

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Thelin 100 mg δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 100 mg sitaxentan sodium.

Έκδοχα:

Περιέχει επίσης 166,3mg μονοϋδρικής λακτόζης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο

Δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο, με χρώμα κίτρινο προς πορτοκαλί, σε σχήμα κάψουλας και με τον κωδικό "T-100" χαραγμένο στη μία πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία ασθενών με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση (ΠΑΥ) λειτουργικής κατηγορίας III σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, με στόχο τη βελτίωση της ικανότητας για άσκηση. Έχει αποδειχθεί αποτελεσματικότητα στην πρωτοπαθή πνευμονική υπέρταση και στην πνευμονική υπέρταση που σχετίζεται με νόσους του συνδετικού ιστού.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η έναρξη και η παρακολούθηση της θεραπείας θα πρέπει να διενεργείται μόνο από ιατρό με εμπειρία στη θεραπεία της ΠΑΥ.

Το Thelin πρέπει να λαμβάνεται από το στόμα σε δόσεις των 100 mg μία φορά την ημέρα. Μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή και δεν έχει σημασία η ώρα της ημέρας.

Σε περίπτωση κλινικής επιδείνωσης παρόλη τη θεραπεία με Thelin για 12 εβδομάδες τουλάχιστον, θα πρέπει να εξεταστούν εναλλακτικές θεραπευτικές επιλογές. Ωστόσο, ένας αριθμός ασθενών που δεν είχαν εμφανίσει απόκριση έως τη 12η εβδομάδα θεραπείας με Thelin, είχαν θετική απόκριση έως την 24η εβδομάδα, οπότε μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο συνέχισης της θεραπείας για 12 ακόμη εβδομάδες.

Υψηλότερες δόσεις δεν απέφεραν πρόσθετα οφέλη ικανά να αντισταθμίσουν τον αυξημένο κίνδυνο παρενεργειών, ιδιαίτερα την ηπατική βλάβη (βλ. παράγραφο 4.4).

Διακοπή της θεραπείας

Η εμπειρία που σχετίζεται με την αιφνίδια διακοπή του sitaxentan sodium είναι περιορισμένης έκτασης. Δεν έχουν παρατηρηθεί ενδείξεις οξείας υποτροπής.

Δοσολογία σε ηπατική δυσλειτουργία:

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σε ασθενείς με προϋπάρχουσα ηπατική δυσλειτουργία. Το Thelin αντενδείκνυται σε ασθενείς που έχουν αυξημένα επίπεδα ηπατικών αμινοτρανσφερασών πριν από την έναρξη της θεραπείας ($> 3 \times$ Ανώτατο Φυσιολογικό Όριο (ULN)) ή με αυξημένη άμεση χολερυθρίνη $> 2 \times$ ULN πριν από την έναρξη της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.3).

Δοσολογία σε νεφρική δυσλειτουργία:

Δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία.

Χρήση σε παιδιά και εφήβους (< 18 ετών).

Το Thelin δεν συνιστάται για χρήση σε παιδιά και εφήβους κάτω των 18 ετών λόγω έλλειψης δεδομένων αναφορικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα.

Ηλικιωμένοι ασθενείς:

Δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης σε ασθενείς ηλικίας μεγαλύτερης των 65 ετών.

Χρήση σε ασθενείς που χρησιμοποιούν άλλα φαρμακευτικά προϊόντα:

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της χορήγησης του Thelin κατά τη συγχρόνηση με άλλες θεραπείες για την ΠΑΥ (πχ, εποπροστενόλη, σιλδεναφίλη, ιλοπρόστη) δεν έχει μελετηθεί σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές. Συνιστάται επομένως να επιδεικνύεται προσοχή σε περίπτωση συγχρόνησης.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα.

Ήπια έως σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Κατηγορία Child-Pugh A-C).

Αυξημένα επίπεδα στις αμινοτρανσφεράσες πριν από την έναρξη της θεραπείας (ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST) ή/και αλανινική αμινοτρανσφεράση (ALT) > 3 x ULN).

Αυξημένη άμεση χολερυθρίνη > 2 x ULN πριν από την έναρξη της θεραπείας.

Συγχρόνηση κυκλοσπορίνης A (βλ. παράγραφο 4.5).

Γαλουχία (βλ. παράγραφο 4.6)

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Η αποτελεσματικότητα του Thelin ως μονοθεραπεία δεν έχει τεκμηριωθεί σε ασθενείς με ΠΑΥ λειτουργικής κατηγορίας IV κατά NYHA/WHO. Αν η κλινική κατάσταση επιδεινωθεί, θα πρέπει να εξεταστούν άλλες θεραπείες οι οποίες συνιστώνται στο σοβαρό στάδιο της ασθένειας (π.χ. εποπροστενόλη) (βλ. παράγραφο 4.2).

Ηπατική λειτουργία:

Διαταραχές στην ηπατική λειτουργία έχουν συσχετιστεί με την ΠΑΥ. Οι ανταγωνιστές των υποδοχέων ενδοθηλίνης, ως κατηγορία, έχουν συσχετιστεί με διαταραχές στην ηπατική λειτουργία.

Η αύξηση της ασπαρτικής (AST) ή/και της αλανινικής (ALT) αμινοτρανσφεράσης που σχετίζεται με το Thelin παρουσιάζεται τόσο κατά τα αρχικά όσο και κατά τα μεταγενέστερα στάδια της θεραπείας, συνήθως έχει αργή εξέλιξη και είναι γενικώς ασυμπτωματική. Κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών, οι αλλαγές αυτές ήταν συνήθως αναστρέψιμες όταν είχαν εφαρμοστεί οι οδηγίες παρακολούθησης και διακοπής της θεραπείας. Η αύξηση των ηπατικών αμινοτρανσφερασών ενδέχεται να αντιστραφεί αυτόματα καθώς συνεχίζεται η θεραπεία με το sitaxentan sodium.

Ο μηχανισμός της ηπατικής τοξικότητας δεν έχει τεκμηριωθεί πλήρως και μπορεί να ποικίλει μεταξύ των ανταγωνιστών των υποδοχέων της ενδοθηλίνης. Θα πρέπει να δίδεται η απαραίτητη προσοχή κατά την έναρξη θεραπείας με sitaxentan σε ασθενείς που διέκοψαν θεραπεία με άλλους ανταγωνιστές υποδοχέων της ενδοθηλίνης εξαιτίας διαταραχών των ηπατικών ενζύμων (βλ. παράγραφο 4.8).

Δεδομένου ότι η σχετιζόμενη με τη θεραπεία αύξηση των AST ή/και ALT είναι ένδειξη ενδεχόμενης σοβαρής ηπατικής βλάβης, τα επίπεδα των ηπατικών αμινοτρανσφερασών πρέπει να μετρώνται πριν από την έναρξη της θεραπείας και, κατόπιν, σε μηνιαία διαστήματα. Η χρήση sitaxentan αντενδείκνυται αν η AST ή/και ALT είναι $> 3 \times \text{ULN}$ πριν από την έναρξη της θεραπείας, ή αν η άμεση χολερυθρίνη είναι $> 2 \times \text{ULN}$ (βλ. παράγραφο 4.3).

Συστάσεις για την περίπτωση αύξησης των ALT/AST κατά τη διάρκεια της θεραπείας:

Αν οι τιμές των ALT/AST αυξηθούν στα παρακάτω επίπεδα, θα πρέπει να γίνουν οι ακόλουθες αλλαγές στην παρακολούθηση ή στη θεραπεία.

> 3 και $\leq 5 \times \text{ULN}$: Επιβεβαιώστε με άλλη μία εξέταση ήπατος. Αν υπάρξει επιβεβαίωση, θα πρέπει να ληφθεί απόφαση για τη συνέχιση ή τη διακοπή της χορήγησης του Thelin, εξατομικευμένα για κάθε ασθενή. Εξακολουθήστε να παρακολουθείτε τις αμινοτρανσφεράσες κάθε 2 βδομάδες τουλάχιστον. Αν τα επίπεδα των αμινοτρανσφερασών επανέλθουν στις προ της θεραπείας τιμές, εξετάστε το ενδεχόμενο επανέναρξης του αρχικού σχήματος θεραπείας με βάση τις περιπτώσεις που περιγράφονται παρακάτω.

> 5 και $\leq 8 \times \text{ULN}$: Επιβεβαιώστε με άλλη μία εξέταση ήπατος. Αν υπάρξει επιβεβαίωση, διακόψτε τη θεραπεία και παρακολουθείτε τα επίπεδα των αμινοτρανσφερασών κάθε 2 βδομάδες τουλάχιστον μέχρι να επανέλθουν οι τιμές στα κανονικά επίπεδα. Αν τα επίπεδα των αμινοτρανσφερασών επανέλθουν στις προ της θεραπείας τιμές, εξετάστε το ενδεχόμενο επανέναρξης της χορήγησης Thelin με βάση τις περιπτώσεις που περιγράφονται παρακάτω.

$> 8 \times \text{ULN}$: η θεραπεία πρέπει να διακοπεί και δεν πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο επανέναρξης της χορήγησης Thelin.

Αν οι αυξήσεις των επιπέδων των ηπατικών τρανσφερασών συνοδεύονται από κλινικά συμπτώματα ηπατικής βλάβης (όπως ναυτία, έμετος, ανορεξία, πυρετός, κοιλιακό άλγος, ίκτερος, ασυνήθιστος λήθαργος ή κόπωση) ή από αύξηση των τιμών ολικής χολερυθρίνης $> 2 \times \text{ULN}$, η θεραπεία πρέπει να διακοπεί και δεν πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο επανέναρξης της χορήγησης Thelin.

