săptămâni și ulterior în conformitate cu recomandările de mai sus.

Insuficiența hepatică preexistentă

Nu au fost realizate studii pe pacienți cu insuficiență hepatică preexistentă. Thelin este contraindicat la pacienții cu valori mari ale aminotransferazelor hepatice înainte de începerea tratamentului ($> 3 \times$ LSVN) sau cu bilirubina directă crescută $> 2 \times$ LSVN înainte de inițierea tratamentului vezi pct. 4.3.

Sângerare

Există un risc crescut de sângerare în cazul tratamentului cu Thelin, în special sub formă de epistaxis și sângerare gingivală.

Antagoniștii vitaminei K

Thelin provoacă creșterea concentrațiilor plasmatice ale antagoniștilor vitaminei K, cum sunt warfarina, acenocoumarolul și fenprocoumona (vezi pct. 4.5).

Medicamentele care inhibă Polipeptide Organice Transportoare de Anioni (POTA)

Nu este cunoscut gradul de interacțiune cu inhibitorii puternici ai POTA (de exemplu: unele statine, inhibitori de proteinază, tuberculostatice). Întrucât aceasta poate să conducă la valori plasmatice crescute de sitaxentan de sodiu, pacienții care necesită combinația trebuie să fie monitorizați cu atenție pentru efecte adverse legate de sitaxentanul de sodiu (vezi pct. 4.5).

Contraceptivele orale

Thelin crește expunerea la estrogeni atunci când este administrat concomitent cu contraceptive orale (vezi pct. 4.5). Prin urmare, există un risc crescut de tromboembolism, în special la femeile care fumează. Dat fiind un risc teoretic mai crescut de tromboembolism, administrarea tradițională concomitentă de antagoniști ai vitaminei K poate fi luată în considerare.

Sarcină

Datorită riscului de teratogenitate, Thelin nu trebuie inițiat la femeile cu potențial de a rămâne gravide, cu excepția cazului în care acestea utilizează metode sigure de contracepție. Dacă este necesar, se va efectua testul de sarcină (vezi pct. 4.6).

Sindrom ocluziv venos la nivel pulmonar (SOVP)

Nu sunt disponibile date privind administrarea Thelin la pacienții cu hipertensiune arterială pulmonară asociată cu sindrom ocluziv venos la nivel pulmonar. Cu toate acestea, au fost raportate cazuri de edem pulmonar care pune viața, în pericol la pacienți la care s-au administrat vasodilatatoare (în principal prostaciclina). În consecință, când apar semne de edem pulmonar la pacienții cu hipertensiune arterială pulmonară la care s-a administrat Thelin, ar trebui să fie luată în considerare posibilitatea unui sindrom ocluziv venos asociat.

Concentrația hemoglobinei

Tratamentul cu Thelin a fost asociat cu o scădere a hemoglobinei corelată cu doza (vezi pct. 4.8). Cea mai mare parte din această scădere a concentrației hemoglobinei a fost detectată în cursul primelor câteva săptămâni de tratament și nivelul hemoglobinei s-a stabilizat la 4 săptămâni de tratament cu Thelin. Se recomandă ca valoarea concentrației hemoglobinei să fie verificată înainte de începerea tratamentului, după 1 și 3 luni, și, ulterior, la fiecare 3 luni. În cazul în care se produce o scădere marcată a concentrației hemoglobinei, în continuare alte măsuri de evaluare ar trebui să fie întreprinse pentru a stabili cauza și nevoia de tratament specific.

Excipienții:

Comprimatele de Thelin conțin lactoză monohidrat. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, cu boala Lapp de deficit de lactază sau cu malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să ia acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Sitaxentan sodic este metabolizat în ficat de către izoenzimele citocromului P450 CYP2C9 și CYP3A4/5. Sitaxentanul de sodiu este un inhibitor al CYP2C9 și, într-o mai mică măsură al CYP2C19, CYP3A4/5 și CYP2C8. Concentrațiile plasmatiche ale medicamentelor metabolizate în principal de CYP2C9, pot să fie crescute în cazul administrării concomitente de sitaxentan de sodiu. Administrarea concomitentă cu medicamente care sunt metabolizate de CYP2C19 sau CYP3A4/5 nu se așteaptă să producă interacțiuni medicamentoase semnificative din punct de vedere clinic. Sitaxentanul sodic nu influențează transportorul de p-glicoproteină, dar este postulat a fi un substrat al proteinelor transportoare P-gp.

Efectele altor medicamente asupra Thelin

Inhibitori ai Polipeptidelor Organice Transportoare de Anioni (POTA): Administrarea concomitentă cu ciclosporină A, un inhibitor puternic POTA, a determinat o creștere de 6 ori în C_{min} și o creștere de 67% a ASC a sitaxentanului, de aceea, utilizarea de Thelin este contraindicată la pacienții care primesc sistemic ciclosporină A (vezi pct. 4.3). Clearance-ul ciclosporinei A a fost nemodificat.

Gradul de interacțiune cu alți inhibitori ai OATP (unii inhibitori HMG CoA reductazei, de exemplu atorvastatin; inhibitori de protează, de exemplu ritonavir; tuberculostatice de exemplu rifamicină) nu este cunoscut, dar ar putea duce la creșterea nivelurilor plasmatiche de sitaxentan. Semnificația clinică a acestui fapt nu este cunoscută. Pacienții care au nevoie de asociere ar trebui să fie monitorizați îndeaproape. Mai mult decât atât, în studiile clinice de interacțiune cu nelfinavir, un inhibitor de potență moderată a OATP, și pravastatin, un inhibitor OATP cu afinitate scăzută, nu au rezultat modificări semnificative din punct de vedere clinic ale concentrațiilor plasmatiche de sitaxentan.

Fluconazol (inhibitor al CYP2C19, CYP2C9 și CYP3A4/5): Administrarea concomitentă de Thelin și de fluconazol nu a avut niciun efect asupra clearance-ului sitaxentanului de sodiu.

Ketoconazol (inhibitor și substrat al CYP3A4/5): Administrarea concomitentă de Thelin nu a determinat o schimbare semnificativă din punct de vedere clinic a clearance-ului, nici al sitaxentanului de sodiu, nici al ketoconazolului.

Nelfinavir (substrat al CYP3A4 / 5, CYP2C19): Administrarea concomitentă de Thelin nu a determinat o schimbare semnificativă din punct de vedere clinic a clearance-ului, nici al sitaxentanului de sodiu, nici al nelfinavirului. Clearance-ul nelfinavirului nu a fost modificat semnificativ din punct de vedere clinic la un pacient care a fost identificat ca metabolizator slab al CYP2C19.

