

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

Přípavek již není registrován

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Thelin 100 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 100 mg sitaxentanu sodného.

Pomocné látky:

Obsahuje rovněž 166,3 mg monohydrátu laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

Žluté až oranžové potahované tablety tvaru tobolky, na jedné straně s vytlačeným označením T-100.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba pacientů s plicní arteriální hypertenzí (PAH), klasifikovanou jako funkční třída III dle WHO, za účelem zlepšení námahové kapacity. Účinnost byla prokázána u primární plicní hypertenze a u plicní hypertenze spojené s onemocněním pojivové tkáně.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba může být zahájena a sledována pouze lékařem se zkušenostmi v oblasti léčby PAH.

Thelin se užívá perorálně v jedné 100 mg dávce denně. Lze jej užívat během jídla nebo bez jídla a bez ohledu na denní dobu.

Jestliže se klinický stav zhoršuje i přes léčbu Thelinem po dobu nejméně 12 týdnů, je nutno zvážit alternativní postupy léčby. Řada pacientů, kteří nevykazovali do 12 týdnů léčby Thelinem žádnou reakci, však příznivě zareagovala do 24 týdnů, takže lze zvažovat dalších 12 týdnů léčby.

Vyšší dávky nevykazovaly dodatečný přínos, který by dostatečně kompenzoval zvýšené riziko nežádoucích účinků, zejména poškození jater (viz bod 4.4).

Přerušení léčby

S náhlým přerušením užívání sitaxentanu sodného je jen málo zkušeností. Nebyly pozorovány žádné známky akutního zhoršení stavu („rebound“ fenoménu).

Dávkování při poškození jater:

Studie u pacientů s preexistujícím poškozením jater nebyly provedeny. Thelin je kontraindikován u pacientů se zvýšenými jaterními aminotransferázami před zahájením léčby (> 3x horní hranice normy (ULN)) nebo se zvýšenou hladinou přímého bilirubinu > 2x ULN před zahájením léčby (viz bod 4.3).

Dávkování při poškození ledvin:

U pacientů s poškozením ledvin není zapotřebí upravovat dávku.

Použití u dětí a mládeže (< 18 let).

Podávání Thelinu dětem a dospívajícím do 18 let se vzhledem k chybějícím údajům o bezpečnosti a účinnosti nedoporučuje.

Starší pacienti:

U pacientů starších 65 let není zapotřebí upravovat dávku.

Použití u pacientů užívajících jiné léčivé přípravky:

V kontrolovaných klinických studiích nebyla studována účinnost a bezpečnost podávání Thelinu společně s jinými přípravky pro léčbu PAH (např. epoprostenol, sildenafil, iloprost). Proto je doporučeno dbát opatrnosti při podávání společně s jinými léky.

4.3 Kontraindikace

Hypersensitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku.

Mírné až závažné poškození jater (Child-Pugh třídy A-C)

Zvýšené aminotransferázy před zahájením léčby (aspartátaminotransferáza (AST) a/nebo alaninaminotransferáza (ALT) > trojnásobek horní hranice normy, ULN).

Zvýšená hladina přímého bilirubinu > 2x ULN před zahájením léčby.

Současné podávání cyklosporinu A (viz bod 4.5).

Kojení (viz bod 4.6)

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Účinnost Thelinu jako jediného léku v léčbě pacientů s PAH funkční třídy IV dle NYHA/WHO nebyla stanovena. Pokud se klinický stav zhorší, je třeba zvážit převedení pacienta na léčbu, která je doporučena u závažného stupně choroby (např. epoprostenol; viz bod 4.2).

Jaterní funkce:

Společně s PAH se vyskytují abnormality jaterní funkce. Antagonisté receptorů pro endotelin (jakožto třída) mají vztah k abnormalitám jaterní funkce.

Zvýšení hodnot AST a/nebo ALT spojené s léčbou Thelinem se během léčby vyskytuje jak časně, tak pozdě, obvykle postupuje pomalu a typicky je asymptomatické. Během klinických studií při dodržování pokynů na sledování a přerušování podávání léčiva byly tyto změny zpravidla reverzibilní. Zvýšení jaterních aminotransferáz se může spontánně upravit, i když léčba sitaxentanem sodným pokračuje.

Mechanismus jaterní toxicity není plně zdokumentován a může se mezi antagonisty receptorů endotelinu lišit. Při zahájení léčby sitaxentanem u pacientů, u nichž byl kvůli abnormalitám jaterních enzymů vysazen jiný antagonist receptorů endotelinu, je nutné těmto pacientům věnovat odpovídající péči (viz bod 4.8).

Protože zvýšení hodnot AST a/nebo ALT související s léčbou je indikátorem možného závažného poškození jater, musí být před zahájením léčby a poté v měsíčních intervalech stanoveny hodnoty jaterních aminotransferáz. Pokud je před zahájením léčby hodnota AST a/nebo ALT vyšší než 3x ULN, nebo hladina přímého bilirubinu je > 2x ULN, je užívání sitaxentanu kontraindikováno (viz bod 4.3).

Doporučení pro případ zvýšení hodnot ALT/AST během léčby:

V případě, že se naměřené hodnoty ALT/AST zvýší na úroveň níže uvedené, je třeba provést následující změny sledování a léčby:

- | | |
|-----------------|--|
| > 3 a ≤ 5 × ULN | Potvrďte dalším jaterním testem: Pokud se hodnota potvrdí, je třeba rozhodnout u každého pacienta individuálně, zda pokračovat v léčbě přípravkem Thelin či nikoli. Pokračujte ve sledování aminotransferáz nejméně každé dva týdny. Pokud se hodnoty aminotransferáz vrátí k hodnotám před zahájením léčby, zvažte návrat k původnímu léčebnému schématu podle opatření uvedených níže. |
| > 5 a ≤ 8 × ULN | Potvrďte dalším jaterním testem; pokud se hodnota potvrdí, ukončete léčbu a sledujte hodnoty aminotransferáz alespoň každé 2 týdny, dokud se hodnoty nevrátí k normálu. Pokud se hodnoty aminotransferáz vrátí k hodnotám před zahájením léčby, zvažte opětovné zahájení podávání Thelinu v souladu s níže popsanými stavy. |
| > 8 × ULN | Léčba musí být ukončena a další podání přípravku Thelin nepřipadá v úvahu. |

Pokud je zvýšení hodnot jaterních transferáz doprovázeno klinickými symptomy poškození jater (jako např. nauseou, zvracením, anorexií, horečkou, bolestí břicha, žloutenkou nebo nezvyklou letargií či únavou) nebo nárůstem celkového bilirubinu na více než dvojnásobek ULN, je nutno ukončit léčbu a opětovné zahájení léčby Thelinem nepřipadá v úvahu.

Opětovné zahájení léčby:

Opětovné zahájení léčby Thelinem připadá v úvahu pouze tehdy, pokud možné přínosy léčby Thelinem vyváží možná rizika, a jsou-li hodnoty jaterních aminotransferáz na úrovni hodnot před zahájením léčby. Je doporučeno poradit se s hepatologem. Opětovné zahájení léčby musí být provedeno podle předpisů podrobně uvedených v části 4.2. Hodnoty aminotransferáz je potom nutno zkontrolovat do 3 dnů po opětovném zahájení léčby, pak znovu za další 2 týdny a poté podle doporučení uvedených výše.