Επανάναρξη θεραπείας:

Η επανέναρξη της θεραπείας με Thelin θα πρέπει να εξεταστεί μόνον εφόσον τα δυνητικά οφέλη από τη θεραπεία με Thelin υπερσχύουν των δυνητικών κινδύνων και εφόσον τα επίπεδα των ηπατικών αμινοτρανσφερασών βρίσκονται εντός των προ της θεραπείας τιμών. Συνιστάται η συμβουλή ηπατολόγου. Η επανέναρξη πρέπει να γίνει σύμφωνα με τις οδηγίες που περιγράφονται στην παράγραφο 4.2. Τα επίπεδα των αμινοτρανσφερασών πρέπει να ελεγχθούν εντός 3 ημερών μετά την επανέναρξη, στη συνέχεια μετά την παρέλευση άλλων 2 βδομάδων και κατόπιν σύμφωνα με τις παραπάνω συστάσεις.

Προϋπάρχουσα ηπατική δυσλειτουργία

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σε ασθενείς με προϋπάρχουσα ηπατική δυσλειτουργία. Το Thelin αντενδείκνυται σε ασθενείς που έχουν αυξημένα επίπεδα ηπατικών αμινοτρανσφερασών πριν από την έναρξη της θεραπείας ($> 3 \times \text{ULN}$), ή με αυξημένη άμεση χολερυθρίνη $> 2 \times \text{ULN}$ πριν από την έναρξη της θεραπείας, βλ. παράγραφο 4.3.

Αιμορραγία

Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας με το Thelin, κυρίως υπό τη μορφή επίσταξης και αιμορραγίας των ούλων.

Ανταγωνιστές της βιταμίνης K

Το Thelin αυξάνει τα επίπεδα των ανταγωνιστών της βιταμίνης K, όπως η βαρφαρίνη, η ασενοκουμαρόλη και η φαινπροκουμόνη, στο πλάσμα του αίματος (βλ. παράγραφο 4.5).

Φάρμακα που αναστέλλουν τα Πολυπεπτίδια Μεταφοράς Οργανικών Ανιόντων (ΟΑΤΡ)

Η έκταση της αλληλεπίδρασης με ισχυρούς αναστολείς ΟΑΤΡ (π.χ. ορισμένες στατίνες, αναστολείς πρωτεάσης, αντιφυματικά φάρμακα) δεν είναι γνωστή. Δεδομένου ότι κάτι τέτοιο ενδέχεται να έχει ως αποτέλεσμα αυξημένα επίπεδα του sitaxentan sodium στο πλάσμα του αίματος, οι ασθενείς που έχουν ανάγκη αυτόν το συνδυασμό πρέπει να παρακολουθούνται στενά για παρενέργειες που σχετίζονται με το sitaxentan sodium (βλ. παράγραφο 4.5).

Αντισυλληπτικοί παράγοντες που λαμβάνονται από το στόμα

Το Thelin αυξάνει την έκθεση σε οιστρογόνα όταν συγχωρηγείται με αντισυλληπτικούς παράγοντες που λαμβάνονται από το στόμα (βλ. παράγραφο 4.5). Επομένως, ειδικά σε γυναίκες καπνίστριες, υπάρχει αυξημένος κίνδυνος θρομβοεμβολής. Δεδομένου του θεωρητικά υψηλότερου κινδύνου θρομβοεμβολής, θα πρέπει να εξετάζεται η παραδοσιακή συγχωρήγηση ανταγωνιστών της βιταμίνης Κ.

Κύηση

Λόγω πιθανής τερατογενετικότητας, το Thelin δεν πρέπει να ξεκινά σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία εκτός εάν εφαρμόζουν αξιόπιστη αντισύλληψη. Εάν είναι απαραίτητο, θα πρέπει να πραγματοποιείται τεστ εγκυμοσύνης (βλ. παράγραφο 4.6).

Πνευμονική φλεβοαποφρακτική νόσος (ΠΦΝ)

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για τη χορήγηση του Thelin σε ασθενείς με πνευμονική υπέρταση σχετιζόμενη με πνευμονική φλεβοαποφρακτική νόσο. Ωστόσο, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις πνευμονικού οιδήματος απειλητικού για τη ζωή με τη χρήση αγγειοδιασταλτικών (κυρίως προστακυκλίνης) σε αυτούς τους ασθενείς. Συνεπώς, εφόσον υπάρχουν σημεία πνευμονικού οιδήματος όταν το Thelin χορηγείται σε ασθενείς με πνευμονική υπέρταση, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο να υπάρχει σχετιζόμενη φλεβοαποφρακτική νόσος.

Συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης

Η θεραπεία με Thelin συσχετίστηκε με δόσοεξαρτώμενη μείωση της αιμοσφαιρίνης (βλ. παράγραφο 4.8). Το μεγαλύτερο μέρος αυτής της μείωσης της συγκέντρωσης της αιμοσφαιρίνης εντοπίστηκε κατά τις πρώτες βδομάδες θεραπείας και τα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης σταθεροποιήθηκαν μέχρι τη συμπλήρωση 4 βδομάδων θεραπείας με Thelin. Συνιστάται ο έλεγχος της συγκέντρωσης αιμοσφαιρίνης πριν από την έναρξη της θεραπείας, μετά από 1 και 3 μήνες και, στη συνέχεια, κάθε 3 μήνες. Αν παρουσιαστεί κλινικά σημαντική μείωση της συγκέντρωσης της αιμοσφαιρίνης, θα πρέπει να πραγματοποιηθεί περαιτέρω αξιολόγηση για να καθοριστεί η αιτία, καθώς και η ανάγκη για ειδική θεραπεία.

Έκδοχα

Τα δισκία Thelin περιέχουν μονοϋδρική λακτόζη. Ασθενείς με σπάνια κληρονομική δυσανεξία στη γαλακτόζη, ανεπάρκεια της Lapp λακτάσης ή δυσαπορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Το sitaxentan sodium μεταβολίζεται στο ήπαρ από τα ισοένζυμα CYP2C9 και CYP3A4/5 του κυτοχρώματος P450. Το sitaxentan sodium είναι αναστολέας του CYP2C9 και, σε μικρότερο βαθμό, των CYP2C19, CYP3A4/5 και CYP 2C8. Οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα του αίματος φαρμάκων που μεταβολίζονται από το CYP2C9 ενδέχεται να αυξηθούν κατά τη συγχωρήγηση του sitaxentan sodium. Η συγχωρήγηση με φάρμακα που μεταβολίζονται από τα CYP2C19 ή CYP3A4/5 δεν αναμένεται να προκαλέσει κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ φαρμάκων. Το sitaxentan sodium δεν επηρεάζει το μεταφορέα p-γλυκοπρωτεΐνης αλλά θεωρείται ότι είναι υπόστρωμα των πρωτεϊνών μεταφορέων ΟΑΤΡ.

Επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στο Thelin

Αναστολείς των Πολυπεπτιδίων Μεταφοράς Οργανικών Ανιόντων (ΟΑΤΡ): Συγχωρήγηση με κυκλοσπορίνη Α, έναν ισχυρό αναστολέα ΟΑΤΡ, είχε σαν αποτέλεσμα την 6-πλάσια αύξηση στη

C_{min} και 67% αύξηση στην AUC του sitaxentan, ως εκ τούτου αντενδείκνυται η χρήση του Thelin σε ασθενείς που λαμβάνουν συστηματική θεραπεία με κυκλοσπορίνη A (βλ. παράγραφο 4.3). Η κάθαρση της κυκλοσπορίνης A παρέμεινε αμετάβλητη.

Η έκταση της αλληλεπίδρασης με άλλους αναστολείς OATP (μερικούς αναστολείς της HMG CoA αναγωγής πχ atorvastatine, αναστολείς πρωτεάσης πχ ριτοναβίρη, αντιφυματικούς παράγοντες πχ, ριφαμυκίνη) είναι άγνωστη αλλά μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα αυξημένα επίπεδα του sitaxentan στο πλάσμα του αίματος. Η κλινική σημασία αυτού του φαινομένου είναι άγνωστη. Ασθενείς που χρήζουν χορήγησης του συνδυασμού θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά. Επιπλέον, σε Κλινικές μελέτες αλληλεπίδρασης με νελφίναβιρη, έναν μέτριας ισχύος αναστολέα OATP, και με πραβαστατίνη, ένα χαμηλής συγγένειας αναστολέα OATP, δεν προέκυψαν κλινικά σημαντικές μεταβολές στα επίπεδα του sitaxentan στο πλάσμα του αίματος.

Φλουκοναζόλη (αναστολέας των CYP2C19, CYP2C9, και CYP3A4/5): Η συγχορήγηση του Thelin με φλουκοναζόλη δεν είχε καμία επίδραση στην κάθαρση του sitaxentan sodium.

Κετοκοναζόλη (υπόστρωμα και αναστολέας του CYP3A4/5): Η συγχορήγηση με Thelin δεν επέφερε κλινικά σημαντικές αλλαγές στην κάθαρση του sitaxentan sodium ή της κετοκοναζόλης.

Νελφίναβιρη (υπόστρωμα των CYP3A4/5, CYP2C19): Η συγχορήγηση Thelin με νελφίναβιρη δεν επέφερε κλινικά σημαντικές αλλαγές στην κάθαρση του sitaxentan sodium ή της νελφίναβιρης. Η κάθαρση της νελφίναβιρης δεν παρουσίασε κλινικά σημαντικές αλλαγές σε έναν ασθενή, ο οποίος παρουσίαζε ελαττωμένη δραστηριότητα του CYP2C19.