Efectele Thelin asupra altor medicamente

Warfarina (antagonist al vitaminei K, substrat al CYP2C9): Tratamentul concomitent cu Thelin a condus la o creștere de 2,4 ori a activității (S)-warfarinei. La subiecții care primesc warfarină, se obține efectul terapeutic anticoagulant (valoarea țintă a International Normalised Ratio (INR)) la concentrații mai mici de warfarină, în prezența sitaxentan de sodiu. Se așteaptă să existe o creștere similară a efectului anticoagulant și în cazul analogilor de warfarină, care includ acenocumarolul, fenprocumonul și fluindiona. Atunci când se inițiază tratamentul cu antagoniști ai vitaminei K la un pacient care primește sitaxentan de sodiu, este recomandabil să se înceapă cu cea mai mică doză posibilă de antagonist al vitaminei K. La pacienții care urmează deja acest tip de medicație, este recomandabil ca doza de antagonist al vitaminei K să fie redusă în momentul începerii administrării de sitaxentan de sodiu. În toate cazurile trebuie să existe un program regulat de monitorizare a INR. Creșterea dozelor de antagonist al vitaminei K trebuie efectuată în incrementele mici, astfel încât să se atingă o valoare țintă adecvată a INR. Pot apărea episoade hemoragice severe sau care pun în pericol viața, dacă monitorizează INR este incorectă sau când creșterea activității antagoniștilor vitaminei K rămâne neobservată.

Contraceptivele orale (substraturi al CYP3A4/5): Administrarea concomitentă de Thelin și Ortho-Novum 1/35 (1 mg noretindronă/ 0,035 mg etinilestradiol) a condus la o creștere a expunerii la etinilestradiol (substrat al CYP3A4/5) și la noretindronă (CYP3A4/5) cu 59 % și respectiv 47%. Sitaxentan nu a afectat acțiunea anti-ovulatorie a contraceptivului oral, fapt dovedit prin determinarea concentrațiilor plasmatică ale hormonului folicostimulant (FSH), hormonului luteinizant (LH) și progesteronului (vezi pct 4.4).

Sildenafilul (substrat al CYP3A4): O singură doză de 100 mg de sildenafil administrată concomitent cu Thelin a condus la creșterea C_{max} și AUC_8 a sildenafilului cu 18% și respectiv 28%. Nu s-a înregistrat nicio modificare a C_{max} sau a AUC pentru metabolitul activ, n-desmetilsildenafilul. Aceste modificări ale concentrațiilor plasmatică nu au fost considerate semnificative din punct de vedere clinic. Interacțiunea cu sildenafilul poate fi gravă dacă se produce o hipotensiune cu valori sub nivelul de siguranță. Rezultatele studiului sugerează că doza de sildenafil nu trebuie modificată în timpul administrării concomitente cu sitaxentan de sodiu.

Nifedipina (substrat al CYP3A4/5): Clearance-ul nifedipinei nu a fost modificat semnificativ din punct de vedere clinic atunci când aceasta a fost administrată concomitent cu Thelin. Testul a fost efectuat numai pentru doze mici de nifedipină. Prin urmare, nu poate fi exclusă o creștere a expunerii în cazul unor doze mai mari de nifedipină.

Omeprazolul (substrat al CYP2C19): Administrarea concomitentă de Thelin și omeprazol a condus la creșterea cu 30% a AUC_{0-24} a omeprazolului; C_{max} a rămas nemodificată. Modificarea AUC nu a fost considerată semnificativă din punct de vedere clinic.

Digoxina (substrat al p-Glycoproteinei): Administrarea concomitentă de Thelin nu a modificat farmacocinetica digoxinei, fapt care indică absența efectului asupra transportorului de p-glicoproteină.

Nu a fost efectuat niciun studiu de interacțiune clinică cu un substrat al CYP 2C8. Prin urmare nu poate fi exclusă o interacțiune cu un astfel de medicament.

4.6 Sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date referitoare la utilizarea sitaxentanului de sodiu în timpul sarcinii la om. Sitaxentanul de sodiu a provocat teratogenicitate la șobolani (vezi pct. 5.3). Nu sunt cunoscute efectele potențiale la om. Thelin nu trebuie utilizat în timpul sarcinii decât dacă este strict necesar, de exemplu, dacă nu există și alte opțiuni terapeutice disponibile.

Alăptarea

Sitaxentanul de sodiu a fost detectat în plasma puilor alăptați de femele de șobolan tratate cu sitaxentan de sodiu, aceasta indicând faptul că sitaxentanul de sodiu a fost prezent în lapte. Nu se cunoaște dacă sitaxentanul de sodiu este excretat în laptele uman sau nu. Se recomandă ca femeile să nu alăpteze în timp ce urmează tratament cu Thelin.

Femeile de vârstă fertilă

Tratamentul nu trebuie inițiat la femeile cu potențial de a rămâne gravide, cu excepția cazului în care acestea utilizează metode sigure de contracepție, datorită riscului de teratogenicitate. Dacă este necesar, se va efectua testul de sarcină.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Una dintre reacțiile adverse cunoscute este amețea, care poate influența capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Descriere generală

Siguranța Thelin a fost evaluată în studii clinice cu mai mult de 1200 de pacienți cu HAP, precum și din datele de siguranță de după punerea pe piață. La doza recomandată pe parcursul studiilor de hipertensiune arterială pulmonară HAP controlate placebo, cele mai frecvente reacții adverse, considerate a fi cel puțin potențial legate de tratamentul cu Thelin, au fost cefalea, întâlnită la 15% dintre pacienți, și edemele periferice și congestia nazală, fiecare dintre acestea întâlnită la 9% dintre pacienți.

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității. Frecvențele sunt raportate ca *foarte frecvente* ($\geq 1/10$), *frecvente* ($> 1/100$, $< 1/10$), *mai puțin frecvente* ($> 1/1,000$, $\leq 1/100$), *rare* ($> 1/10,000$, $\leq 1/1,000$), și *foarte rare* ($\leq 1/10,000$).