Předchozí poškození jater

Studie u pacientů s již existujícím poškozením jater nebyly provedeny. Thelin je kontraindikován u pacientů se zvýšenými jaterními aminotransferázami (> 3x ULN), nebo se zvýšenou hladinou přímého bilirubinu > 2x ULN před zahájením léčby, viz bod 4.3.

Krvácení

U Thelinu existuje zvýšené riziko krvácení, především ve formě epistaxe a krvácení dásní.

Antagonisté vitamínu K

Thelin zvyšuje plazmatické hladiny antagonistů vitamínu K, jako je warfarin, acenokumarol a fenpropumon (viz bod 4.5)

Léčiva inhibující transportní polypeptidy organických aniontů (OATP)

Rozsah interakce s účinnými inhibitory OATP (na příklad s některými statiny, inhibitory proteinázy, tuberkulostatiky) není znám. Protože může dojít ke zvýšení plazmatické hladiny sitaxentanu sodného, pacienti, kteří potřebují tuto kombinaci, by měli být přísně sledováni z hlediska nežádoucích účinků souvisejících se sitaxentanem sodným (viz bod 4.5).

Perorální kontraceptiva

Přípravek Thelin zvyšuje expozici estrogenům, pokud je podáván souběžně s perorálními kontraceptivy (viz bod 4.5). Zejména u žen, které kouří, se proto zvyšuje riziko tromboembolizmu. Vzhledem k teoreticky vyššímu riziku tromboembolizmu je vhodné zvážit tradiční souběžné užívání antagonistů vitamínu K.

Těhotenství

Kvůli možnosti teratogenity nesmí být léčba přípravkem Thelin zahájena u žen ve fertilním věku, pokud nepoužívají spolehlivou antikoncepci. Pokud je nutno, měl by se provést těhotenský test (viz bod 4.6).

Plicní venookluzivní nemoc (PVOD)

Nejsou k dispozici žádné údaje o použití přípravku Thelin u pacientů s plicní hypertenzí s přidruženou plicní venookluzivní nemocí. Při užití vazodilatačních léků (hlavně prostacyklinu) byly však u těchto pacientů hlášeny případy život ohrožujícího plicního edému. Z tohoto důvodu je nutné u pacientů s plicní hypertenzí léčených přípravkem Thelin, při příznacích plicního edému vzít v úvahu přidruženou plicní venookluzivní chorobu.

Koncentrace hemoglobinu

Léčba Thelinem byla spojena s poklesem koncentrace hemoglobinu v závislosti na dávce (viz bod 4.8). Tento pokles koncentrace hemoglobinu byl zjištěn převážně během prvních několika týdnů léčby a hodnoty hemoglobinu se stabilizovaly do 4 týdnů léčby Thelinem. Doporučuje se, aby se koncentrace hemoglobinu kontrolovaly před léčbou, po jednom a 3 měsících a poté vždy po 3 měsících. Pokud dojde k výraznému poklesu koncentrace hemoglobinu, je zapotřebí provést další zhodnocení, stanovit příčinu a zvážit potřebu specifické léčby.

Pomocné látky

Tablety Thelinu obsahují monohydrát laktosy. Pacienti trpící vzácnými dědičnými problémy jako intolerancí galaktosy, Lappovy deficeince laktasy nebo malabsorpcí glukosy-galaktosy by tento přípravek neměli užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Sitaxentan sodný je metabolizován v játrech cytochromem P450 izoenzymy CYP2C9 a CYP3A4/5. Sitaxentan sodný je inhibítorem CYP2C9 a v menší míře i CYP2C19, CYP3A4/5 a CYP 2C8. Plazmatické koncentrace léčiv metabolizovaných CYP2C9, mohou být během současného podávání sitaxentanu sodného zvýšeny. Neočekává se, že souběžné podávání s léky metabolizovanými CYP2C19 nebo CYP3A4/5 by vedlo ke klinicky významným interakcím mezi léky. Sitaxentan sodný nemá žádný vliv na p-glykoproteinový přenašeč, ale je substrátem transportních proteinů OATP.

Vliv jiných léčivých přípravků na přípravek Thelin

Inhibitory transportních polypeptidů organických aniontů (OATP): souběžné podávání s cyklosporinem A, silným inhibítorem OATP, vedlo k šestinásobnému nárůstu C_{min} a 67% nárůstu AUC sitaxentanu, proto je podání přípravku Thelin pacientům užívajícím systémový cyklosporin A kontraindikováno (viz bod 4.3). Clearance cyklosporinu A zůstala nezměněna.

Rozsah interakcí s jinými OATP inhibitory (některé inhibitory HMG CoA reductáz, např. atorvastatin, inhibitory proteáz, např. ritonavir, tuberkulostatika, např. rifamycin) není znám, ale mohou vyústit ve zvýšení plazmatických hladin sitaxentanu. Klinický význam není znám. Pacienty vyžadující tuto kombinaci léčiv je nutné pečlivě sledovat. Studie klinických interakcí s nelfinavirem, středně silným OATP inhibítorem, a pravastatinem, slabým inhibítorem OATP, nevedly ke klinicky významným změnám plazmatických hladin sitaxentanu.

Flukonazol (inhibitor CYP2C19, CYP2C9 a CYP3A4/5): souběžné podání přípravku Thelin a flukonazolu nemělo žádný vliv na clearance sitaxentanu sodného.

Ketokonazol (substrát a inhibitor CYP3A4/5): souběžné podávání přípravku Thelin spolu s ketokonazolem nevedlo ke klinicky významné změně clearance ketokonazolu ani sitaxentanu sodného.

Nelfinavir (substrát pro CYP2C19 a CYP3A4/5): při souběžném podávání přípravku Thelin spolu s nelfinavirem nedošlo ke klinicky významné změně clearance nelfinaviru ani sitaxentanu sodného. Clearance nelfinaviru nebyla klinicky významně změněna ani u pacienta, u něhož byla zjištěna nízká metabolická aktivita CYP2C19.

Vliv přípravku Thelin na jiné léčivé přípravky

Warfarin (antagonista vitamínu K, substrát pro CYP2C9): souběžná léčba sitaxentanem sodným vedla k 2,4násobnému nárůstu hladiny S-warfarinu. Pacienti léčení warfarinem dosahují terapeutické antikoagulace (cílové hodnoty mezinárodního normalizovaného poměru INR) v přítomnosti sitaxentanu sodného pomocí nižších dávek antikoagulancia. Podobný nárůst antikoagulačního účinku se očekává i u analogů warfarinu, včetně acenokumarolu, fenprokumonu a fluindionu. Při zahájení léčby pomocí antagonisty vitamínu K u pacienta, který užívá sitaxentan sodný, je doporučeno začít s užíváním antagonisty vitamínu K na nejnižší možné dávce. U pacientů, kteří antagonistu vitamínu K již užívají, se doporučuje, aby byla při zahájení užívání sitaxentanu sodného snížena dávka antagonisty vitamínu K. Ve všech případech je zapotřebí pravidelně sledovat INR. Zvyšování dávky antagonisty vitamínu K by mělo být prováděno po malých krocích, aby bylo dosaženo odpovídající cílové hodnoty INR. Není-li INR správně sledována a zvýšení expozice antagonisty vitamínu K není odhaleno, může dojít k závažnému nebo život ohrožujícímu krvácení.