Επιδράσεις του Thelin σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Βαρφαρίνη (ανταγωνιστής της βιταμίνης K, υπόστρωμα του CYP2C9): Παράλληλη αγωγή με sitaxentan sodium προκάλεσε αύξηση κατά 2,4 φορές της έκθεσης στην S-βαρφαρίνη. Ασθενείς που λαμβάνουν βαρφαρίνη επιτυγχάνουν θεραπευτικά αντιπηκτικά επίπεδα [στόχος INR (International Normalised Ratio, Διεθνής ομαλοποιημένη σχέση)] με χαμηλότερες δόσεις αντιπηκτικού, όταν αυτό συγχορηγείται με sitaxentan sodium. Αναμένεται ότι θα παρατηρηθεί παρόμοια αύξηση του αντιπηκτικού αποτελέσματος κατά τη συγχορήγηση με ανάλογα της βαρφαρίνης, μεταξύ των οποίων περιλαμβάνονται και η ασενοκουμαρόλη ή φαινπροκουμόνη και η φλουινδιόνη. Κατά την έναρξη της αγωγής με ανταγωνιστές της βιταμίνης K σε ασθενή που λαμβάνει sitaxentan sodium, συνιστάται η έναρξη με τη χαμηλότερη δυνατή δόση. Σε ασθενείς που ήδη λαμβάνουν ανταγωνιστή της βιταμίνης K, συνιστάται η ελάττωση της δόσης τους ανταγωνιστή της βιταμίνης K, όταν ξεκινά η χορήγηση του sitaxentan sodium. Σε κάθε περίπτωση, η τιμή του INR πρέπει να παρακολουθείται τακτικά. Οι αυξήσεις της δόσης του ανταγωνιστή της βιταμίνης K πρέπει να γίνονται με μικρές τροποποιήσεις, μέχρι να επιτευχθεί η κατάλληλη τιμή του INR. Εάν η τιμή του INR δεν παρακολουθείται καταλλήλως και η αυξημένη έκθεση σε ανταγωνιστές της βιταμίνης K δεν ανιχνευθεί, μπορεί να συμβούν σοβαρά ή απειλητικά για την ζωή αιμορραγικά επεισόδια.

Αντισυλληπτικά που λαμβάνονται από το στόμα (υπόστρωμα του CYP3A4/5): Η ταυτόχρονη χορήγηση Thelin και Ortho-Novum 1/35 (1 mg νορεθινδρόνη/ 0,035 mg αιθυνιλοιστραδιόλη) προκάλεσε αύξηση της έκθεσης στην αιθυνιλοιστραδιόλη (υπόστρωμα του CYP3A4/5) και στη νορεθινδρόνη (CYP3A4/5) κατά 59% και 47%, αντίστοιχα. Ωστόσο, το sitaxentan sodium δεν επέδρασε στη δραστηριότητα του λαμβανόμενου από το στόμα αντισυλληπτικού ενάντια στην ωορρηξία, όπως αξιολογείται από τις συγκεντρώσεις της ωοθυλακιοτρόπου (FSH) και ωχρινότροπου ορμόνης (LH) και προγεστερόνης στο πλάσμα του αίματος (βλ. παράγραφο 4.4).

Σιλδεναφίλη (υπόστρωμα του CYP3A4): Μία εφάπαξ δόση 100 mg σιλδεναφίλης η οποία συγχορηγήθηκε με Thelin, αύξησε τις τιμές C_{max} και AUC_{∞} της σιλδεναφίλης κατά 18% και 28%, αντίστοιχα. Δεν υπήρξε αλλαγή στην τιμή C_{max} ή AUC για τον ενεργό μεταβολίτη, η-δεσμεθυλοσιλδεναφίλη. Οι αλλαγές αυτές στις συγκεντρώσεις της σιλδεναφίλης στο πλάσμα του αίματος δεν θεωρήθηκαν κλινικά σημαντικές. Η αλληλεπίδραση με τη σιλδεναφίλη μπορεί να είναι σοβαρή, όταν παρατηρείται υπόταση πέραν των ασφαλών επιπέδων. Σύμφωνα με αποτελέσματα

μελετών, δεν χρειάζεται ρύθμιση της δόσης της σιλδεναφίλης κατά τη συγχορήγηση με sitaxentan sodium.

Νιφεδιπίνη (υπόστρωμα του CYP3A4/5): Η κάθαρση της νιφεδιπίνης δεν παρουσίασε κλινικά σημαντικές αλλαγές όταν συγχορηγήθηκε με Thelin. Ο έλεγχος διεξήχθη μόνο με χαμηλές δόσεις νιφεδιπίνης. Συνεπώς, δεν μπορεί να αποκλειστεί μια αύξηση στην έκθεση με υψηλότερες δόσεις νιφεδιπίνης.

Ομεπραζόλη (υπόστρωμα του CYP2C19): Η συγχορήγηση Thelin με ομεπραζόλη αύξησε την τιμή AUC_{0-24} της ομεπραζόλης κατά 30%. Η τιμή C_{max} δεν άλλαξε. Η αλλαγή στην τιμή AUC δεν θεωρήθηκε κλινικά σημαντική.

Διγοξίνη (υπόστρωμα της p-γλυκοπρωτεΐνης): Η συγχορήγηση του Thelin δεν άλλαξε τη φαρμακοκινητική της διγοξίνης καθώς δεν παρουσιάστηκε επίδραση στο μεταφορέα p-γλυκοπρωτεΐνης.

Δεν έχει διεξαχθεί κλινική μελέτη αλληλεπίδρασης με υπόστρωμα του CYP 2C8. Επομένως, η αλληλεπίδραση με την αντίστοιχη ουσία δεν μπορεί να αποκλειστεί.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τη χρήση του sitaxentan sodium κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Το sitaxentan sodium προκάλεσε τερατογένεση σε αρουραίους (βλ. παράγραφο 5.3). Οι ενδεχόμενες επιδράσεις στους ανθρώπους είναι άγνωστες. Το Thelin δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός αν είναι σαφώς απαραίτητο, δηλαδή σε περίπτωση που δεν υπάρχουν εναλλακτικές επιλογές θεραπείας.

Γαλουχία

Το sitaxentan sodium εντοπίστηκε στο πλάσμα θηλαζόντων νεογέννητων αρουραίων από θηλυκούς αρουραίους στους οποίους είχε χορηγηθεί sitaxentan sodium, γεγονός που σημαίνει ότι το sitaxentan sodium υπήρχε στο γάλα θηλασμού. Είναι άγνωστο αν το sitaxentan sodium εκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Οι γυναίκες δεν πρέπει να θηλάζουν όταν χρησιμοποιούν το Thelin.

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Δεν πρέπει να χορηγείται θεραπεία σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία, εκτός αν χρησιμοποιούν αξιόπιστη μέθοδο αντισύλληψης, λόγω πιθανής τερατογονικότητας. Εάν είναι απαραίτητο, θα πρέπει να πρέπει να πραγματοποιείται τεστ εγκυμοσύνης.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Μια γνωστή ανεπιθύμητη ενέργεια είναι η ζάλη, η οποία μπορεί να επηρεάσει την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Γενική Περιγραφή

Η ασφάλεια του Thelin έχει αξιολογηθεί σε κλινικές μελέτες με περισσότερους από 1200 ασθενείς με ΠΑΥ, καθώς και με δεδομένα ασφαλείας μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά. Στη συνιστώμενη δόση κατά τη διάρκεια ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο δοκιμών για την πνευμονική αρτηριακή υπέρταση (ΠΑΥ), οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου, οι οποίες θεωρείται ότι τουλάχιστον δυνητικά σχετίζονται με την αγωγή με Thelin, ήταν κεφαλαλγία στο 15% των ασθενών, καθώς και περιφερικό οίδημα και ρινική συμφόρηση στο 9% των ασθενών το καθένα.

Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας. Οι συχνότητες αναφέρονται ως *πολύ συχνές* ($\geq 1/10$), *συχνές* ($> 1/100$, $< 1/10$), *όχι συχνές* ($> 1/1.000$, $\leq 1/100$), *σπάνιες* ($> 1/10.000$, $\leq 1/1.000$) και *πολύ σπάνιες* ($\leq 1/10.000$).

Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οργανικό Σύστημα / Ανεπιθύμητη ενέργεια	Συχνότητα
<i>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος</i>	
Μείωση αιμοσφαιρίνης (η οποία σπάνια καταλήγει σε αναιμία), μείωση αιματοκρίτη	Όχι συχνές
<i>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</i>	
Κεφαλαλγία	Πολύ συχνές
Αϋπνία, ζάλη	Συχνές
<i>Αγγειακές διαταραχές</i>	
Ουλορραγία, έξαψη	Συχνές
<i>Διαταραχές των αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου</i>	
Ρινική συμφόρηση, επίσταξη	Συχνές
<i>Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος</i>	
Ναυτία, δυσκοιλιότητα, άλγος άνω κοιλιακής χώρας, έμετος, δυσπεψία και διάρροια	Συχνές
<i>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων</i>	
Αύξηση των ηπατικών αμινοτρανσφερασών, αύξηση της χολερυθρίνης (σε συνάρτηση με αύξηση των ηπατικών αμινοτρανσφερασών)	Συχνές
Συμπτωματική ηπατίτιδα	Σπάνιες
<i>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</i>	
Εξάνθημα (διαφόρων τύπων και μορφών)	Σπάνιες
<i>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</i>	
Μυϊκή κράμπα	Συχνές
<i>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</i>	
Κόπωση, οίδημα (ως επί το πλείστον περιφερικό)	Συχνές
<i>Παρακλινικές εξετάσεις</i>	
Αύξηση της τιμής του INR (με συγχορήγηση ανταγωνιστών της βιταμίνης Κ). Αύξηση του χρόνου προθρομβίνης (ΧΠ) (με συγχορήγηση ανταγωνιστών της βιταμίνης Κ).	Συχνές

Αυξημένες ηπατικές αμινοτρανσφεράσες (βλ. παράγραφο 4.4)

Η αύξηση της ασπαρτικής (AST) ή/και της αλανινικής (ALT) αμινοτρανσφεράσης σχετίζεται με το sitaxentan sodium. Σε μελέτες σταδίου 2 και 3 χορήγησης από του στόματος σε ασθενείς με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση (PAH), παρατηρήθηκε αύξηση των ALT ή/και AST > 3 ULN στο 5% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο (N = 155) και στο 7% των ασθενών που έλαβαν Thelin των 100 mg (N= 887). Οι αυξήσεις στις τιμές ALT > 5 ULN ήταν 4% (36/887) για sitaxentan 100 mg καθημερινής δόσης και 0,6% στην ομάδα εικονικού φαρμάκου (1/155).