Reacții adverse

<i>Tulburări hematologice și limfatice</i>	
Scăderea hemoglobinei (rareori cazuri de anemie), scăderea hemtaocritului	Mai puțin frecvente
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>	
Cefalee.	Foarte frecvente
Insomnie, amețea.	Frecvente
<i>Tulburări vasculare</i>	
Sângerare gingivală, înroșirea feței	Frecvente
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i>	
Congestie nazală, epistaxis	Frecvente

<i>Tulburări gastro-intestinale</i>	
Greață, constipație, dureri abdominale superioare, vărsături, sindrom dispeptic și diaree	Frecvente
<i>Tulburări hepatobiliare</i>	
Aminotransferaze hepatice crescute, bilirubină crescută (asociată cu creșterea aminotransferazelor)	Frecvente
Hepatită simptomatică	Rare
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>	
Rash (sub diferite forme și manifestări)	Rare
<i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</i>	
Crampe musculare	Frecvente
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>	
Astenie, edeme (de cele mai multe ori periferice)	Frecvente
<i>Investigații diagnostice</i>	
INR crescut (în terapia cu administrare concomitentă de antagoniști ai vitaminei K), timp de protrombină (TP) prelungit (în terapia cu administrare concomitentă de antagoniști ai vitaminei K)	Frecvente

Creșterea aminotransferazelor hepatice (vezi pct. 4.4)

Creșterile ASA și/sau ALA sunt asociate cu sitaxentanul de sodiu. În studiile orale de fază 2 și 3 la pacienții cu HAP, au fost observate creșteri ale ALA și/sau ASA > 3 LSVN la 5% dintre pacienții tratați cu placebo (N = 155) și la 7% dintre pacienții tratați cu 100 mg de Thelin (N = 887). Creșterile valorilor ALA > 5 LSVN au fost de 4% (36/887) pentru sitaxentan 100 mg QD și de 0,6% în grupul placebo (1/155).

Populația la care s-a administrat Sitaxentan include, de asemenea, pacienții (N = 53), care au întrerupt tratamentul cu un alt antagonist al receptorilor de endotelină datorită tulburărilor funcției hepatice. Acest grup a avut un risc mai mare (19%, N = 10/53) de a dezvolta creșteri ale ALT și / sau AST > 3 x LSVN, ceea ce indică faptul că inițierea tratamentului cu sitaxentan la această populație de pacienți ar trebui să fie făcută sub monitorizare.

Scăderea hemoglobinei (vezi pct. 4.4)

Scăderea medie globală a concentrației de hemoglobină la pacienții tratați cu Thelin a fost de 0,5 g/dl (modificarea până la întreruperea tratamentului). În studiile controlate placebo, au fost observate scăderi marcate ale nivelului hemoglobinei (> 15% reducere față de valoarea inițială cu valoare < limita inferioară a valorilor normale) la 7% dintre pacienții tratați cu Thelin (N = 149) și la 3% dintre pacienții tratați cu placebo (N = 155). S-a observat o scădere a concentrației hemoglobinei cu cel puțin 1 g/dl la 60% dintre pacienții tratați cu Thelin, față de numai 32% dintre pacienții tratați cu placebo.

Experiența după punerea pe piață

Evenimentele adverse raportate după punerea pe piață au fost similare cu cele raportate în studiile clinice. Cazurile de creșteri simultane ale transaminazelor (ALT și/sau AST) > 8 x LSVN și bilirubină totală > 2 x LSVN au fost raportate după administrarea de sitaxentan de sodiu. Acest lucru poate duce la insuficiență hepatică, care poate fi letală, și evidențiază necesitatea monitorizării regulate a transaminazelor și bilirubinei.

4.9 Supradozaj

Nu există o experiență specifică de conduită în cazul supradozei de Thelin. În caz de supradoză trebuie aplicate măsuri simptomatice și de susținere a funcțiilor vitale.

Pe parcursul testelor clinice, Thelin a fost administrat voluntarilor sănătoși într-o doză zilnică orală de 1000 mg/zi timp de 7 zile. Cele mai frecvente reacții adverse la această doză au fost cefaleea, greața și vărsăturile.

În cadrul unui studiu deschis de hipertensiune, 10 pacienți au primit câte 480 mg de două ori pe zi (o creștere de aproximativ 10 ori a dozei zilnice comparativ cu DMRH) timp de până la 2 săptămâni. Cele mai frecvente reacții adverse comunicate la acești pacienți au fost cefaleea (uneori severă), edemele periferice și anemia, niciuna dintre ele nefiind considerată gravă.

Într-un studiu deschis al HAP, a fost comunicat un caz de deces datorat insuficienței hepatice, cu o doză cronică de sitaxentan de 600 mg/zi, administrată 300 mg de două ori pe zi.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Alte antihipertensive, codul ATC: C02KX03

Mecanismul de acțiune

Endotelina-1 (ET-1) este o peptidă vasculară paracrină și autocrină puternică de la nivelul plămânului, care poate favoriza, de asemenea, și fibroză, proliferare celulară, hipertrofie cardiacă și remodelare și care este proinflamatorie. Concentrațiile ET-1 sunt crescute în plasma și în țesutul pulmonar al pacienților cu hipertensiune arterială pulmonară (HAP) precum și cu alte tulburări cardiovasculare și boli ale țesutului conjunctiv, care includ sclerodermia, insuficiența cardiacă acută și cronică, ischemia miocardică, hipertensiunea arterială sistemică și ateroscleroza, fapt care sugerează un rol al ET-1 în patogenia acestor boli. În HAP și în insuficiența cardiacă, în absența antagonismului receptorilor de endotelină, concentrațiile crescute de ET-1 sunt puternic corelate cu gravitatea și cu prognosticul acestor boli. În plus, HAP este caracterizată de asemenea și de scăderea activității oxidului nitric.

Acțiunile ET-1 sunt mediate prin intermediul receptorilor de endotelină A (ETA), care sunt prezenți pe celulele musculare netede și ai receptorilor de endotelină B (ETB), care sunt prezenți pe celulele endoteliale. Acțiunile predominante ale legării ET-1 de ETA sunt reprezentate de vasoconstricție și remodelare vasculară, în timp ce legarea de ETB conduce la eliminarea ET-1 și la efecte vasodilatatoare / anti-proliferative, datorate în parte și eliberării de oxid nitric și de prostaciclina.

Thelin este un antagonist puternic (K_i 0,43 nM) și înalt selectiv al ETA (de aproximativ 6.500 de ori mai selectiv pentru ETA comparativ cu ETB).

Eficacitatea

Pentru demonstrarea eficacității au fost efectuate două studii randomizate, dublu oarbe, multicentrice și controlate placebo. STRIDE-1, care a inclus 178 de pacienți, a comparat 2 doze orale de Thelin (100 mg o dată pe zi și 300 mg o dată pe zi) cu placebo pe parcursul a 12 săptămâni de tratament. Studiul STRIDE-2 cu o durată de 18 săptămâni, efectuat pe 246 de pacienți, a inclus 4 brațe de tratament: placebo o dată pe zi, Thelin 50 mg o dată pe zi, Thelin 100 mg o dată pe zi bosentan provenit din comerț de două ori pe zi (cu apreciere oarbă a eficacității, administrat conform prospectului din cutie).