Perorální kontraceptiva (substrát pro CYP3A4/5): souběžné podávání přípravku Thelin a přípravku Ortho-Novum 1/35 (1 mg norethisteronu/ 0,035 mg ethinylestradiolu) vedlo ke zvýšení hladiny ethinylestradiolu (substrát pro CYP3A4/5) o 59% a norethisteronu (CYP3A4/5) o 47%. Sitaxentan sodný však neměl vliv na antiovulační účinek perorálního kontraceptiva, jak bylo zjištěno podle plazmatických koncentrací folikuly stimulujícího hormonu (FSH), luteinizačního hormonu (LH) a progesteronu (viz bod 4.4).

Sildenafil (substrát pro CYP3A4): jediná dávka 100 mg sildenafilu podaná souběžně s přípravkem Thelin vedla ke zvýšení C_{max} sildenafilu o 18% a AUC_{∞} sildenafilu o 28%. U aktivního metabolitu, n-desmethylsildenafilu, nedošlo ke změně C_{max} ani AUC. Tyto změny plazmatických koncentrací sildenafilu nebyly považovány za klinicky významné. Interakce se sildenafilem může být závažná, pokud se hypotenze dostane za hranici bezpečnosti. Výsledky studie nasvědčují tomu, že dávku sildenafilu není při souběžném podání se sitaxentanem sodným nutno upravit.

Nifedipin (substrát pro CYP3A4/5): nedošlo ke klinicky významné změně clearance nifedipinu při podávání souběžně s přípravkem Thelin. Tento test byl proveden pouze pro nízké dávky nifedipinu. Proto nelze u vyššího dávkování nifedipinu vyloučit nárůst jeho hladiny.

Omeprazol (substrát pro CYP2C19): při souběžném podávání Thelinu spolu s omeprazolem došlo ke zvýšení AUC_{0-24} omeprazolu o 30%. C_{max} zůstala nezměněna. Změna AUC nebyla považována za klinicky významnou.

Digoxin (substrát pro p-glykoprotein): souběžné podání Thelinu nevedlo ke změně farmakokinetiky digoxinu, což ukazuje na to, že nemá vliv na p-glykoproteinový přenašeč.

Co se týká interakcí se substrátem pro CYP 2C8, žádná klinická studie nebyla provedena. Proto nelze interakci s takovým lékem vyloučit.

4.6 Těhotenství a kojení

Těhotenství

O užívání sitaxentanu sodného během těhotenství nejsou k dispozici žádná data o dopadu na člověka. Sitaxentan sodný měl u potkanů teratogenní účinky (viz bod 5.3). Případné účinky u lidí nejsou známy. Thelin by se neměl užívat v těhotenství kromě případů, kdy to je nevyhnutelné, například, když není jiná možnost léčeni.

Kojení

Sitaxentan sodný byl detekován v plazmě kojících mláďat potkaních samic, které dostávaly sitaxentan sodný, což dokazuje přítomnost sitaxentanu sodného v mateřském mléce. Není známo, zda sitaxentan sodný je či není vylučován do lidského mléka. Ženy užívající Thelin by neměly kojit.

Ženy ve fertilním věku

Léčba nesmí být zahájena kvůli možnosti teratogenity u žen, ve fertilním věku, jestliže nepoužívají spolehlivou antikoncepci. Pokud je nutno, měl by se provést těhotenský test.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny. Znáмым nežádoucím účinkem je závrať, která může mít vliv na schopnost řídit dopravní prostředky nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Všeobecný popis

Bezpečnost přípravku Thelin byla hodnocena v klinických studiích s více než 1200 pacienty s PAH, i na základě **poregistračních dat**. Nejčastějšími nežádoucími účinky, které připadají v úvahu přinejmenším z hlediska možného vztahu k léčbě přípravkem Thelin, byly při doporučených dávkách během placebem kontrolovaných studií při léčbě plicní arteriální hypertenze (PAH) bolesti hlavy u 15% pacientů a periferní otoky a překrvení nosní sliznice, obojí u 9% pacientů.

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti. Četnosti jsou uváděny jako *velmi časté* ($\geq 1/10$), *časté* ($> 1/100$, $< 1/10$), *méně časté* ($> 1/1\,000$, $\leq 1/100$), *vzácné* ($> 1/10\,000$, $\leq 1/1\,000$) a *velmi vzácné* ($< 1/10\,000$).

Nežádoucí účinky

<i>Třídy orgánových systémů / nežádoucí účinky</i>	Četnost
<i>Poruchy krve a lymfatického systému</i>	
Pokles hladin hemoglobinu (vzácně přecházející v anémii), pokles hematokritu	Méně časté
<i>Poruchy nervového systému</i>	
Bolest hlavy	Velmi časté
Nespavost, závrať	Časté
<i>Cévní poruchy</i>	
Krvácení dásní, návaly horka	Časté
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>	
Ucpaný nos, epistaxe	Časté
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	
Nauzea, zácpa, bolest v horní části břicha, zvracení, dyspepsie a průjem	Časté
<i>Poruchy jater a žlučových cest</i>	
Zvýšení hladin jaterních aminotransferáz, zvýšení hladin bilirubinu (spojené se zvýšením hladin jaterních aminotransferáz)	Časté
Symptomatická hepatitida	Vzácné

<i>Poruchy kůže o podkožní tkáň</i>	
Vyrážka (různé druhy a projevy)	Vzácné
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň</i>	
Svalové křeče	Časté
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>	
Únava, edém (nejčastěji periferní)	Časté
<i>Vyšetření</i>	
Zvýšené INR (při souběžné léčbě antagonisty vitamínu K). Prodloužený prothrombinový čas (PT) (při souběžné léčbě antagonisty vitamínu K).	Časté

Zvýšené jaterní aminotransferázy (viz bod 4.4)

Zvýšení AST a/nebo ALT je spojeno s podáváním sitaxentanu sodného. Ve fázích 2 a 3 perorálních studií u pacientů s PAH bylo zvýšení ALT a/nebo AST > 3x ULN pozorováno u 5% pacientů léčených placebem (N = 155) a u 7% pacientů, kteří dostávali 100 mg přípravku Thelin denně (N = 887). Zvýšení hodnot ALT > 5x ULN se vyskytlo u 4% (36/887) pacientů léčených 100 mg sitaxentanem denně a u 0,6% ve skupině s placebem (1/155).