Ο πληθυσμός υπό θεραπεία με Sitaxentan περιλάμβανε ασθενείς (N = 53), οι οποίοι είχαν διακόψει την θεραπεία με άλλο ανταγωνιστή υποδοχέων της ενδοθηλίνης εξαιτίας διαταραχών στην ηπατική λειτουργία. Αυτό η συγκεκριμένη ομάδα είχε μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης αυξήσεων στις τιμές των ALT και/ή AST > 3 x ULN, γεγονός που υποδεικνύει ότι θα πρέπει να εφαρμόζεται η απαραίτητη φροντίδα κατά την έναρξη θεραπείας με sitaxentan σε αυτή την πληθυσμιακή ομάδα ασθενών.

Μειωμένη αιμοσφαιρίνη (βλ. παράγραφο 4.4)

Η συνολική μέση μείωση της συγκέντρωσης της αιμοσφαιρίνης για τους ασθενείς που έλαβαν Thelin ήταν 0,5 g/dl (μεταβολή έως το τέλος της θεραπείας). Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, αξιοσημείωτες μειώσεις της αιμοσφαιρίνης (> 15% μείωση από τα αρχικά επίπεδα με τιμή < χαμηλότερο όριο του φυσιολογικού) παρατηρήθηκαν στο 7% των ασθενών που έλαβαν Thelin (N = 149) και στο 3% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο (N = 155). Μείωση της συγκέντρωσης της αιμοσφαιρίνης κατά τουλάχιστον 1 g/dl παρατηρήθηκε στο 60% των ασθενών που έλαβαν Thelin σε σύγκριση με το 32% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Αποκτηθείσα εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά

Ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες αναφέρθηκαν κατά την περίοδο μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά μέχρι σήμερα, είναι παρόμοιες με αυτές οι οποίες αναφέρθηκαν στις κλινικές μελέτες. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις ταυτόχρονης αύξησης των επιπέδων τρανσαμινασών (ALT και/ή AST) > 8 x ULN και ολικής χολερυθρίνης > 2 x ULN μετά τη χορήγηση sitaxentan sodium. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε ηπατική ανεπάρκεια, η οποία μπορεί να αποβεί θανατηφόρα, και τονίζει την ανάγκη για στενή παρακολούθηση των τρανσαμινασών και της χολερυθρίνης.

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχει συγκεκριμένη εμπειρία διαχείρισης υπερδοσολογίας με το Thelin. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας πρέπει να εφαρμόζονται συμπτωματικά και υποστηρικτικά μέτρα.

Κατά τη διάρκεια των κλινικών δοκιμών χορηγήθηκε από του στόματος ημερήσια δόση Thelin 1000 mg/ημέρα για 7 μέρες σε υγιείς εθελοντές. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες σε αυτήν τη δόση ήταν κεφαλαλγία, ναυτία και έμετος.

Σε μια ανοικτής ετικέτας μελέτη για την υπέρταση, 10 ασθενείς ελάμβαναν 480 mg δις ημερησίως (περίπου δεκαπλάσια αύξηση στην καθημερινή δόση σε σχέση με τη μέγιστη συνιστώμενη δόση σε άνθρωπο - MRHD) για έως 2 βδομάδες. Κεφαλαλγίες (ορισμένες βαριές), περιφερικό οίδημα και αναιμία ήταν οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε αυτούς τους ασθενείς, καμία από τις οποίες δεν θεωρήθηκε σοβαρή.

Σε μια ανοικτής επισήμανσης ΠΑΥ μελέτης, αναφέρθηκε μια θανατηφόρος περίπτωση ηπατικής ανεπάρκειας μετά από χρόνια λήψη 600 mg/ημέρα sitaxentan, χορηγούμενη με το δοσολογικό σχήμα 300 mg δις ημερησίως.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Άλλα αντιυπερτασικά, κωδικός ATC: C02KX03

Μηχανισμός δράσης

Η ενδοθηλίνη-1 (ET-1) είναι πεπτίδιο ισχυρής αγγειακής παρακρινούς και αυτοκρινούς δράσης στον πνεύμονα και μπορεί επίσης να προάγει την ίνωση, τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων, την καρδιακή υπερτροφία και την αναδιαμόρφωση, ενώ έχει προ-φλεγμονώδη δράση. Οι συγκεντρώσεις της ET-1 αυξάνονται στο πλάσμα και στον πνευμονικό ιστό των ασθενών με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση (ΠΑΥ) ή άλλες καρδιαγγειακές διαταραχές και νόσους του συνδετικού ιστού, μεταξύ των οποίων περιλαμβάνονται το σκληρόδερμα, η οξεία και η χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια, η ισχαιμία του μυοκαρδίου, η συστηματική υπέρταση και η αρτηριοσκληρήνωση, γεγονός που υποδηλώνει ότι η ET-1 παίζει παθογόνο ρόλο σε αυτές τις νόσους. Σε περιπτώσεις ΠΑΥ και καρδιακής ανεπάρκειας, όταν δεν υπάρχει ανταγωνισμός των υποδοχέων της ενδοθηλίνης, οι αυξημένες συγκεντρώσεις της ET-1 συσχετίζονται ισχυρώς με τη βαρύτητα και την πρόγνωση αυτών των νόσων. Επιπρόσθετα, η ΠΑΥ χαρακτηρίζεται επίσης από μειωμένη δραστηριότητα του νιτρικού οξειδίου.

Οι επιδράσεις της ET-1 επάγονται μέσω των υποδοχέων της ενδοθηλίνης A (ETA), οι οποίοι βρίσκονται στα κύτταρα των λείων μυών, και των υποδοχέων της ενδοθηλίνης B (ETB), οι οποίοι βρίσκονται στα κύτταρα του ενδοθηλίου. Οι κύριες επιδράσεις της πρόσδεσης της ET-1 στους υποδοχείς ETA είναι η αγγειοσυστολή και η αγγειακή αναδιαμόρφωση, ενώ η πρόσδεση στους υποδοχείς ETB οδηγεί σε κάθαρση της ET-1 και σε αγγειοδιασταλτικές/ αντιπολλαπλασιαστικές επιδράσεις οι οποίες κατά ένα μέρος οφείλονται στην έκλυση νιτρικού οξειδίου και προστακυκλίνης.

Το Thelin είναι ένας ισχυρός (K_i 0,43 nM) και έντονα επιλεκτικός ανταγωνιστής για τους υποδοχείς ETA (περίπου 6.500 φορές πιο επιλεκτικός για τους υποδοχείς ETA σε σχέση με τους υποδοχείς ETB).

Αποτελεσματικότητα

Δύο τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, πολυκεντρικές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο δοκιμές έχουν διεξαχθεί για να εξακριβωθεί η αποτελεσματικότητα. Η STRIDE-1, στην οποία περιλαμβάνονταν 178 ασθενείς, συνέκρινε 2 από του στόματος δόσεις Thelin (100 mg μία φορά την ημέρα και 300 mg μία φορά την ημέρα) με εικονικό φάρμακο κατά τη διάρκεια 12 εβδομάδων θεραπείας. Η δοκιμή STRIDE-2 διάρκειας 18 εβδομάδων, η οποία διεξήχθη σε 246 ασθενείς, περιελάμβανε 4 θεραπευτικούς βραχίονες: εικονικό φάρμακο μία φορά την ημέρα, 50 mg Thelin μία φορά την ημέρα, 100 mg Thelin μία φορά την ημέρα και βροσπιπρίλη ανοικτής ετικέτας δις ημερησίως (τυφλή αξιολόγηση αποτελεσματικότητας, χορήγηση σύμφωνα με το εγκεκριμένο φύλλο οδηγιών της συσκευασίας).

Η δοκιμή STRIDE-1 συμπεριέλαβε 98 ασθενείς τυχαιοποιημένους στο sitaxentan sodium 50 mg, 100 mg, και εικονικό φάρμακο μια φορά την ημέρα για 18 εβδομάδες. Τα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας περιλάμβαναν υπόμέγιστη ικανότητα για άσκηση, λειτουργική κατηγορία σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας και Χρόνο έως την Κλινική Επιδείνωση για όλες τις δοκιμές, καθώς και αιμοδυναμικές παραμέτρους για τη STRIDE-1.

Οι ασθενείς έπασχαν από μέτρια έως σοβαρή (λειτουργική κατηγορία II-IV κατά NYHA/WHO) ΠΑΥ οφειλόμενη σε ιδιοπαθή πνευμονική αρτηριακή υπέρταση (IPAH, γνωστή και ως πρωτοπαθή πνευμονική υπέρταση), νόσο του συνδετικού ιστού (CTD) ή συγγενή καρδιοπάθεια (CHD).

Στις μελέτες αυτές, το φάρμακο της μελέτης προστέθηκε στην τρέχουσα θεραπεία των ασθενών, η οποία μπορούσε να περιλαμβάνει συνδυασμό διγοξίνης, αντιπηκτικών, διουρητικών, οξυγόνου και αγγειοδιασταλτικών (πχ. αποκλειστές διαύλων ασβεστίου, αναστολείς MEA). Οι ασθενείς με προϋπάρχουσα ηπατική νόσο και οι ασθενείς οι οποίοι χρησιμοποιούσαν μη συμβατικές θεραπείες PAH (πχ. ιλοπρόστη) αποκλείστηκαν.

Υπομέγιστη ικανότητα για άσκηση: Αυτή αξιολογήθηκε με μέτρηση της απόστασης βάδισης εντός 6 λεπτών (δοκιμασία βάδισης 6 λεπτών) σε 12 εβδομάδες για την STRIDE-1 και 18 εβδομάδες για την

STRIDE-2 και STRIDE-4. Και στις δύο δοκιμές, STRIDE-1 και STRIDE-2, η θεραπεία με Thelin προκάλεσε σημαντική αύξηση στην ικανότητα για άσκηση. Οι διορθωμένες ως προς το εικονικό φάρμακο αυξήσεις στην απόσταση βάδισης σε όλη την κοόρτη σε σύγκριση με τις αρχικές τιμές ήταν 35 μέτρα ($p = 0,006$, ANCOVA) και 31 μέτρα ($p < 0,05$, ANCOVA), αντίστοιχα. Στη δοκιμή STRIDE-4, παρατηρήθηκε μια μη στατιστικά σημαντική ($p = 0,2078$) διορθωμένη ως προς το εικονικό φάρμακο μέση βελτίωση 24,3 μέτρα, σε όλη την κοόρτη.