STRIDE-4 a inclus 98 de pacienți cărora li s-a administrat randomizat sitaxentan de sodiu 50 mg, 100 mg și placebo o dată pe zi timp de 18 săptămâni. Criteriile finale de eficacitate au inclus capacitatea submaximală de efort, clasa funcțională OMS și timpul până la înrăutățirea clinică pentru toate studiile și parametrii hemodinamici pentru STRIDE-1.

Pacienții aveau HAP moderată până la severă (clasa funcțională II-IV NYHA/OMS) rezultată în urma hipertensiunii arteriale pulmonare idiopatice (HAPI), cunoscută de asemenea și ca hipertensiune pulmonară primară), a bolilor țesutului conjunctiv (BTC) sau a bolilor cardiace congenitale (BCC).

În cadrul acestor studii, medicamentul studiat a fost adăugat la terapia curentă a pacienților, care putea să includă o combinație de digoxină, anticoagulante, diuretice, oxigen și vasodilatatoare (de exemplu: blocanți ai canalelor de calciu, inhibitori ai enzimei de conversie). Au fost excluși pacienții cu boli hepatice preexistente și pacienții care utilizau tratamente neconvenționale pentru HAP (de exemplu: iloprost).

Capacitatea submaximală de efort: Acesta a fost evaluată prin măsurarea distanței parcurse în mers în 6 minute (testul de mers de 6 minute) la 12 săptămâni pentru STRIDE-1 și la 18 săptămâni pentru STRIDE-2 și STRIDE-4. În ambele studii STRIDE-1 și STRIDE-2, tratamentul cu Thelin a determinat o creștere semnificativă a capacității de efort. Pentru întreaga grup, creșterea distanței parcurse în mers față de valoarea inițială, corectată placebo, a fost de 35 de metri ($p = 0,006$; ANCOVA) și de respectiv 31 de metri ($p < 0,05$; ANCOVA). În STRIDE-4, la întregul grup s-a observat o îmbunătățire medie, statistic nesemnificativă, corectată placebo, de 24,3 metri ($p=0,2078$). În STRIDE-1 și STRIDE-2, printre pacienții cu HAP asociată cu BTC a fost observată o diferență semnificativă din punct de vedere statistic față de placebo (37,73 metri, $p < 0,05$).

Parametrii hemodinamici: Aceștia au fost evaluați, în cadrul STRIDE-1 la pacienți din ambele clase funcționale, II și III. Comparativ cu tratamentul placebo, administrarea Thelin a condus la o îmbunătățire statistic semnificativă a rezistenței vasculare pulmonare (RVP) și a indexului cardiac (IC) după 12 săptămâni de tratament (vezi mai jos).

Compararea modificării RVP și IC față de valoarea inițială în săptămâna 12 de tratament, pe clase funcționale – STRIDE 1: sitaxentan 100 mg versus placebo

Clasă Funcțională	Diferența mediană față de Placebo (95% ÎI)	Valoare P
RVP (dyne*sec/cm⁵)		
II	-124 (-222,7, -17,8)	0,032
III	-240,2 (-364,6, -136,4)	< 0,001
IC (L/min/m²)		
II	0,5 (0,2, 0,8)	0,003
III	0,3 (0,1, 0,5)	0,015

Rezistența vascular sistemică (-276 dyne*sec/cm⁵ (16%)) a fost îmbunătățită după 12 săptămâni de tratament. Reducerea valorii medii a presiunii în artera pulmonară cu 3 mmHg (6%) nu a fost semnificativă din punct de vedere statistic.

Nu este cunoscut efectul Thelin asupra evoluției bolii.

Clasa funcțională: La tratamentul cu sitaxentan de sodiu 100 mg, a fost observată o reducere a simptomelor HAP. S-au observat îmbunătățiri de clasă funcțională de-a lungul tuturor studiilor (STRIDE-1, STRIDE-2 și STRIDE-4).

Supraviețuire pe termen lung: Nu există studii randomizate care să demonstreze efectele benefice ale tratamentului cu sitaxentan de sodiu asupra ratei de supraviețuire. Totuși pacienții care au încheiat studiul STRIDE-2 au fost eligibili pentru a fi incluși în studii deschise (STRIDE-2X și STRIDE-3). Un număr de 145 de pacienți au fost tratați cu sitaxentan de sodiu 100 mg, iar gradul de supraviețuire pe termen lung a acestora a fost evaluat pe o perioadă de minim 3 ani. În cadrul acestei populații totale, estimările lui Kaplan-Meier de supraviețuire a pacienților timp de 1, 2 sau 3 ani au fost de 96%, 85% și respectiv 78%. Aceste estimări de supraviețuire la un an au fost similare în cadrul subgrupului pacienților cu HAP asociată cu BTC pentru grupul tratat cu Thelin (98%, 78% și respectiv 67%). Este posibil ca estimările să fi fost influențate de începerea unor tratamente noi sau suplimentare pentru HAP, lucru care s-a întâmplat la 24% dintre pacienți după 1 an.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbția

Sitaxentanul de sodiu este absorbit rapid după administrarea orală. La pacienții cu HAP, concentrațiile plasmatiche de vârf sunt obținute în general în 1-4 ore. Biodisponibilitatea absolută a Thelin este cuprinsă între 70 și 100%. La administrarea în timpul unei mese bogate în grăsimi, rata de absorbție (C_{max}) a Thelin a scăzut cu 43%, iar T_{max} a fost întârziat (o creștere de 2 ori) comparativ cu condițiile de post, dar gradul de absorbție a fost același.

Distributia

Sitaxentanul de sodiu este legat în proporție mai mare de 99% de proteine plasmatiche, predominant de albumină. Gradul de legare este independent de concentrație, în domeniul relevant din punct de vedere clinic. Sitaxentanul de sodiu nu pătrunde în eritrocite și nu pare să traverseze bariera hemato-encefalică.

Metabolismul și eliminarea

Ca urmare a administrării orale la voluntari sănătoși, sitaxentanul de sodiu suferă un grad înalt de metabolizare. În cadrul unui test standard *in vitro* de activitate, cei mai comuni produși de metabolizare sunt de cel puțin 10 ori mai puțin puternici ca antagoniști ai ET_A decât sitaxentanul de sodiu. *In vitro*, sitaxentanul de sodiu este metabolizat de CYP2C9 și de CYP3A4/5.