Populace léčená sitaxentanem také zahrnovala pacienty (N = 53), u kterých byl vysazen jiný antagonist receptorů pro endotelin kvůli abnormalitám jaterních funkčních testů. Tato skupina měla vyšší riziko (19%; N = 10/53) zvýšení ALT a/nebo AST > 3x ULN, z čehož vyplývá nutnost zvláštní péče při zahájení léčby sitaxentanem u této skupiny pacientů.

Snížená hladina hemoglobinu (viz bod 4.4)

Celkový průměrný pokles koncentrace hemoglobinu u pacientů léčených Thelinem byl 0,5 g/dl (změna při ukončení léčby). V placebem kontrolovaných studiích byl pozorován významný pokles koncentrace hemoglobinu (> 43 % pokles oproti výchozí hodnotě, přičemž hodnota byla menší než spodní hranice normálu) u 7 % pacientů léčených Thelinem (N = 149) a u 3 % pacientů, kterým bylo podáváno placebo (N = 155). Pokles koncentrace hemoglobinu o nejméně 1 g/dl byl pozorován u 60 % pacientů léčených Thelinem v porovnání se 32 % pacientů, kterým bylo podáváno placebo.

Zkušenosti po uvedení přípravku na trh

Nežádoucí účinky hlášené od uvedení přípravku na trh do současnosti jsou shodné s těmi pozorovanými během klinických studií. Po podání sitaxentanu sodného byly hlášeny případy současného zvýšení transamináz (ALT a/nebo AST) > 8x ULN a celkového bilirubinu > 2x ULN. To může vést až k selhání jater, které může být fatální, což zdůrazňuje potřebu pravidelného sledování transamináz a bilirubinu.

4.9 Předávkování

Neexistuje žádná konkrétní zkušenost s léčbou předávkování Thelinem. V případě předávkování je zapotřebí provést symptomatická a podpůrná opatření.

Během klinických studií byl Thelin aplikován zdravým dobrovolníkům v perorální dávce 1000 mg/den po dobu 7 dnů. Nejčastějšími nežádoucími účinky při této dávce byly bolesti hlavy, nevolnost a zvracení.

V otevřené studii hypertenze dostávalo 10 pacientů 480 mg dvakrát denně (přibližně 10násobný nárůst denní dávky ve srovnání s max. DDD) po dobu dvou týdnů. Nejčastějšími nežádoucími účinky

hlášenými u těchto pacientů byly bolesti hlavy (některé z nich silné), periferní otoky a anémie, z nichž žádné nebyly považovány za závažné.

Z otevřené studie s PAH byl hlášen 1 fatální případ jaterního selhání po chronickém podávání sitaxentanu 600 mg/den podávaným v dávkách 300 mg 2x denně.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Jiná antihypertenziva, ATC kód: C02KX03

Mechanismus působení

Endotelin-1 (ET-1) je účinný cévní parakrinní a autokrinní peptid v plicích. Může rovněž podporovat fibrózu, buněčnou proliferaci, hypertrofii srdce a jeho remodelaci a má prozánětlivé účinky. U pacientů s plicní arteriální hypertenzí (PAH) stejně jako u jiných kardiovaskulárních onemocnění a nemocí pojivové tkáně, včetně sklerodermie, akutního a chronického srdečního selhání, ischemie myokardu, systémové hypertenze a aterosklerózy jsou v plazmě a plicní tkáni zvýšené koncentrace ET-1, což nasvědčuje patogenní roli ET-1 u těchto chorob. U PAH a srdečního selhání, při vyloučení antagonistů receptoru pro endotelin, zvýšené koncentrace ET-1 silně koreluje se závažností a prognózou těchto onemocnění. Dále je PAH charakterizována sníženou aktivitou oxidu dusnatého.

Působení ET-1 je zprostředkováno endotelin A receptory (ETA), které jsou přítomny na buňkách hladké svaloviny, a endotelin B receptory (ETB), které jsou přítomny na endoteliálních buňkách. Převládajícím výsledkem působení ET-1 vázajícího se na ETA je vazokonstrikce a remodelace cév, přičemž vazba na ETB vede ke clearance ET-1 a k vazodilatačním, resp. antiproliferativním účinkům, zčásti v důsledku uvolňování oxidu dusnatého a prostacyklinu.

Thelin je účinný (K_i 0,43 nM) a vysoce selektivní antagonist ETA (přibližně 6500násobně selektivnější pro ETA než pro ETB).

Účinnost

Pro průkaz účinnosti byly provedeny dvě randomizované, dvojitě slepé, multicentrické, placebem kontrolované studie. STRIDE-1, která zahrnovala 178 pacientů, srovnávala během 12 týdnů léčby 2 perorální dávky přípravku Thelin (100 mg jedenkrát denně a 300 mg jedenkrát denně) s placebem. Studie STRIDE-2, která trvala 18 týdnů a byla provedena u 246 pacientů, zahrnovala 4 léčebná schémata: placebo jedenkrát denně, 50 mg Thelinu jedenkrát denně, 100 mg Thelinu jedenkrát denně a otevřený pokus s boseitanem dvakrát denně (posuzovatel účinnosti zaslepený, podávání podle schválené příbalové informace).

STRIDE-4 zahrnovala 98 pacientů randomizovaných do skupin užívajících sitaxentan sodný 50 mg nebo 100 mg a nebo placebo 1x denně po 18 týdnů. Cílový parametr účinnosti u všech studií obsahoval submaximální kapacitu při zátěži, funkční třídu dle WHO a Dobu do klinického zhoršení a u STRIDE-1 hemodynamiku.

Pacienti trpěli středně závažnou až závažnou (funkční třída II-IV dle NYHA/WHO) PAH, která se vyvinula z idiopatické plicní arteriální hypertenze (IPAH, známá rovněž jako primární plicní hypertenze), z nemoci pojivové tkáně (CTD) nebo z vrozené srdeční choroby (CHD).

V těchto studiích byl sledovaný lék přidán k pacientově současné medikaci, která mohla obsahovat kombinaci digoxinu, antikoagulancií, diuretik, kyslíku a vazodilatačních látek (např. blokátory vápníkových kanálů, inhibitory ACE). Pacienti s preexistujícím onemocněním jater a pacienti podstupující nekonvenční léčbu plicní arteriální hypertenze (např. iloprostem) byli vyloučeni.

Submaximální kapacita při zátěži: Byla stanovena měřením vzdálenosti ušlé za 6 minut (6minutový “walk test”) ve 12. týdnu studie STRIDE-1 a 18. týdnu studie STRIDE-2 a STRIDE-4. Ve studiích

STRIDE-1 a STRIDE-2 měla léčba přípravkem Thelin za následek signifikantní zvýšení zátěžové kapacity. Nárůst ušlé vzdálenosti v celém souboru pacientů ve srovnání s výchozí hodnotou, korigovaný o efekt placebo, byl 35 metrů ($p=0,006$; ANCOVA) ve studii STRIDE-1 a 31 metrů ($p<0,05$; ANCOVA) ve studii STRIDE-2. Ve studii STRIDE-4 bylo u celého souboru pozorováno statisticky nevýznamné průměrné zlepšení, korigované o efekt placebo, o 24,3 metrů ($p=0,2078$). Mezi pacienty s PAH vzniklou v souvislosti s nemocemi pojivové tkáně ve studiích STRIDE-1 a STRIDE-2 byl pozorován statisticky významný rozdíl oproti placebo (37,73 metrů, $p<0,05$).