Μεταξύ των ασθενών με ΠΑΥ σχετιζόμενη με CTD στις δοκιμές STRIDE-1 και STRIDE-2, παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά σε σχέση με το εικονικό φάρμακο (37,73 μέτρα, $p < 0,05$).

Αιμοδυναμικές παράμετροι: Αυτές αξιολογήθηκαν στη μελέτη STRIDE-1 για ασθενείς λειτουργικής κατηγορίας II και III. Σε σύγκριση με τη θεραπεία με εικονικό φάρμακο, το Thelin οδήγησε σε στατιστικά σημαντική βελτίωση της πνευμονικής αγγειακής αντίστασης (ΠΑΑ) και καρδιακό δείκτη (ΚΔ) μετά από 12 βδομάδες θεραπείας (βλέπε παρακάτω).

Σύγκριση Θεραπειών με βάση τη μεταβολή της ΠΑΑ και του ΚΔ την Εβδομάδα 12 σε σύγκριση με τις αρχικές τιμές ανά Λειτουργική Κατηγορία– STRIDE 1: Sitaxentan 100 mg Έναντι Εικονικού Φαρμάκου

Λειτουργική Κατηγορία	Διάμεση Διαφορά από Εικονικό Φάρμακο (95% CI)	Τιμή - P
ΠΑΑ (dyne*sec/cm ⁵)		
II	-124 (-222,7, -17.8)	0,032
III	-241,2 (-364,6, -136.4)	< 0,001
ΚΔ (L/min/m ²)		
II	0,5 (0,2, 0,8)	0,003
III	0,3 (0,1, 0,5)	0,015

Η συστηματική αγγειακή αντίσταση (-276 dyne*sec/cm⁵ (16%)) βελτιώθηκε μετά από 12 βδομάδες θεραπείας.

Η μείωση της μέσης πνευμονικής αρτηριακής πίεσης των 3 mmHg (6%) δεν ήταν στατιστικά σημαντική.

Η επίδραση του Thelin στην έκβαση της νόσου δεν είναι γνωστή.

Λειτουργική Κατηγορία: Παρατηρήθηκε μια ελάττωση στα συμπτώματα της ΠΑΥ με θεραπεία με sitaxentan sodium 100 mg. Βελτιώσεις στη λειτουργική κατηγορία παρατηρήθηκαν σε όλες τις δοκιμές (STRIDE-1, STRIDE-2 & STRIDE-4).

Μακροπρόθεσμη επιβίωση:

Δεν υπάρχουν τυχαιοποιημένες μελέτες που να καταδεικνύουν ευνοϊκή επίδραση της θεραπείας με sitaxentan sodium στην επιβίωση. Όμως, οι ασθενείς που ολοκλήρωναν τη μελέτη STRIDE-2 είχαν τη δυνατότητα να εγγραφούν σε μελέτες ανοικτής ετικέτας (STRIDE-2X and STRIDE-3). Συνολικά 145 ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία με sitaxentan sodium 100 mg και η μακροπρόθεσμη επιβίωση αξιολογήθηκε για 3 έτη το ελάχιστο. Στο σύνολο αυτού του πληθυσμού, οι εκτιμήσεις επιβίωσης 1, 2 και 3 ετών κατά Kaplan-Meier ήταν 96%, 85% και 78% αντίστοιχα. Αυτές οι εκτιμήσεις επιβίωσης ήταν παρόμοιες στην υποομάδα ασθενών με ΠΑΥ σχετιζόμενη με νόσο συνδετικού ιστού για την ομάδα που υποβλήθηκε σε θεραπεία με Thelin (98%, 78% και 67% αντίστοιχα). Οι εκτιμήσεις αυτές μπορεί να επηρεάστηκαν από την έναρξη νέων ή πρόσθετων θεραπειών ΠΑΥ, οι οποίες πραγματοποιήθηκαν στο 24% των ασθενών σε ένα έτος.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Το sitaxentan sodium απορροφάται ταχέως μετά την από του στόματος χορήγηση. Σε ασθενείς με ΡΑΗ, οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα επιτυγχάνονται γενικά εντός 1-4 ωρών. Η απόλυτη

βιοδιαθεσιμότητα του Thelin είναι μεταξύ 70 και 100%. Όταν χορηγήθηκε με τροφές πλούσιες σε λιπαρά, ο ρυθμός απορρόφησης (C_{max}) του Thelin μειώθηκε κατά 43% και ο T_{max} καθυστέρησε (διπλασιάστηκε) σε σύγκριση με τις συνθήκες νηστείας, αλλά ο βαθμός απορρόφησης παρέμεινε ίδιος.

Κατανομή

Το sitaxentan sodium συνδέεται σε βαθμό υψηλότερο του 99% με τις πρωτεΐνες του πλάσματος, κυρίως με την αλβουμίνη. Ο βαθμός σύνδεσης δεν εξαρτάται από τη συγκέντρωση στην κλινικά σχετική περιοχή τιμών. Το sitaxentan sodium δεν εισέρχεται στα ερυθροκύτταρα και δεν φαίνεται να διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό.

Μεταβολισμός και αποβολή

Μετά την από του στόματος χορήγηση σε υγιείς εθελοντές, το sitaxentan sodium μεταβολίζεται σε υψηλό βαθμό. Τα πιο συχνά μεταβολικά προϊόντα είναι τουλάχιστον 10 φορές λιγότερο ισχυρά ως ανταγωνιστές ET_A από το sitaxentan sodium σε μια τυπική *in vitro* δοκιμασία δραστηριότητας. *In vitro*, το sitaxentan sodium μεταβολίζεται από τα CYP2C9 και CYP3A4/5.

Στοιχεία από *in vitro* μελέτες στις οποίες χρησιμοποιήθηκαν μικροσώματα ανθρώπινου ήπατος ή πρωτογενή ηπατοκύτταρα κατέδειξαν ότι το sitaxentan sodium έχει ανασταλτική επίδραση στο CYP2C9 και, σε μικρότερο βαθμό, στα CYP 2C8, CYP2C19 και CYP3A4/5.

Περίπου 50-60% μιας δόσης που χορηγείται από το στόμα απεκκρίνεται στο ούρα και το υπόλοιπο αποβάλλεται μέσω των κοπράνων. Λιγότερο από 1% της δόσης απεκκρίνεται ως αμετάβλητη δραστική ουσία. Ο τελικός χρόνος ημιζωής ($t_{1/2}$) είναι 10 ώρες. Σταθερή κατάσταση στους εθελοντές επιτυγχάνεται εντός 6 ημερών περίπου.

Δεν παρατηρήθηκε μη αναμενόμενη συσσώρευση στο πλάσμα μετά από πολλαπλή δοσολογία στην προτεινόμενη δόση των 100 mg μία φορά την ημέρα. Όμως, σε δόσεις των 300 mg ή υψηλότερες, η μη γραμμική φαρμακοκινητική οδηγεί σε δυσανάλογα υψηλότερες συγκεντρώσεις του sitaxentan sodium στο πλάσμα.

Ειδικοί πληθυσμοί

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της ανάλυσης φαρμακοκινητικής πληθυσμών και με συγκεντρωμένα φαρμακοκινητικά δεδομένα από διάφορες μελέτες, διαπιστώθηκε ότι το φύλο, η φυλή και η ηλικία δεν επηρεάζουν σε κλινικά σημαντικό βαθμό τη φαρμακοκινητική του sitaxentan sodium.

Ηπατική δυσλειτουργία

Η επίδραση της ηπατικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική του sitaxentan sodium δεν έχει αξιολογηθεί. Βλ. παράγραφο 4.3.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, δόσοεξαρτώμενες ηπατικές μεταβολές (βάρος, κεντρολοβιακή υπερτροφία, μερικές φορές νέκρωση), επαγωγή ηπατικών ενζύμων μεταβολισμού της ουσίας και ελαφρώς μειωμένες ερυθροκυτταρικές παράμετροι διαπιστώθηκαν σε ποντικούς, αρουραίους και σκύλους. Σε υψηλές δόσεις διαπιστώθηκαν επίσης δόσοεξαρτώμενες αυξήσεις στο χρόνο προθρομβίνης (PT) και στο χρόνο ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστικής (APTT), κυρίως σε αρουραίους, καθώς και διαταραχές πηκτικότητας (αιμορραγίες) σε αρουραίους και σκύλους, αλλά όχι σε ποντικούς. Η σημασία αυτών των ευρημάτων για τους ανθρώπους είναι άγνωστη.

Ατροφία των σωληναρίων των όρχεων παρατηρήθηκε σε αρουραίους, αλλά όχι σε ποντικούς ή σκύλους. Στη μελέτη των 26 βδομάδων παρατηρήθηκε μέτρια έως εκσεσημασμένη διάχυτη σπερματογόνος ατροφία των όρχεων με πολύ χαμηλή συχνότητα, ενώ στη μελέτη των 99 βδομάδων παρατηρήθηκε δόσοεξαρτώμενη, ελαφρώς αυξημένη εμφάνιση ελάχιστης έως ήπιας εστιακής ατροφίας σε δόσεις που δημιουργούσαν 29 έως 94 φορές την ανθρώπινη έκθεση.

Η τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα έχει αξιολογηθεί σε αρουραίους μόνο. Το Thelin δεν επηρέασε τη γονιμότητα αρρένων και θηλέων.