Studiile *in vitro* care utilizează microzomi hepatici umani sau hepatocite primare, arată că sitaxentanul de sodiu inhibă CYP2C9 și, într-o măsură mai mică, CYP 2C8, CYP2C19 și CYP3A4/5.

Aproximativ 50-60% dintr-o doză orală este excretată în urină, restul fiind eliminat în fecale. Mai puțin de 1% din doză este excretată ca ingredient activ nemodificat. Timpul de înjumătățire ($t_{1/2}$) de eliminare terminală este de 10 ore. Starea stabilă la voluntari a fost atinsă în mai puțin de 6 zile.

Nu au fost observate acumulări plasmatiche neașteptate după administrări repetate ale dozei recomandate de 100 mg o dată pe zi. Cu toate acestea, la doze de 300 mg și mai mari, farmacocinetica neliniară conduce la concentrații plasmatiche disproporționat mai mari ale sitaxentanului de sodiu.

Populații speciale

Pe baza rezultatelor analizei farmacocinetice în populație și a datelor centralizate de farmacocinetică din mai multe studii, s-a descoperit că sexul, rasa și vârsta nu afectează semnificativ din punct de vedere clinic farmacocinetica sitaxentanului de sodiu.

Insuficiența funcțională hepatică:

Nu a fost evaluată influența insuficienței hepatice asupra farmacocineticii sitaxentanului de sodiu. Consultați punctul 4.3.

5.3 Date preclinice de siguranță

În cadrul studiilor de toxicitate a dozelor repetate au fost observate la șoareci, șobolani și câini modificări hepatice dependente de doză (greutatea, hipertrofia centrolobulară, necroza ocazională), inducția enzimelor de metabolizare hepatică a medicamentelor și parametri eritrocitari ușor scăzuți. La doze mari, au fost de asemenea observate mai ales la șobolani creșteri dependente de doză ale timpului de protrombină (TP) și ale timpului de activare parțială a tromboplastinei (TAPT), iar la șobolani și câini, dar nu și la șoareci, coagulopatii (sângerări). Nu este cunoscută semnificația acestor descoperiri la om.

A fost observată la șobolani, dar nu și la șoareci sau câini atrofie tubulară testiculară. În cadrul studiului pe 26 de săptămâni a fost prezentă o incidență foarte redusă de atrofie tubulară seminală difuză moderată până la marcată, în timp ce în cadrul studiului pe 99 de săptămâni a existat o ușoară creștere dependentă de doză a incidenței atrofiei focale minime până la ușoară la doze care asigură de 29 până la 94 de ori expunerea umană.

Toxicitatea asupra reproducerii nu a fost evaluată decât la șobolani. Thelin nu a afectat fertilitatea la bărbați și femei.

Thelin a fost teratogen la cea mai mică doză testată pe șobolani, aceasta corespunzând unor expuneri de 30 de ori mai mari decât expunerea umană. S-au produs malformații dependente de doză ale capului, gurii, feței și ale vaselor mari de sânge. Nu a fost stabilit un NOAEL. Administrarea de Thelin la femele de șobolan din ultima perioadă a sarcinii și pe parcursul alăptării a redus rata de supraviețuire a puilor și a provocat aplazie tubulară testiculară și întârzierea deschiderii vaginale la cel mai redus nivel de expunere testat (de 17 – 45 de ori expunerea umană). În cazul dozelor mai mari administrate mamelor au apărut cazuri de ficat mărit / cu anomalii de formă, o întârziere în dezvoltarea funcției auditive, o întârziere a separației prepuțului și o reducere a numărului de implanturi embrionare.

Testele *in vitro* și *in vivo* de toxicologie genetică nu au oferit nici o dovadă referitoare la un potențial genotoxic relevant din punct de vedere clinic.

Thelin nu a dovedit efecte carcinogenice atunci când a fost administrat la șobolani timp de 97-99 de săptămâni sau când a fost administrat la șoareci transgenici p53(+/-) timp de 6 luni.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu:

Celuloză microcristalină (E460)
Monohidrat de lactoză
Hipromeloză (E464)
Glicolat sodic de amidon
Stearat de magneziu (E470b)
Fosfat disodic anhidru (E339)
Ascorbil-palmitat (E304)
Edetat disodic
Fosfat monobazic de sodiu (E339)

Film:

Acid stearic (E570b)
Hipromeloză (E464)
Celuloză microcristalină (E460)
Dioxid de titan (E171)
Oxid galben de fer deshidratat (E172)
Oxid roșu de fer deshidratat (E172)
Talc (E553b)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

24 luni

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Se va depozita la temperaturi sub 25° C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din PVC / ACLAR / închise cu folie de aluminiu care conțin 14 comprimate.
Cutii din carton care conțin 14, 28, 56, sau 84 de comprimate.
Flacoane din polietilenă cu densitate înaltă (PEDI) care conțin 28 de comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ

Pfizer Limited
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Marea Britanie

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

10 august 2006

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu/>. Există de asemenea și link-uri cu alte website-uri care se referă la boli rare și la tratamentele acestora.

ANEXA II

- A. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE FABRICAȚIE
RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚIILE EMITERII AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE
PIAȚĂ**

Produsul medicinal numărat este autorizat

A. DEȚINĂTORII AUTORIZAȚIEI DE FABRICAȚIE RESPONSABILII PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa producătorilor responsabili pentru eliberarea seriei

Pfizer Service Company
Hoge Wei 10
B-1930
Zaventem
Belgia

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa producătorului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚIILE EMITERII AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA IMPUSE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Medicament eliberat numai pe bază de prescripție medicală restrictivă. (Vezi Anexa I: Rezumatul Caracteristicilor Produsului, pct. 4.2)

• CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA SIGURANȚA ȘI EFICACITATEA UTILIZĂRII MEDICAMENTULUI

DAPP trebuie să organizeze un program de supraveghere pentru a culege informații referitoare la: datele demografice ale pacienților cărora li se prescrie Thelin, orice reacții adverse și motive pentru întreruperea tratamentului cu Thelin. Detaliile unui astfel de program de supraveghere trebuie stabilite de comun acord cu Autoritățile Naționale Competente din fiecare stat membru și puse în practică înainte de punerea pe piață a produsului.