Hemodynamické parametry: Ve studii STRIDE-1 byly hodnoceny u pacientů z funkční třídy II i třídy III. Ve srovnání s podáváním placebo vedlo podávání přípravku Thelin po dvanácti týdnech léčby (viz níže) ke statisticky významnému zlepšení u plicní cévní rezistence (PVR) a srdečního indexu (CI).

Porovnání účinku léčby ve srovnání s výchozí hodnotou u PVR a CI ve 12. týdnu podle funkčních tříd – STRIDE 1: sitaxentan 100 mg vs. placebo

funkční třída	Střední rozdíl oproti placebo (95% IS)	p-hodnota
PVR ($\text{dyn}\cdot\text{s}/\text{cm}^5$)		
II	-124 (-222,7; -17,8)	0,032
III	-241,2 (-364,6; -136,4)	$< 0,001$
CI ($\text{l}/\text{min}/\text{m}^2$)		
II	0,5 (0,2; 0,8)	0,003
III	0,3 (0,1; 0,5)	0,015

Systémová cévní rezistence ($-276 \text{ dyn}\cdot\text{s}/\text{cm}^5$ (16 %)) se zlepšila po 12 týdnech léčby. Snížení průměrného tlaku v plicnici o 3 mmHg (6%) nebylo statisticky významné.

Účinek Thelinu na konečný stav nemoci není znám.

Funkční třída: U léčby sitaxentanem sodným 100 mg bylo pozorováno snížení příznaků PAH. Zlepšení ve funkční třídě bylo pozorováno napříč všemi studiemi (STRIDE-1, STRIDE-2 a STRIDE-4).

Dlouhodobé přežití: Pro léčbu sitaxentanem sodným nejsou k dispozici randomizované studie, které by prokazovaly příznivý vliv na přežití. Pacienti, kteří se zúčastnili studie STRIDE-2, byli však způsobilí k tomu, aby byli zahrnuti do otevřených studií (STRIDE-2X a STRIDE-3). Sitaxentanem sodným 100 mg bylo léčeno celkem 145 pacientů a jejich dlouhodobý status přežití byl hodnocen po dobu nejméně 3 let. V celé této skupině pacientů byly Kaplanovy-Meierovy odhady přežití pro pacienty po 1 roku léčby 96% po 2 letech léčby 85% a po 3 letech léčby 78%. V podskupině pacientů s PAH vzniklou v souvislosti s nemocemi pojivové tkáně byly odhady přežití u skupiny léčené přípravkem Thelin podobné (98%, 78% resp. 67%). Odhady mohly být ovlivněny zavedením nové nebo doplňkové léčby PAH, k čemuž došlo u 24 % pacientů ročně.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Sitaxentan sodný je po perorálním podání rychle absorbován. U pacientů s PAH je nejvyšších plazmatických koncentrací dosahováno obvykle za 1-4 hodiny. Absolutní biologická dostupnost Thelinu je v rozmezí 70 až 100 %. Při podávání spolu s velmi tučným jídlem se rychlost absorpce (C_{max}) Thelinu snížila o 43 % a T_{max} se prodloužil (dvojnásobný vzestup) ve srovnání se stavem nalačno, ale rozsah absorpce byl stejný.

Distribuce

Sitaxentan sodný je z více než 99 % vázán na plazmatické proteiny, převážně albumin. Stupeň navázání je v klinicky odpovídajícím rozmezí nezávislý na koncentraci. Sitaxentan sodný neproniká do erytrocytů a zřejmě neprostupuje přes hematoencefalickou bariéru.

Metabolismus a vylučování

Po perorálním podání zdravým dobrovolníkům je sitaxentan sodný dobře metabolizován. Nejběžnější produkty metabolismu jsou nejméně 10krát méně účinné jakožto antagonisté ET_A než sitaxentan sodný ve standardním testu aktivity *in vitro*. *In vitro* je sitaxentan sodný metabolizován prostřednictvím CYP2C9 a CYP3A4/5.

Studie *in vitro*, ve kterých byly použity lidské jaterní mikrozomy nebo primární hepatocyty, ukazují, že sitaxentan sodný inhibuje CYP2C9 a v menší míře CYP 2C8, CYP2C19 a CYP3A4/5.

Přibližně 50-60 % perorální dávky je vylučováno močí, zbytek stolicí. Méně než 1 % dávky je vylučováno v nezměněné aktivní podobě. Poločas celkového vylučování (t_{1/2}) je 10 hodin. Rovnovážného stavu je u dobrovolníků dosahováno do cca 6 dní.

Při opakovaném užívání doporučené dávky 100 mg jedenkrát denně nebyla pozorována neočekávaná akumulace v plazmě. V dávkách 300 mg nebo vyšších má však nelineární farmakokinetika za následek neúměrně vyšší plazmatické koncentrace sitaxentanu sodného.

Populační specifika

Na základě výsledků populační farmakokinetické analýzy a shromážděných farmakokinetických údajů z několika studií bylo zjištěno, že pohlaví, rasa a věk neovlivňují klinicky významně farmakokinetiku sitaxentanu sodného.

Poškození jaterní funkce

Vliv poškození jater na farmakokinetiku sitaxentanu sodného nebyl vyhodnocen. Viz bod 4.3.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

V studiích toxicity s opakovanou dávkou u myši, potkanů a psů byly v závislosti na dávce pozorovány změny jater (hmotnost, centrilobulární hypertrofie, mastná nekróza), indukce jaterních enzymů metabolizujících léky a mírně snížené parametry červeného obrazu krevního. Při vysokých dávkách bylo pozorováno v závislosti na dávce také prodloužení protrombinového času (PT) a aktivovaného parciálního tromboplastinového času (APTT) a to význačně u potkanů, a koagulopatie (krvácení) u potkanů a psů, avšak ne u myši. Význam těchto nálezů pro lidi není znám.

Testikulární tubulární atrofie byla pozorována u potkanů, ale ne u myši nebo u psů. Ve studii trvající 26 týdnů se vyskytla středně závažná až výrazná difuzní atrofie semenotvorných tubulů ve velmi nízké frekvenci, zatímco na dávce závislá mírně zvýšená incidence minimální až mírné fokální atrofie byla pozorována ve studii trvající 99 týdnů po dávkách 29x až 94x vyšších než se používají u lidí.

Reprodukční toxicita byla studována pouze u potkanů. Thelin neovlivnil fertilitu ani u samců, ani u samic. Thelin by teratogenní v nejnižší dávce testované na potkanech. Tato dávka byla více než 30x vyšší než dávka používaná u lidí. V závislosti na dávce docházelo k malformacím hlavy, úst, obličeje a velkých krevních cév. Hodnota NOAEL nebyla stanovena.