Το Thelin ήταν τερατογόνο στη χαμηλότερη δοκιμαστική δόση, η οποία αντιστοιχεί στους αρουραίους σε εκθέσεις υπερτριακονταπλάσιες της ανθρώπινης έκθεσης. Παρουσιάστηκαν δόσοξεαρτώμενες δυσπλασίες της κεφαλής, του στόματος, του προσώπου και των μειζόνων αγγείων. Δεν καθορίστηκε NOAEL (κανένα παρατηρηθέν επίπεδο δυσμενούς συνέπειας). Η χορήγηση Thelin σε θηλυκούς αρουραίους από τα τελευταία στάδια της κύησης έως τη γαλουχία μείωσε την επιβίωση των νεογνών, ενώ προκάλεσε απλασία σωληναρίων όρχεως και καθυστέρηση κοιλιακού ανοίγματος στη χαμηλότερη έκθεση της δοκιμασίας (17–45 φορές παραπάνω από την ανθρώπινη έκθεση). Μεγάλο / ανώμαλα διαμορφωμένο ήπαρ, καθυστέρηση στην ανάπτυξη της ακουστικής λειτουργίας, καθυστέρηση στο διαχωρισμό της ακροποσθίας και μείωση του αριθμού των εμβρυϊκών εμφυτεύσεων παρουσιάστηκε στις υψηλότερες μητρικές δόσεις.

Από *in vitro* και *in vivo* δοκιμασίες γενετικής τοξικολογίας δεν προέκυψαν ενδείξεις για κλινικά σχετικό γονοτοξικό δυναμικό.

Το Thelin δεν απεδείχθη καρκινογόνο όταν χορηγήθηκε σε αρουραίους για 97-99 βδομάδες ή όταν χορηγήθηκε σε p53(+/-) διαγονιδιακούς ποντικούς για 6 μήνες.

6 ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου:

Κυτταρίνη, μικροκρυσταλλική (E460)
Μονοϋδρική λακτόζη
Υπρομελλόζη (E464)
Άμυλο καρβοξυμεθυλιωμένο νατρίουχο
Στεατικό μαγνήσιο (E470b)
Δισόξινο φωσφορικό νάτριο, άνυδρο (E339)
Ασκορβυλεστέρας παλμιτικός (E304)
Αιθυλενοδιαμινοτετραοξικό δινάτριο άλας
Μονοβασικό φωσφορικό νάτριο (E339)

Επικάλυψη δισκίου:

Στεατικό οξύ (E570b)
Υπρομελλόζη (E464)
Κυτταρίνη, μικροκρυσταλλική (E460)
Διοξείδιο του τιτανίου (E171)
Κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172)
Κόκκινο οξείδιο του σιδήρου (E172)
Τάλκης (E553b)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται

6.3 Διάρκεια ζωής

24 μήνες

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 25°C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κυψέλες (blister) από PVC/ACLAR/αλουμινόφυλλο που περιέχουν 14 δισκία.

Κουτιά που περιέχουν 14, 28, 56 ή 84 δισκία.

Φιάλες από πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας (HDPE) που περιέχουν 28 δισκία.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Pfizer Limited
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Ηνωμένο Βασίλειο

8. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

10 Αύγουστο 2006

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (EMA): <http://www.ema.europa.eu/>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

- A. ΚΑΤΟΧΟΣ(ΟΙ) ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ, ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ
ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΙ ΟΡΟΙ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

A. ΚΑΤΟΧΟΙ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ, ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση των παρασκευαστών που είναι υπεύθυνοι για την αποδέσμευση των παρτίδων

Pfizer Service Company
Hoge Wei 10
B-1930
Zaventem
Βέλγιο

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

B. ΟΙ ΟΡΟΙ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• ΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΠΟΥ ΒΑΡΥΝΟΥΝ ΤΟΝ ΚΑΤΟΧΟ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2.)

• ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΟΣΩΝ ΑΦΟΡΑ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΟΥ

Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας πρέπει να δημιουργήσει ένα πρόγραμμα παρακολούθησης για τη συλλογή πληροφοριών σχετικά με: τα δημογραφικά στοιχεία των ασθενών στους οποίους χορηγείται συνταγή για το Thelin, και οποιεσδήποτε ανεπιθύμητες ενέργειες και λόγους για διακοπή του Thelin. Οι λεπτομέρειες ενός τέτοιου προγράμματος παρακολούθησης πρέπει να συμφωνηθούν με τις Αρμόδιες Εθνικές Αρχές σε κάθε κράτος μέλος και να πραγματοποιηθούν πριν από την κυκλοφορία του προϊόντος.

Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας πρέπει να συμφωνήσει με τις Αρμόδιες Εθνικές Αρχές στις λεπτομέρειες ενός ελεγχόμενου συστήματος διανομής και πρέπει να υλοποιήσει αυτό το πρόγραμμα σε εθνικό επίπεδο για να εξασφαλιστεί ότι, πριν τη χορήγηση συνταγής, όλοι οι γιατροί που σκοπεύουν να χορηγήσουν συνταγή για το Thelin έχουν προμηθευτεί ένα πακέτο ιατρικών πληροφοριών που θα περιέχει τα εξής:

- Πληροφορίες προϊόντος
- Ιατρικές πληροφορίες για το Thelin
- Κάρτα ενημέρωσης ασθενή
- Κάρτας ενημέρωσης του συντρόφου του ασθενή

Οι ιατρικές πληροφορίες για το Thelin πρέπει να περιέχουν τα ακόλουθα σημαντικά στοιχεία:

- Ότι το Thelin προκαλεί τερατογένεση
 - Χρήση αποτελεσματικής αντισύλληψης σε γυναίκες σε ηλικία αναπαραγωγής
 - Πιθανή αλληλεπίδραση με αντισυλληπτικά που χορηγούνται από το στόμα και αυξημένος κίνδυνος θρομβοεμβολής
 - Ανάγκη ενημέρωσης των γυναικών ασθενών σχετικά με την τερατογενετικότητα, την αντισύλληψη, εάν είναι απαραίτητη η ανάγκη για τεστ εγκυμοσύνης και τι να κάνουν αν μείνουν έγκυες
 - Παραπομπή ασθενών που έμειναν έγκυες σε ιατρό ειδικευμένο ή έμπειρο σε θέματα τερατολογίας και διάγνωση για αξιολόγηση και παροχή συμβουλών

- Ότι το Thelin είναι ηπατοτοξικό
 - ο Ανάγκη για ηπατικούς ελέγχους πριν και κατά τη διάρκεια της αγωγής
 - ο Αντενδείκνυται σε ασθενείς με προϋπάρχουσα ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία Child-Pugh A-C)
 - ο Αντενδείκνυται σε ασθενείς με αυξημένη άμεση χολερυθρίνη $> 2 \times$ ULN πριν από την έναρξη της θεραπείας.
 - ο Ανάγκη στενής παρακολούθησης αν τα ηπατικά ένζυμα μετρηθούν $> 3 \times$ ανώτατο φυσιολογικό όριο (ULN)
 - > 3 και $\leq 5 \times$ ULN: Επιβεβαιώστε με άλλη μία εξέταση ήπατος. Αν υπάρξει επιβεβαίωση, θα πρέπει να ληφθεί απόφαση για τη συνέχιση ή τη διακοπή της χορήγησης του Thelin, εξατομικευμένα για κάθε ασθενή. Εξακολουθήστε να παρακολουθείτε τις αμινοτρανσφεράσες κάθε 2 βδομάδες τουλάχιστον. Αν τα επίπεδα των αμινοτρανσφερασών επανέλθουν στις προ της θεραπείας τιμές, εξετάστε το ενδεχόμενο επανέναρξης του αρχικού σχήματος θεραπείας.
 - > 5 και $\leq 8 \times$ ULN: Επιβεβαιώστε με άλλη μία εξέταση ήπατος. Αν υπάρξει επιβεβαίωση, διακόψτε τη θεραπεία και παρακολουθείτε τα επίπεδα των αμινοτρανσφερασών κάθε 2 βδομάδες τουλάχιστον μέχρι να επανέλθουν οι τιμές στα κανονικά επίπεδα. Αν τα επίπεδα των αμινοτρανσφερασών επανέλθουν στις προ της θεραπείας τιμές, εξετάστε το ενδεχόμενο επανέναρξης της χορήγησης Thelin.
 - $> 8 \times$ ULN: η θεραπεία πρέπει να διακοπεί και δεν πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο επανέναρξης της χορήγησης Thelin.
 - Ότι η αγωγή με Thelin συχνά προκαλεί μείωση της αιμοσφαιρίνης και των παραμέτρων που σχετίζονται με τα ερυθρά κύτταρα
 - ο Ανάγκη για πλήρη ανάλυση αίματος πριν από τη χρήση και παρακολούθηση σε κλινικά κατάλληλα διαστήματα
 - Επίδραση του Thelin στην αιμορραγία
 - ο Αλληλεπίδραση με γουαρφαρίνη και ανταγωνιστές βιταμίνης K που οδηγεί σε αυξημένο INR
 - ο Ανάγκη μείωσης της καθιερωμένης δόσης ανταγωνιστή βιταμίνης K με την έναρξη της θεραπείας με Sitaxentan
 - ο Έναρξη αγωγής με ανταγωνιστές βιταμίνης K σε μειωμένη δόση αν ακολουθείται ήδη αγωγή με Sitaxentan Sodium
 - ο Ανάγκη τακτικής παρακολούθησης του INR
 - ο Να είστε ενήμεροι για την πιθανότητα αιμορραγίας και ερευνήστε ανάλογα
 - ο Αυξημένος κίνδυνος επίσταξης και αιμορραγίας των ούλων
 - Ότι υπάρχει αλληλεπίδραση με κυκλοσπορίνη A που μπορεί να οδηγήσει σε υψηλότερη συγκέντρωση του Thelin στο αίμα και συνεπώς, σε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών.
 - Ότι η βάση δεδομένων ασφαλείας για το Thelin είναι περιορισμένη και ότι προτρέπουμε τους ιατρούς να εγγράφουν τους ασθενείς σε πρόγραμμα παρακολούθησης για να αυξηθούν οι γνώσεις σχετικά με την εμφάνιση σημαντικών ανεπιθύμητων ενεργειών στο φάρμακο (ADRs). Το πρόγραμμα παρακολούθησης πρέπει να προτρέπει τους ιατρούς να αναφέρουν άμεσα σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες και ορισμένες επιλεγμένες ανεπιθύμητες ενέργειες όπως οι παρακάτω, καθώς και άλλες μη σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες σε τριμηνιαία βάση.
- Οι συλλεγόμενες πληροφορίες πρέπει να περιλαμβάνουν:
- ο Ανώνυμα στοιχεία για τον ασθενή – ηλικία, φύλο και αιτιολογία PAH
 - ο Συνακόλουθα φαρμακευτικά σκευάσματα
 - ο Αιτία διακοπής
 - ο Ανεπιθύμητες ενέργειες
 - ο Όλες οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες

- Αύξηση των ηπατικών ενζύμων > 3 x ULN
- Αυξημένη άμεση χολερυθρίνη > 2 x ULN
- Αναιμία
- Αιμορραγία
- Εγκυμοσύνη και αποτέλεσμα
- Πνευμονικό οίδημα (που σχετίζεται με φλεβοαποφρακτική νόσο)
- Πιθανές αλληλεπιδράσεις
- Μη αναμενόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες σύμφωνα με το SPC.