DAPP trebuie să stabilească de comun acord cu Autoritățile Naționale Competente detaliile unui sistem controlat de distribuție și trebuie să implementeze un astfel de program la nivel național pentru a se asigura faptul că înainte de a face prescripția, toți medicii care intenționează să prescrie Thelin vor primi un pachet de informare a medicului care să conțină următoarele:

- Informații despre produs
- Informații pentru medic referitoare la Thelin
- Fișă de informații pentru pacient
- Fișă de informații pentru partenerul pacientului

Informațiile pentru medic referitoare la Thelin trebuie să conțină următoarele elemente cheie:

- Faptul că Thelin este teratogen
 - Utilizarea unor metode eficiente de contracepție la femeile de vârstă fertilă
 - Posibila interacțiune cu contraceptivele orale și riscul crescut de tromboembolism
 - Necesitatea de a consilia pacientele referitor la teratogenitate, contracepție, dacă este necesar, efectuarea testului de sarcină, și la ceea ce trebuie făcut în cazul în care rămân gravide
 - Trimiterea pacientelor care rămân gravide la un medic specialist sau cu experiență în teratologie și în diagnosticarea acestora pentru evaluare și consiliere
- Faptul că Thelin este hepatotoxic
 - Necesitatea testării funcției hepatice înainte și pe durata tratamentului
 - Contraindicație la pacienții cu insuficiență hepatică preexistentă (Child-Pugh clasa A-C)

- Contraindicație la pacienții cu bilirubina directă crescută $> 2 \times$ LSVN înainte de inițierea tratamentului
- Necesitatea de monitorizare atentă în cazul în care valorile enzimelor hepatice se situează între $> 3 \times$ limita superioară a valorilor normale (LSVN):
 - > 3 și $< 5 \times$ LSVN: A se confirma printr-o altă analiza hepatică; dacă se confirmă, trebuie luată o decizie privind continuarea sau întreruperea administrării Thelin pentru fiecare caz în parte. Se continuă monitorizarea aminotransferazelor la intervale de cel puțin 2 săptămâni. Dacă valorile aminotransferazelor revin la valorile dinainte de începerea tratamentului, se consideră reluarea planului de tratament inițial.
 - > 5 și $< 8 \times$ LSVN: A se confirma printr-o altă analiză hepatică; dacă se confirmă, se întrerupe tratamentul și se monitorizează valorile aminotransferazelor la intervale de cel puțin 2 săptămâni, până la normalizarea acestora. Dacă valorile aminotransferazelor revin la valorile dinainte de începerea tratamentului, se ia în considerare reintroducerea Thelin.
 - $> 8 \times$ LSVN: tratamentul trebuie oprit și reînceperea lui cu Thelin nu va fi luată în considerare.
- Faptul că tratamentul cu Thelin determină adeseori o scădere a hemoglobinei și a parametrilor înrudiți ai hematiilor
 - Necesitatea efectuării unei hemoleucograme complete înainte de utilizare și a monitorizării la intervale adecvate din punct de vedere clinic
- Efectul Thelin-ului asupra sângerării
 - Interacțiunea cu warfarina și cu antagoniștii vitaminei K conduce la un INR crescut
 - Necesitatea de a reduce doza stabilită de antagonist al vitaminei K la începerea tratamentului cu sitaxentan
 - Începerea tratamentului cu doze mai reduse de antagonist al vitaminei K dacă pacientul urmează deja tratament cu sitaxentan de sodiu
 - Necesitatea monitorizării regulate a INR
 - Fiți conștienți de posibilitatea producerii de hemoragii și efectuați investigațiile necesare
 - Risc crescut de epistaxis și sângerare gingivală
- Faptul că există o interacțiune cu ciclosporina A, care poate conduce la o concentrație mai mare de Thelin și de aici un risc crescut de reacții adverse.
- Faptul că baza de date referitoare la siguranța Thelin este limitată, iar medicii sunt încurajați să înscrie pacienții într-un program de supraveghere pentru a dezvolta cunoștințele referitoare la incidența reacțiilor adverse importante ale medicamentului (RAM). Programul de supraveghere trebuie să îi îndemne pe medici să comunice la intervale de trei luni RAM grave și anumite reacții adverse care sunt enumerate mai jos, precum și alte RAM mai puțin grave.

Informațiile culese trebuie să includă:

- Date anonime ale pacientului – vârsta, sexul și etiologia HAP
- Tratamentele concomitente
- Motivele de întrerupere a administrării
- RAM
- Toate RAM grave
- Creșterea enzimelor hepatice la $> 3 \times$ LSVN
- Bilirubina directă crescută $> 2 \times$ LSVN
- Anemia
- Hemoragiile
- Sarcina și nou născutul
- Edemul pulmonar (asociat cu boala veno-ocluzivă)
- Interacțiunile suspecte
- Reacțiile adverse neașteptate în conformitate cu SPC.

Fișa de informații pentru pacient trebuie să includă următoarele informații

- Faptul că Thelin este teratogen
- Necesitatea de a se asigura faptul că femeile de vârstă fertilă utilizează o metodă sigură de contracepție și ca pacientele să își informeze medicul curant despre orice posibilă sarcină înainte de eliberarea unei noi rețete
- Necesitatea ca pacientele să contacteze imediat medicul curant dacă suspectează posibilitatea unei sarcini.
- Faptul că Thelin este hepatotoxic și că va fi necesar să se prezinte în mod regulat la medic pentru analize de sânge
- Necesitatea de a comunica medicului curant apariția oricăror efecte adverse
- Necesitatea de a comunica medicului personal faptul că urmează tratament cu Thelin.

Fișa de informații pentru partenerul pacientului trebuie să includă următoarele informații

- Faptul că Thelin este teratogen și că femeile de vârstă fertilă trebuie să utilizeze o metodă eficientă de contracepție

ALTE CONDIȚII

Sistemul de farmacovigilență

DAPP trebuie să se asigure că sistemul de farmacovigilență, așa cum este descris în versiunea 2.0 prezentată în Modulul 1.8.1. al Cererii de autorizare de punere pe piață, există și este funcțional înainte de și pe perioada punerii pe piață a medicamentului.

Planul de management al riscului

DAPP se angajează să realizeze studiile și activitățile de farmacovigilență suplimentare descrise în Planul de farmacovigilență, așa cum a fost stabilit în versiunea 5 a Planului de management al riscului (PMR) prezentat în Modulul 1.8.2. al Cererii de autorizare de punere pe piață, precum și orice actualizări ulterioare ale PMR, stabilite de către CHMP.

Conform recomandărilor CHMP privind Sistemele de management al riscului pentru medicamentele de uz uman, un PMR actualizat trebuie depus în același timp cu următorul Raport periodic actualizat referitor la siguranță (RPAS).