Podávání Thelinu potkaním samičkám v pozdních stadiích gravidity a v období kojení snižovalo přežití mláďat a bylo příčinou tubulární aplázie varlat a opožděného otevření pochvy při nejnižší testované expozici (17- až 45násobek lidské expozice). Při vyšších dávkách v mateřském organismu docházelo k výskytu velkých nebo abnormálně tvarovaných jater, opožděnému vývoji sluchové funkce, opožděné separaci předkožky a snížení počtu implantovaných embryí.

Testy genetické toxikologie *in vitro* a *in vivo* neprokázaly klinicky relevantní genotoxický potenciál.

Thelin nebyl karcinogenní při podávání potkanům po 97-99 týdnů a při podávání p53(+/-) transgenním myším po 6 měsíců.

6 FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

Mikrokrytalická celulóza (E460)
Monohydrát laktózy
Hypromelóza (E464)
Sodná sůl karboxymethylškrobu
Magnesium-stearát (E470b)
Bezvodý hydrogenfosforečnan sodný (E339)
Askorbyl-palmitát (E304)
Dinatrium-edetát
Dihydrogenfosforečnan sodný (E339)

Potahová vrstva:

Kyselina stearová (E570b)
Hypromelóza (E464)
Mikrokrytalická celulóza (E460)
Oxid titaničitý (E171)
Žlutý oxid železitý – dehydrát (E172)
Červený oxid železitý – dehydrát (E172)
Talek (E553b)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

24 měsíců

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Hliníkové blistry v obalu z PVC/ACLARu/měkkého papíru, obsahující 14 tablet.
Krabíčky obsahují 14, 28, 56 nebo 84 tablet.
Lahvičky z vysokohustotního polyetyleny (HDPE) obsahující 28 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Pfizer Limited
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Velká Británie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

10 Srpen 2006

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury: <http://www.ema.europa.eu/>.

Přípavek již není registrován

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCE ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY REGISTRACE**

Přípavek již není registrován

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Pfizer Service Company
Hoge Wei 10
B-1930
Zaventem
Belgie

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY REGISTRACE

• **PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ, KLADENÉ NA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. (Viz Příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2.).

• **PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Držitel rozhodnutí o registraci vytvoří program ke stálému sledování a shromažďování informací o: demografické skladbě pacientů, kterým je Thelin předepisován, jakýchkoliv nežádoucích účincích a důvodech přerušení léčby Thelinem. Podrobnosti takového sledovacího programu v jednotlivých členských státech by měly být předloženy odpovídajícím národním institucím a schváleny před zahájením prodeje přípravku.

Držitel rozhodnutí o registraci musí předložit údaje o systému kontrolované distribuce ke schválení odpovídajícím národním institucím a uvedený program musí být realizován na národní úrovni, aby pro všechny lékaře, kteří budou Thelin předepisovat, bylo možno zajistit klinický informační materiál, jež bude zahrnovat:

- Informace o přípravku
- Klinické údaje o Thelinu pro lékaře
- Informační leták pro pacienty
- Informační leták pro partnera pacienta

Klinické údaje o Thelinu pro lékaře by měly obsahovat následující klíčové body:

- Thelin je teratogenní
 - Používání účinné antikoncepce u žen v plodném věku
 - Možná interakce s perorálními kontraceptivy a zvýšené riziko trombembolické nemoci
 - Nutnost poučit pacientky o teratogenitě, antikoncepci, nezbytnosti provádět těhotenské testy a o tom, co dělat, pokud otěhotní
 - Odeslat pacientku, která otěhotní, k odborníkovi se zkušenostmi s teratogenními látkami a využít jeho diagnózu ke zhodnocení a doporučení
- Thelin je hepatotoxický
 - Před léčbou a během ní je nutno provádět vyšetření jaterních funkcí
 - Kontraindikace u pacientů s preexistujícím jaterním poškozením (Child-Pugh třída A-C). Kontraindikace u pacientů se zvýšenou hladinou přímého bilirubinu > 2x ULN před zahájením léčby.
 - Nutnost pečlivého sledování, pokud jsou hodnoty jaterních enzymů > 3× horní hranice normy (ULN):

- > 3 a ≤ 5 x ULN: Potvrďte dalším jaterním testem: pokud se hodnota potvrdí, je třeba rozhodnout u každého pacienta individuálně, zda pokračovat v léčbě přípravkem Thelin či nikoli. Pokračujte ve sledování aminotransferáz nejméně každé dva týdny. Pokud se hodnoty aminotransferáz vrátí k hodnotám před zahájením léčby, zvažte návrat k původnímu léčebnému schématu.
 - > 5 a ≤ 8 x ULN: Potvrďte dalším jaterním testem; pokud se hodnota potvrdí, ukončete léčbu a sledujte hodnoty aminotransferáz alespoň každé 2 týdny, dokud se hodnoty nevrátí k normálu. Pokud se hodnoty aminotransferáz vrátí k hodnotám před zahájením léčby, zvažte opětovné zahájení podávání Thelinu.
 - > 8 x ULN: Léčba musí být ukončena a další podání přípravku Thelin nepřipadá v úvahu.
- Léčba Thelinem často vede k poklesu hemoglobinu a odpovídajícím parametrům červených krvinek
 - Před zahájením užívání je potřeba vyšetřit krevní obraz a kontrolovat jej ve vhodných klinických intervalech
 - Účinek Thelinu na krvácení
 - Interakce s warfarinem a antagonisty vitamínu K vede ke zvýšení INR
 - Nutno snížit aplikovanou dávku antagonistů vitamínu K před zahájením léčby sitaxentanem
 - Zahájit terapii antagonisty vitamínu K v redukované dávce, pokud pacient již užívá sitaxentan sodný
 - Nutno pravidelně sledovat hodnotu INR
 - Uvědomte si nebezpečí možného krvácení a proveďte odpovídající vyšetření
 - Zvýšené riziko epistaxe a krvácení dásní
 - Existuje interakce s cyklosporinem A, jež může způsobit vzestup koncentrace Thelinu v krvi a tím i zvýšení rizika rozvoje nežádoucích účinků.
 - Databáze údajů o bezpečnosti Thelinu je omezená a lékaři jsou podněcováni k zařazování pacientů do sledovacího programu, aby bylo možno zlepšit naše znalosti o incidenci důležitých nežádoucích účinků (NÚ) léčiva. Sledovací program by měl lékaře přimět okamžitě oznámit závažné nežádoucí účinky a určitě vybrané NÚ, jež jsou uvedeny níže, a jiné nezávažné NÚ ve tříměsíčních intervalech.

Shromážděné informace by měly zahrnovat:

- Anonymní údaje o pacientovi – věk, pohlaví a etiologie PAH
- Souběžnou medikaci
- Důvod pro přerušení
- NÚ léčiva
- Všechny závažné NÚ
- Zvýšení jaterních testů nad trojnásobek horní hranice normy
- Zvýšení hladiny přímého bilirubinu > 2 x ULN
- Anémie
- Krvácení
- Těhotenství a jeho závěr
- Plicní edém (spojený s venookluzivní nemocí)
- Suspektní interakce
- Neočekávané NÚ podle SPC.