Η κάρτα ενημέρωσης ασθενή πρέπει να περιλαμβάνει τις ακόλουθες πληροφορίες

- Ότι το Thelin προκαλεί τερατογένεση
- Την ανάγκη εξασφάλισης ότι οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη και ότι οι ασθενείς πρέπει να ενημερώσουν τους ιατρούς τους για κάθε πιθανότητα εγκυμοσύνης πριν την έκδοση μιας καινούριας συνταγής
- Την ανάγκη οι γυναίκες ασθενείς να επικοινωνήσουν άμεσα με το γιατρό τους αν υποψιαστούν ότι ενδέχεται να είναι έγκυες
- Ότι το Thelin είναι ηπατοτοξικό και ότι χρειάζεται να κάνουν τακτικές εξετάσεις αίματος
- Την ανάγκη να ενημερώνουν το γιατρό τους για κάθε ανεπιθύμητη ενέργεια
- Την ανάγκη να ενημερώνουν το γιατρό τους ότι λαμβάνουν το Thelin

Η συνοδός κάρτα ενημέρωσης ασθενή πρέπει να περιλαμβάνει τις ακόλουθες πληροφορίες:

- Ότι το Thelin προκαλεί τερατογένεση και ότι οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη

ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ

Σύστημα Φαρμακοεπαγρύπνησης

Ο Κάτοχος της Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) πρέπει να διασφαλίσει ότι το σύστημα φαρμακοεπαγρύπνησης, όπως περιγράφεται στην έκδοση 2.0 που παρουσιάζεται στην Ενότητα 1.8.1 της Αίτησης για χορήγηση Άδειας Κυκλοφορίας, έχει εγκατασταθεί και είναι σε λειτουργία πριν και κατά το διάστημα που το προϊόν είναι στην αγορά.

Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου

Ο ΚΑΚ δεσμεύεται να πραγματοποιήσει τις μελέτες και τις επιπρόσθετες δραστηριότητες φαρμακοεπαγρύπνησης όπως αναφέρονται στο Σχέδιο Φαρμακοεπαγρύπνησης που συμφωνήθηκε στην έκδοση 5 του Σχεδίου Διαχείρισης Κινδύνου (Risk Management Plan, RMP), το οποίο παρουσιάζεται στην Ενότητα 1.8.2 της Αίτησης για χορήγηση Άδειας Κυκλοφορίας καθώς και οποιεσδήποτε επακόλουθες επικαιροποιήσεις του RMP όπως συμφωνήθηκαν από τη CHMP.

Σύμφωνα με την Οδηγία της CHMP που αφορά τα Συστήματα Διαχείρισης Κινδύνου για τα φαρμακευτικά προϊόντα που προορίζονται για ανθρώπινη χρήση, το αναθεωρημένο RMP θα πρέπει να κατατεθεί ταυτόχρονα με την επόμενη Έκθεση Περιοδικής Παρακολούθησης για την Ασφάλεια (EIPPA).

Επιπρόσθετα, ένα αναθεωρημένο RMP θα πρέπει να κατατεθεί

- Όταν ληφθούν νέες πληροφορίες οι οποίες ενδεχομένως έχουν επίπτωση στις τρέχουσες Προδιαγραφές Ασφάλειας, το Σχέδιο Φαρμακοεπαγρύπνησης ή τις δραστηριότητες ελαχιστοποίησης του κινδύνου
- Μέσα σε 60 ημέρες μετά από την πρόσβαση σε σημαντικά στοιχεία (που αφορούν στην φαρμακοεπαγρύπνηση ή την ελαχιστοποίηση του κινδύνου)
- Κατόπιν αιτήματος του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΚΟΥΤΙ ΜΕ ΚΥΨΕΛΕΣ (blister)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Thelin 100 mg δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο
Sitaxentan sodium

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 100 mg sitaxentan sodium

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει μονοϋδρική λακτόζη

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία σε κυψέλες (blister)
28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία σε κυψέλες (blister)
56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία σε κυψέλες (blister)
84 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία σε κυψέλες (blister)

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΆΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP: {MM/YYYY}

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 25°C.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Pfizer Limited
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Ηνωμένο Βασίλειο

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/06/353/001 (14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία σε κυψέλες (blister))
EU/1/06/353/002 (28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία σε κυψέλες (blister))
EU/1/06/353/003 (56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία σε κυψέλες (blister))
EU/1/06/353/004 (84 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία σε κυψέλες (blister))

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot: {αριθμός}

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Sitaxentan

Να γραφεί σε braille κατά την ώρα παραγωγής.

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ BLISTER Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ

Κυψέλες (blister) από PVC/ACLAR/αλουμινόφυλλο

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Thelin 100 mg δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο
Sitaxentan sodium

2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Pfizer Limited

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP: {MM/EEEE}

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot: {αριθμός}

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

Ετικέτα φιάλης (fix-a form)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Thelin 100 mg δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο
Sitaxentan sodium

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 100 mg sitaxentan sodium

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει μονοϋδρική λακτόζη

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΆΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP:

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 25°C.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Pfizer Limited
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Ηνωμένο Βασίλειο

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/06/353/005

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot:

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Sitaxentan

Να γραφεί σε braille κατά την ώρα παραγωγής.

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ: ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΧΡΗΣΤΗ

Thelin 100 mg δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο
sitaxentan sodium

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματά τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείστε να ενημερώσετε το γιατρό ή φαρμακοποιό σας.

Το παρόν φύλλο οδηγιών περιέχει:

1. Τι είναι το Thelin και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να πάρετε το Thelin
3. Πώς να πάρετε το Thelin
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Thelin
6. Λοιπές πληροφορίες

1. ΤΙ ΕΙΝΑΙ ΤΟ THELIN ΚΑΙ ΠΟΙΑ ΕΙΝΑΙ Η ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ

Το Thelin χρησιμοποιείται για να βοηθά στη μείωση της πίεσης του αίματος στα αιμοφόρα αγγεία όταν η πίεση αυτή είναι αυξημένη σε επίπεδα πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης (PAH). Πνευμονική αρτηριακή υπέρταση είναι ο όρος που χρησιμοποιείται όταν η καρδιά αγωνίζεται να στείλει αίμα στους πνεύμονες. Το Thelin μειώνει την πίεση του αίματος διαστέλλοντας αυτά τα αγγεία, ώστε η καρδιά σας να μπορεί να στέλνει αίμα πιο αποτελεσματικά. Με αυτόν τον τρόπο θα είστε σε θέση να εκτελείτε πιο εύκολα περισσότερες δραστηριότητες.

2. ΤΙ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΓΝΩΡΙΖΕΤΕ ΠΡΙΝ ΝΑ ΠΑΡΕΤΕ ΤΟ THELIN

Μην πάρετε το Thelin:

- σε περίπτωση **αλλεργίας** (υπερευαισθησίας) στο sitaxentan sodium ή σε οποιοδήποτε από τα άλλα συστατικά του δισκίου.
- σε περίπτωση που έχετε ή είχατε **σοβαρό ηπατικό πρόβλημα**.
- σε περίπτωση που **τα επίπεδα ορισμένων ηπατικών ενζύμων είναι αυξημένα** (προσδιορίζονται με εξετάσεις αίματος).
- σε περίπτωση που παίρνετε **κυκλοσπορίνη Α** (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ψωρίασης και της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, καθώς και για την αποτροπή απόρριψης του μοσχεύματος στις μεταμοσχεύσεις ήπατος ή νεφρού).
- σε περίπτωση που **θηλάζετε** (παρακαλείστε να διαβάσετε την ενότητα 'Κύηση και θηλασμός' παρακάτω).
- σε περίπτωση που **είστε παιδί ή έφηβος** ηλικίας κάτω των 18 ετών.

Προσέξτε ιδιαίτερα με το Thelin:

- σε περίπτωση που ενδέχεται να μείνετε **έγκυος** ή είστε έγκυος (παρακαλείστε να διαβάσετε την ενότητα 'Κύηση και θηλασμός' παρακάτω).
- σε περίπτωση που **εμφανίσετε ηπατικά προβλήματα** ή συμπτώματα που μπορεί να σχετίζονται με το ήπαρ (βλ. 'Ελεγχος για ηπατικά προβλήματα', παρακάτω).

- σε περίπτωση που **παίρνετε ή αρχίσετε να παίρνετε αντιπηκτικά** (π.χ. βαρφαρίνη, ασενοκουμαρόλη, φαινπροκουμόνη ή φλουινδιόνη) για να αποτραπεί ο σχηματισμός θρόμβων αίματος. Η δόση αυτών των φαρμάκων μπορεί να χρειαστεί ρύθμιση από το γιατρό σας.
- Αν **παίρνετε κάποια στατίνη** (π.χ. πραβαστατίνη ή σιμβαστατίνη).
- Αν παίρνετε **υψηλή δόση νιφεδιπίνης**.