În plus, trebuie furnizat un PMR actualizat

- când sunt primite noi informații care pot avea impact asupra Specificației de siguranță actuale, Planului de farmacovigilență sau activităților de reducere la minimum a riscului.
- în decurs de 60 de zile de la atingerea unui reper important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului)
- la cererea Agenției Europene a Medicamentului.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

Produsul medicinal nu mai este autorizat

A. ETICHETAREA

Produsul medicinal nu mai este autorizat

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI PE AMBALAJUL PRIMAR

CUTIE DIN CARTON CU BLISTERE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Thelin comprimate filmate a 100 mg
Sitaxentan de sodiu

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține sitaxentan de sodiu 100 mg

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză monohidrat

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

14 comprimate filmate în blistere
28 de comprimate filmate în blistere
56 de comprimate filmate în blistere
84 de comprimate filmate în blistere

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Pentru administrare orală
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP: {LL/AAAA}

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

Se va depozita la temperaturi sub 25° C.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Pfizer Limited
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Marea Britanie

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/06/353/001 (14 comprimate filmate)
EU/1/06/353/002 (28 de comprimate filmate)
EU/1/06/353/003 (56 de comprimate filmate)
EU/1/06/353/004 (84 de comprimate filmate)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot: {numărul}

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Sitaxentan

Se va scrie în braille în momentul fabricației.

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIA TERMOSUDATĂ

Blistere din PVC / ACLAR / închise cu folie de aluminiu.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Thelin comprimate filmate a 100 mg
Sitaxentan de sodiu

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Pfizer Limited

3. DATA DE EXPIRARE

EXP: {LL/AAAA}

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot: {numărul}

5. ALTE INFORMAȚII

Produsul medicinal nu mai este autorizat

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI PE AMBALAJUL PRIMAR

Eticheta flaconului (format fix)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Thelin comprimate filmate a 100 mg
Sitaxentan de sodiu

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține sitaxentan de sodiu 100 mg

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză monohidrat

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

28 de comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Pentru administrare orală
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP: {LL/AAAA}

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

Se va depozita la temperaturi sub 25° C.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Pfizer Limited
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Marea Britanie

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/06/353/005

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Sitaxentan

Se va scrie în braille în momentul fabricației.

B. PROSPECTUL

Produsul medicinal nu mai este autorizat

PROSPECT: INFORMAȚII PENTRU UTILIZATOR

Thelin comprimate filmate a 100 mg Sitaxentan de sodiu

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași simptome cu ale dumneavoastră.
- Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă care nu a fost menționată în acest prospect, vă rugăm să comunicați acest fapt medicului dumneavoastră sau farmacistului.

În acest prospect găsiți:

1. Ce este Thelin și pentru ce se utilizează
2. Înainte de a lua Thelin
3. Cum să luați Thelin
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Thelin
6. Informații suplimentare

1. CE ESTE THELIN ȘI PENTRU CE SE UTILIZEAZĂ

Thelin este utilizat pentru a ajuta la reducerea presiunii sângelui din vasele sanguine atunci când această presiune este crescută în hipertensiunea arterială pulmonară (HAP). Hipertensiunea arterială pulmonară reprezintă termenul utilizat atunci când inima întâmpină dificultăți la pomparea sângelui în plămâni. Thelin reduce presiunea sanguină prin lărgirea acestor vase de sânge, astfel că inima dumneavoastră poate să pompeze mai eficient sângele. Acest lucru vă va ajuta să vă desfășurați mai ușor activitatea.

2. ÎNAINTE DE A LUA THELIN

Nu luați Thelin:

- Dacă sunteți **alergic** (hipersensibil) la sitaxentanul de sodiu sau la oricare dintre celelalte componente ale acestor comprimate.
- Dacă aveți sau ați avut **o problemă hepatică gravă**;
- Dacă aveți **valori crescute ale unora dintre enzimele hepatice** (detectate prin analize de sânge);
- Dacă luați **Ciclosporină A** (utilizată pentru tratamentul psoriazisului și al artritei reumatoide și pentru a preveni rejecția transplanturilor de ficat sau rinichi);
- Dacă **alăptați** (vă rugăm să citiți secțiunea „Sarcina și alăptarea” de mai jos);
- Dacă sunteți **copil sau adolescent** cu vârsta mai mică de 18 ani.

Aveți grijă deosebită când utilizați Thelin:

- Dacă **rămâneți gravidă** sau dacă sunteți gravidă (vă rugăm să citiți secțiunea „Sarcina și alăptarea” de mai jos);
- Dacă apar **probleme hepatice** sau simptome care pot fi legate de ficat (consultați „Investigații pentru afecțiuni hepatice”, de mai jos);
- Dacă **luați sau începeți să luați anticoagulante** (de exemplu: warfarină, acenocoumarol, fenprocoumon sau fluindionă) pentru prevenirea formării cheagurilor de sânge. Este posibil să fie necesar ca medicul dumneavoastră să modifice dozele acestor medicamente.
- Dacă **luați o statină** (de exemplu: pravastatină sau simvastatină).
- Dacă luați o **doze mai mari de nifedipină**.

Dacă oricare dintre aceste atenționări este aplicabilă în cazul dumneavoastră, comunicați acest fapt medicului dumneavoastră înainte de a începe să luați Thelin.

Următoarele două analize de sânge vor fi efectuate înainte ca dumneavoastră să luați pentru prima dată Thelin și apoi la intervale regulate pe parcursul tratamentului.

Investigații pentru afecțiuni hepatice

Thelin vă poate afecta ficatul. Medicul dumneavoastră vă va face analize de sânge pentru a verifica dacă ficatul dumneavoastră funcționează normal, înainte de începerea și pe parcursul tratamentului cu Sitaxentan de sodium. Este important să faceți lunar aceste analize de sânge pe toată durata tratamentului, chiar dacă nu aveți nici un simptom.

Dacă observați oricare dintre următoarele semne:

- stare de rău (greață)
- stare de vomă (vărsături)
- pierderea poftei de mâncare
- febră
- stare neobișnuită de oboseală
- dureri de stomac (dureri abdominale)
- colorația galbenă a pielii și a ochilor (icter)

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră. Acestea pot fi semne care indică faptul că ficatul dumneavoastră nu funcționează corect.

Investigații pentru anemie

Această analiză de sânge va fi efectuată înainte de începerea tratamentului, apoi la o lună și la trei luni după ce ați început să luați Thelin comprimate. După aceasta, analiza va continua să fie efectuată la fiecare trei luni pentru a se depista anemia (un număr scăzut de globule roșii).