Informační leták pro pacienty by měl zahrnovat následující informace:

- Thelin je teratogenní
- Potřeba zajistit, aby ženy v plodném věku užívaly účinnou antikoncepci a aby pacientky informovaly svého lékaře o možném těhotenství před předpisem dalšího balení

- V případě podezření na možné těhotenství se pacientky musí okamžitě obrátit na svého ošetřujícího lékaře.
- Thelin je hepatotoxický a bude potřeba provádět pravidelné testy z krve
- Nutnost informovat ošetřujícího lékaře o jakýchkoliv nežádoucích účincích
- Pacient musí sdělit svému lékaři, že užívá Thelin

Informační leták pro partnera pacienta by měl zahrnovat následující informaci:

- že Thelin je teratogenní a že ženy v plodném věku musí užívat účinnou antikoncepci

DALŠÍ PODMÍNKY

System farmakovigilance

Držitel rozhodnutí o registraci musí zajistit, aby byl zaveden funkční systém farmakovigilance tak, jak je popsán ve verzi 2.0 uvedené v modulu 1.8.1. žádosti o registraci, předtím, než bude přípravek uveden na trh a dále po celou dobu, kdy bude přípravek na trhu.

Plán řízení rizik

Držitel rozhodnutí o registraci se zavazuje, že uskuteční studie a další činnosti v oblasti farmakovigilance podrobně uvedené v plánu farmakovigilance tak, jak byly schváleny ve verzi 5 Plánu řízení rizik (RMP) uvedeného v modulu 1.8.2. žádosti o registraci, a v příštích aktualizacích plánu řízení rizik schválených Výborem pro humánní léčivé přípravky (CHMP).

V souladu s pokynem Výboru pro humánní léčivé přípravky (CHMP) k systémům řízení rizik pro humánní léčivé přípravky má být aktualizovaný plán řízení rizik předložen současně s příští periodicky aktualizovanou zprávou o bezpečnosti (PSUR).

Dále má být aktualizovaný plán řízení rizik předložen:

- Jestliže byly předloženy nové informace, které mohou mít dopad na současné specifikace bezpečnosti, farmakovigilanční plán nebo na činnosti k minimalizaci rizik
- Do 60 dnů po dosažení důležitého milníku (týkajícího se farmakovigilance nebo minimalizace rizik)
- Na žádost Evropské lékové agentury

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Přípavek již není registrován

A. OZNAČENÍ NA OBAĽU

Přípavek již není registrován

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU A VNITŘNÍM OBALU

KRABÍČKA S BLISTRY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Thelin 100 mg potahované tablety
sitaxentan sodný

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 100 mg sitaxentanu sodného

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje monohydrát laktózy

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

14 potahovaných tablet v blistrech
28 potahovaných tablet v blistrech
56 potahovaných tablet v blistrech
84 potahovaných tablet v blistrech

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Pro perorální podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP: {MM/RRRR}

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Pfizer Limited
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Velká Británie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/06/353/001 (14 potahovaných tablet v blistrech)
EU/1/06/353/002 (28 potahovaných tablet v blistrech)
EU/1/06/353/003 (56 potahovaných tablet v blistrech)
EU/1/06/353/004 (84 potahovaných tablet v blistrech)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot: {číslo}

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILOVĚ PÍSMU

sitaxentan

Má být napsáno v Braillově písmu v době výroby.

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

PVC/ACLAR/papírem vyztužené aluminiové blistry

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Thelin 100 mg potahované tablety
sitaxentan sodný

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Pfizer Limited

3. POUŽITELNOST

EXP: {MM/RRRR}

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot: {číslo}

5. JINÉ

Přípavek již není registrován

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU A VNITŘNÍM OBALU

Štítek lahvičky (fix-a form)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Thelin 100 mg potahované tablety
sitaxentan sodný

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 100 mg sitaxentanu sodného

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje monohydrát laktózy

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

28 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA /CESTY PODÁNÍ

Pro perorální podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Pfizer Limited
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Velká Británie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/06/353/005

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

sitaxentan

Má být napsáno v Braillově písmu v době výroby.

Přípavek již není registrován

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Přípavek již není registrován

PŘÍBALOVÁ INFORMACE: INFORMACE PRO UŽIVATELE

Thelin 100 mg potahované tablety sitaxentan sodný

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán pouze Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné příznaky jako Vy.
- Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, sdělte to, prosím, svému lékaři nebo lékárníkovi.

V příbalové informaci naleznete:

1. Co je Thelin a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Thelin užívat
3. Jak se Thelin užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Thelin uchovávat
6. Další informace

1. CO JE THELIN A K ČEMU SE POUŽÍVÁ

Thelin napomáhá snížení krevního tlaku v krevních cévách v případě zvýšení tlaku při plicní arteriální hypertenzi (PAH). Plicní arteriální hypertenze je termín používaný pro stav, kdy srdce namáhavě čerpá krev do plic. Thelin rozšiřuje cévy a tím snižuje krevní tlak. Proto srdce může čerpat krev účinněji. Řada činností se Vám pak bude lépe vykonávat.

2. ČEMU MUSÍTE VĚNOVAT POZORNOST, NEŽ ZAČNETE THELIN UŽÍVAT

Neužívejte Thelin:

- Jestliže jste **alergický/á** (přecitlivělý/á) na sitaxentan sodný nebo na kteroukoli další složku těchto tablet;
- Jestliže máte nebo jste měl/a **závažný problém s játry**;
- Jestliže máte **zvýšené hladiny některých jaterních enzymů** (zjištěné krevními testy);
- Jestliže užíváte **Cyklosporin A** (používaný k léčbě lupénky a revmatoidní artritidy a k prevenci odhojení transplantátů jater nebo ledviny);
- Jestliže **kojíte** (přečtěte si prosím část 'Těhotenství a kojení', uvedenou níže);
- Jestliže jste **dítě nebo mladistvý** do 18 let.

Zvláštní opatření při použití přípravku Thelin je zapotřebí:

- Jestliže byste mohla **otěhotnět** nebo jste-li těhotná (přečtěte si prosím část "Těhotenství a kojení", uvedenou níže);
- Jestliže se u Vás **objeví problémy s játry** nebo příznaky, které by mohly souviset s játry (viz část 'Jaterní testy', uvedenou níže);
- Jestliže **užíváte nebo začnete užívat léky tlumící krevní srážlivost** (např. warfarin, acenokumarol, fenprokumon nebo fluindion) k prevenci vzniku krevních sraženin. Lékař Vám možná bude muset upravit dávku těchto léků.
- Jestliže **užíváte statin** (například pravastatin nebo simvastatin);
- Jestliže **užíváte vysokou dávku nifedipinu**.

Pokud se Vás týká některá z výše uvedených situací, informujte o tom lékaře dříve, než začnete užívat Thelin.

Před zahájením užívání Thelinu a v pravidelných intervalech v průběhu léčby budou u Vás prováděny následující dva krevní testy.

Jaterní testy

Thelin může mít vliv na játra. Před zahájením léčby sitaxentanem sodným a během ní bude lékař provádět krevní testy, aby zkontroloval, že vám fungují správně játra. Tyto testy je nutné provádět během léčby každý měsíc, a to i tehdy, nemáte-li vůbec žádné příznaky.