Αν οτιδήποτε από τα παραπάνω ισχύει στη δική σας περίπτωση, ενημερώστε το γιατρό σας πριν αρχίσετε να παίρνετε το Thelin.

Οι ακόλουθες δύο εξετάσεις αίματος θα διενεργηθούν πριν αρχίσετε να παίρνετε το Thelin και κατά διαστήματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Έλεγχος για ηπατικά προβλήματα

Το Thelin μπορεί να επηρεάσει το συκώτι σας. Ο γιατρός σας θα σας υποβάλει σε εξετάσεις αίματος για να ελέγχει αν το συκώτι σας λειτουργεί σωστά, πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Sitaxentan sodium. Είναι σημαντικό να διενεργούνται αυτές οι εξετάσεις κάθε μήνα κατά τη διάρκεια της θεραπείας, ακόμη κι αν δεν έχετε κανένα σύμπτωμα.

Αν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από τα παρακάτω:

- αδιαθεσία (ναυτία)
- αρρώστια (έμετος)
- απώλεια όρεξης
- πυρετός
- ασυνήθιστη κούραση
- πόνος στο στομάχι (κουλιακό άλγος)
- κίτρινη απόχρωση στο δέρμα και τα μάτια (ίκτερος)

Ενημερώστε το γιατρό σας αμέσως. Τα παραπάνω μπορεί να είναι ενδείξεις ότι το συκώτι σας δεν λειτουργεί σωστά.

Έλεγχος για αναιμία

Αυτή η εξέταση αίματος θα διενεργηθεί πριν από τη θεραπεία και κατόπιν όταν παρέλθουν ένας και τρεις μήνες από την έναρξη λήψης δισκίων Thelin. Στη συνέχεια, η εξέταση θα διενεργείται κάθε τρεις μήνες για να ελέγχεται η περίπτωση ύπαρξης αναιμίας (μειωμένη ποσότητα ερυθροκυττάρων).

Για τη δική σας ασφάλεια, είναι πολύ σημαντικό να υποβάλλεστε τακτικά σε εξετάσεις αίματος.

Λήψη άλλων φαρμάκων

Παρακαλείστε να ενημερώσετε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε ή έχετε πάρει πρόσφατα άλλα φάρμακα. Μεταξύ των φαρμάκων περιλαμβάνονται και αυτά που δεν σας έχουν χορηγηθεί με συνταγή, βότανα και βιταμίνες.

Τα φάρμακα αυτά ενδέχεται να παρεμποδίζουν την επίδραση του Thelin.

Μην πάρετε το Thelin αν παίρνετε κυκλοσπορίνη Α.

Το Thelin πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε περίπτωση που παίρνετε ή αρχίσετε να παίρνετε ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ (π.χ. βαρφαρίνη, ασενοκουμαρόλη, φαινπροκουμόνη ή φλουινδιόνη).

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

Μην οδηγείτε και μη χρησιμοποιείτε εργαλεία ή μηχανές εάν αισθανθείτε ζάλη.

Κύηση και θηλασμός

Αν μπορείτε να μείνετε έγκυος, πρέπει να χρησιμοποιείτε αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη θεραπεία με Thelin. Ο γιατρός σας θα σας δώσει οδηγίες σχετικά με την κατάλληλη αντισύλληψη. Ο γιατρός σας μπορεί να συστήσει να γίνονται τεστ εγκυμοσύνης κάθε μήνα κατά τη θεραπεία με Thelin.

Εάν δεν έχετε εμμηνορρυσία ή νομίζετε ότι είστε έγκυος, επικοινωνήστε με το γιατρό σας αμέσως. Μπορεί να σας ζητήσει να διακόψετε τη θεραπεία με Thelin. **Ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας εάν είστε έγκυος ή σκοπεύετε να μείνετε έγκυος στο εγγύς μέλλον.**

Μη θηλάζετε εάν παίρνετε αυτό το φάρμακο, δεν είναι γνωστό εάν περνά στο μητρικό γάλα.

Σημαντικές πληροφορίες σχετικά με ορισμένα συστατικά του Thelin

Τα δισκία Thelin περιέχουν μονοϋδρική λακτόζη. Αν παρουσιάζετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, επικοινωνήστε με το γιατρό σας πριν πάρετε δισκία Thelin.

3. ΠΩΣ ΝΑ ΠΑΡΕΤΕ ΤΟ THELIN

Η συνήθης δόση είναι ένα δισκίο των 100 mg μία φορά την ημέρα.

Πάντοτε να παίρνετε το Thelin αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

- **Προσπαθείτε να παίρνετε το δισκίο την ίδια ώρα κάθε μέρα** για να το θυμάστε πιο εύκολα. Καταπιείτε ολόκληρο το δισκίο με νερό. Δεν έχει σημασία αν θα το πάρετε με ή χωρίς τροφή.

Μην παίρνετε παραπάνω από ένα δισκίο κάθε μέρα. Μπορεί να χρειαστεί να πάρετε το Thelin για ένα ή δύο μήνες μέχρι να αισθανθείτε κάποιο αποτέλεσμα.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Thelin από την κανονική

Εάν αντιληφθείτε ότι πήρατε περισσότερα δισκία Thelin από όσα σας έχει συστήσει ο γιατρός σας (ή εάν κάποιο άλλο άτομο έχει πάρει μερικά από τα δικά σας δισκία Thelin), επικοινωνήστε αμέσως με το γιατρό σας. Αν δεν μπορείτε να βρείτε το γιατρό σας, πηγαίνετε στο πλησιέστερο νοσοκομείο και έχετε το κουτί μαζί σας.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Thelin

Αν ξεχάσετε να πάρετε μία δόση, πάρτε τη δόση που ξεχάσατε αμέσως μόλις το θυμηθείτε αλλά **μην πάρετε δύο δισκία την ίδια μέρα.**

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Thelin

Ενημερώστε το γιατρό σας πριν διακόψετε τη θεραπεία.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση του παρόντος προϊόντος, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

4. ΠΙΘΑΝΕΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και το Thelin μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (είναι πιθανό να επηρεάσουν περισσότερους από 1 στους 10 ασθενείς):

- κεφαλαλγία

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (είναι πιθανό να επηρεάσουν περισσότερους από 1 στους 100 ανθρώπους):

- οίδημα στα χέρια και τα πόδια
- ο ασθενής δεν μπορεί να κοιμηθεί
- βουλωμένη μύτη και ρινορραγίες
- αιμορραγία των ούλων
- ναυτία ή/και έμετος, δυσκολία στην αφοδευση, πόνος στο στομάχι, δυσπεψία και διάρροια
- εξανθη

- μυϊκές κράμπες
- ζάλη
- αίσθηση κόπωσης
- το αίμα σας χρειάζεται περισσότερο χρόνο για να πήξει.
- κιτρίνισμα του δέρματος ή των ματιών (ίκτερος) και επίμονη ναυτία και/ή έμετος μπορεί να είναι ένδειξη μεταβολών της ηπατικής λειτουργίας

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (είναι πιθανό να επηρεάσουν λιγότερους από 1 στους 1000 ανθρώπους):

- Ηπατική βλάβη
- Εξάνθημα
- Αναιμία (χαμηλός αριθμός ερυθρών αιμοσφαιρίων)

Για περισσότερες λεπτομέρειες αναφορικά με τα ηπατικά προβλήματα, βλ. 'Έλεγχος για ηπατικά προβλήματα' στη 2η ενότητα.

Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείστε να ενημερώσετε το γιατρό ή φαρμακοποιό σας.

5. ΠΩΣ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΤΟ THELIN

Να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το φθάνουν και δεν το βλέπουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε το Thelin μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στη συσκευασία κυψέλες, στη φιάλη ή στο κουτί μετά το *EXP* και ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται.

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη από 25°C.

Τα φάρμακα δεν πρέπει να απορρίπτονται στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε το φαρμακοποιό σας πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρειάζονται πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. ΛΟΙΠΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

Τι περιέχει το Thelin

- Η **δραστική ουσία** είναι το sitaxentan sodium.

Τα άλλα συστατικά είναι:

- Ο **πυρήνας του δισκίου** περιέχει μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E460), μονοϋδρική λακτόζη, υπομελλόζη (E464), άμυλο καρβοξυμεθυλιωμένο νατρίου, στεατικό μαγνήσιο (E470b), ανώδρο δισόξινο φωσφορικό νάτριο (E339), ασκορβυλεστέρας παλμιτικός (E304), αιθυλενοδιαμινοτετραοξικό δινάτριο άλας και μονοβασικό φωσφορικό νάτριο (E339).
- Η **επικάλυψη** περιέχει στεατικό οξύ (E570b), υπομελλόζη (E464), μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E460), διοξείδιο του τιτανίου (E171), κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172), κόκκινο οξείδιο του σιδήρου (E172) και τάλκης (E553b).

Εμφάνιση του Thelin και περιεχόμενο της συσκευασίας

Το Thelin των 100 mg είναι δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο, με χρώμα κίτρινο προς πορτοκαλί, σε σχήμα κάψουλας και με τον κωδικό "T-100" χαραγμένο στη μία πλευρά.

Το Thelin είναι διαθέσιμο σε συσκευασία κυψέλες των 14, 28, 56 και 84 δισκίων και σε φιάλες των 28 δισκίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας και παραγωγός
Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας:
Pfizer Limited
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Ηνωμένο Βασίλειο

Παραγωγός:

Pfizer Service Company
Hoge Wei 10
B-1930
Zaventem
Βέλγιο

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας.

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 1 438 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 5100

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

Pfizer Italia S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος

GEO. PAVLIDES & ARAOUZOS LTD,
Τηλ: +35722818087

Latvija

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

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Slovenija

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

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421-2-3355 5500

Suomi/Finland

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

Sverige

Pfizer AB
Tel: + 46 (0)8 550 520 00

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης εγκρίθηκε για τελευταία φορά στις

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu/>. Υπάρχουν επίσης σύνδεσμοι με άλλες ιστοσελίδες που αφορούν σε σπάνιες ασθένειες και θεραπείες.