Pentru siguranța dumneavoastră, este foarte important să efectuați în mod regulat analize de sânge.

Utilizarea altor medicamente

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente. Acestea includ medicamente pe care le-ați cumpărat fără prescripție medicală, remedii din plante și vitamine.

Aceste medicamente pot să interfereze cu efectele Thelinului.

Nu luați Thelin dacă urmați tratament cu Ciclosporină A.

Thelin trebuie utilizat cu precauție în cazul în care luați sau începeți să luați antagoniști ai vitaminei K (de exemplu: warfarină, acenocoumarol, fenprocoumon sau fluindionă).

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje dacă aveți stări de amețală.

Sarcina și alăptarea

Dacă este posibil să rămâneți gravidă, va trebui să utilizați o metodă contraceptivă eficientă pe parcursul tratamentului cu Thelin. Medicul dumneavoastră vă va sfătui referitor la adoptarea metodei contraceptive potrivite. E posibil ca medicul dumneavoastră să recomande efectuarea lunară de teste de sarcină pe parcursul tratamentului cu Thelin.

Dacă menstruația întârzie sau dacă credeți că s-ar putea să fi rămas gravidă, contactați imediat medicul. Este posibil ca acesta să vă recomande întreruperea tratamentului cu Thelin. **Dacă sunteți gravidă sau dacă doriți acest lucru în viitorul apropiat, comunicați imediat acest lucru medicului dumneavoastră.**

Nu alăptați dacă luați acest medicament, nu se cunoaște dacă trece în lapte.

Informații importante privind unele componente ale Thelin

Comprimatele de Thelin conțin lactoză monohidrat. Dacă suferiți de intoleranță la unele glucide, contactați medicul înainte de a lua Thelin comprimate.

3. CUM SĂ LUĂȚI THELIN

Doza uzuală este de o comprimat de 100 mg o dată pe zi.

Luați întotdeauna Thelin conform indicațiilor medicului. Discutați cu medicul sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

- **Încercați să luați tableta la aceeași oră din zi** pentru a vă ajuta să vă reamintiți. Înghițiți comprimatul întreg cu apă. Nu are importanță dacă îl luați înainte sau după ce ați mâncat.

Nu luați mai mult de un comprimat în fiecare zi. Este posibil să fie nevoie să luați Thelin timp de o lună sau mai mult înainte de a resimți vreun efect.

Dacă luați mai mult Thelin decât trebuie

Dacă vă dați seama că ați luat mai multe comprimate de Thelin decât v-a recomandat medicul (sau dacă altcineva v-a luat din comprimatele de Thelin), contactați imediat medicul. Dacă nu puteți lua legătura cu medicul dumneavoastră, mergeți la cel mai apropiat spital și luați medicamentul cu dumneavoastră.

Dacă uitați să luați doza de Thelin

Dacă uitați să luați o doză, luați doza pe care ați omis-o cât mai curând posibil după ce v-ați reamintit, dar **nu luați două comprimate în aceeași zi.**

Dacă încetați să luați Thelin

Discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a înceta să luați tratamentul.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest produs, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. REACȚII ADVERSE POSIBILE

Ca toate medicamentele, Thelin poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții adverse foarte frecvente (cu probabilitate de a afecta mai mult de 1 din 10 pacienți):

- cefalee

Reacții adverse frecvente (cu probabilitate de a afecta mai mult de 1 din 100 pacienți):

- umflarea mâinilor și a picioarelor
- insomnie
- nas înfundat și sângerări nazale
- sângerare a gingiilor
- stare de rău sau de vomă, constipație, dureri de stomac, indigestie și diaree
- înroșirea feței
- crampe ale mușchilor
- amețală
- senzație de oboseală
- sângele dumneavoastră necesită mai mult timp pentru a se coagula.
- îngălbenirea pielii sau a ochilor (icter) și greață persistentă și / sau vărsături care pot indica modificări în funcției hepatice

Reacții adverse rare (cu probabilitate de a afecta mai puțin de 1 din 1000 pacienți):

- Leziuni ale ficatului

- Iritații
- Anemie (scăderea numărului de celule din sânge)

Pentru mai multe detalii referitoare la afectarea ficatului, consultați „Investigații pentru afecțiuni hepatice” din secțiunea 2.

Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să comunicați acest fapt medicului dumneavoastră sau farmacistului.

5. CUM SE PĂSTREAZĂ THELIN

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

Nu utilizați Thelin după depășirea datei de expirare care este marcată pe blister, pe flacon sau pe cutia din carton după EXP: Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Nu depozitați la temperaturi mai mari de 25° C.

Medicamentele nu trebuie aruncate pe calea apei menajere sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele care nu vă mai sunt necesare. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. INFORMAȚII SUPLIMENTARE

Ce conține Thelin

- **Substanța activă** este sitaxentanul de sodiu.

Celelalte componente sunt:

- **Comprimatul** conține celuloză microcristalină (E460), lactoză monohidrat, hipromeloză (E464), glicolat sodic de amidon, stearat de magneziu (E470b), fosfat disodic anhidru (E339), ascorbil-palmitat (E304), edetat disodic și acid fosfat monobazic de sodiu (E339).
- **Filmul** conține acid stearic (E570b), hipromeloză (E464), celuloză microcristalină (E460), dioxid de titan (E171), oxid galben de fier deshidratat (E172), oxid roșu de fier deshidratat (E172) și talc (E553b).

Cum arată comprimatele de Thelin și conținutul ambalajului

Comprimatele filmate de Thelin 100 mg sunt comprimate în formă de capsulă, de culoare galben-portocalie, având imprimat pe una din părți simbolul T-100.

Thelin este livrat în cutii de blistere de 14, 28, 56, și 84 de comprimate și în flacoane de 28 de comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și producătorul

Deținătorul autorizației de punere pe piață:

Pfizer Limited
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Marea Britanie

Producător:

Pfizer Service Company
Hoge Wei 10
B-1930
Zaventem
Belgia

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanții locali ai deținătorului autorizației de punere pe piață.

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
Pfizer HCP Corporation
Тел.: +359 2 970 43 33

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 42 00

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 6785800

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 filiale Latvija

Tel: +371 670 35 775

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje

Tel. +3705 2514000

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL

Organizačná zložka

Tel: +421-2-5941 8500

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

Acest prospect a fost aprobat în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>. Există de asemenea și link-uri cu alte website-uri care se referă la boli rare și la tratamentele acestora.

Produsul medicinal nu mai este autorizat