Pokud zaznamenáte některý z těchto příznaků:

- pocit nevolnosti (nauseu)
- zvracení
- ztrátu chuti k jídlu
- horečku
- nezvyklou únavnost
- bolest žaludku (bolest břicha)
- žluté zbarvení kůže a očí (žloutenku)

Ihned si promluvte se svým lékařem. Mohou to být známky toho, že vám nebudou fungovat správně játra.

Test na anémii

Tento krevní test Vám bude proveden před zahájením léčby a potom po měsíci a po třech měsících od zahájení užívání tablet Thelinu. Poté bude test nadále prováděn každé tři měsíce, aby se zjistilo, jestli nemáte anémii (snížené množství červených krvinek).

Pro Vaši bezpečnost je velmi důležité, abyste si nechali tyto testy provádět pravidelně.

Vzájemné působení s dalšími léčivými přípravky

Prosím, informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo jste užíval(a) v nedávné době, a to včetně léků, které jste zakoupil(a) bez předpisu, rostlinných přípravků a vitamínů.

Tyto léky mohou narušovat účinky Thelinu.

Neužívejte Thelin, jestliže užíváte Cyklosporin A.

Užívání Thelinu vyžaduje opatrnost, jestliže užíváte nebo začínáte užívat antagonisty vitamínu K (například warfarin, acenokumarol, fenprokumarol nebo fluindion).

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Jestli se vám točí hlava, neříďte ani neobsluhujte jakákoli zařízení či stroje.

Těhotenství a kojení

Pokud je možné, že můžete otěhotnět, musíte při užívání Thelinu používat účinnou antikoncepci. Lékař Vám doporučí vhodnou antikoncepci. Lékař vám možná doporučí provádět při užívání Thelinu každý měsíc těhotenský test.

Pokud nenastala menstruace nebo máte-li podezření, že jste těhotná, kontaktujte ihned svého lékaře. Možná bude vyžadovat, abyste přestala užívat Thelin. **Pokud jste nebo v blízké budoucnosti máte v plánu otěhotnět, informujte o tom ihned svého lékaře.**

Pokud užíváte tento lék, **nekojte**; není známo, zda přechází do mateřského mléka.

Důležité informace o některých složkách Thelinu

Tablety Thelinu obsahují monohydrát laktózy. Pokud trpíte nesnášenlivostí na některé cukry, kontaktujte před užíváním tablet Thelinu svého lékaře.

3. JAK SE THELIN UŽÍVA

Obvyklá dávka je jedna 100 mg tableta jedenkrát denně.

Vždy užívejte přípravek Thelin přesně podle pokynů lékaře. Pokud si nejste jistý/á, poraďte se s lékařem nebo lékárníkem.

- Pro lepší zapamatování se **snažte tabletu užívat každý den ve stejnou dobu**. Tabletou spolkněte celou a zapijte ji vodou. Nezáleží na tom, zda ji užíváte při jídle nebo bez jídla.

Neužívejte více než jednu tabletu denně. Možná bude zapotřebí, abyste Thelin užíval(a) měsíc až dva, než pocítíte nějaký účinek.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Thelin, než jste měl(a)

Pokud si uvědomíte, že jste užil(a) více tablet Thelinu, než Vám doporučil lékař (nebo pokud Vaše tablety Thelinu užil někdo jiný), kontaktujte ihned svého lékaře. Nemůžete-li ho zastihnout, jděte do nejbližší nemocnice a balení léku si vezměte s sebou.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Thelin

Pokud zapomenete užít dávku, užíjte ji ihned, jak si vzpomenete, ale **neužívejte dvě tablety v jednom dnu**.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Thelin

Před přerušením léčby se poraďte se svým lékařem.

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. MOŽNÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Podobně jako všechny léky může mít i Thelin nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Velmi časté nežádoucí účinky (s pravděpodobností postižení u více než jednoho z 10 pacientů):

- bolest hlavy

Časté nežádoucí účinky (s pravděpodobností postižení u více než jednoho ze 100 lidí):

- otoky paží a dolních končetin
- nespavost
- ucpaný nos a krvácení z nosu
- krvácení z dásní
- pocit nevolnosti a zvracení, zácpa, bolest žaludku, špatné trávení a průjem
- zarudnutí
- svalové křeče
- závratě
- pocit únavy
- prodloužená doba pro srážení krve
- žluté zbarvení kůže nebo očí (žloutenka) a přetrvávající nevolnost a/nebo zvracení mohou ukazovat na změny jaterních funkcí.

Vzácné nežádoucí účinky (s pravděpodobností postižení u méně než jednoho z 1000 lidí):

- poškození jater
- vyrážka
- anémie (nízká hladina krvinek)

Další podrobnosti o problémech s játry naleznete v části 'Jaterní testy' v oddílu 2.

Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, sdělte to, prosím, svému lékaři nebo lékárníkovi.

5. JAK THELIN UCHOVÁVAT

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

Nepoužívejte Thelin po uplynutí data použitelnosti, které je uvedeno na balíčku s blistrem, v lahvičce nebo na krabičce za položkou EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni příslušného měsíce.

Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C.

Léčivé přípravky se nesmí vyhazovat do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak máte likvidovat přípravky, které již nepotřebujete. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. DALŠÍ INFORMACE

Co přípravek Thelin obsahuje

- **Léčivou látkou** je sitaxentan sodný.

Pomocnými látkami jsou:

- **Jádro tablety** obsahuje mikrokryalickou celulózu (E460), monohydrát laktózy, hypromelózu (E464), sodnou sůl karboxymethylškrobu, magnesium-stearát (E470b), bezvodý hydrogenfosforečnan sodný (E339), askorbyl-palmitát (E304), dinatrium-edetát a dihydrogenfosforečnan sodný (E339).
- **Potahová vrstva** obsahuje kyselinu stearovou (E570b), hypromelózu (E464), mikrokryalickou celulózu (E460), oxid titaničitý (E171), dehydratovaný žlutý oxid železitý (E172), dehydratovaný červený oxid železitý (E172) a talek (E553b).

Jak vypadají tablety Thelinu a co obsahuje balení

Thelin 100 mg potahované tablety jsou žluté až oranžové tablety tvaru tobolky a označené na jedné straně T-100.

Thelin se dodává v baleních s blistry po 14, 28, 56 a 84 tabletách a v lahvičkách po 28 tabletách.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

Držitel rozhodnutí o registraci:

Pfizer Limited
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Velká Británie

Výrobce:

Pfizer Service Company
Hoge Wei 10
B-1930
Zaventem
Belgie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci.

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

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

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

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

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

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

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

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

France
Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Ireland
Pfizer Healthcare Ireland

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

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

Κύπρος
GEO. PAVLIDES & ARAOUZOS LTD,
Τηλ: +35722818087

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

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

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

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

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

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

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

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

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

Slovenija
Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
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

Latvija

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

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Tato příbalová informace byla naposledy schválena v

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury: <http://www.ema.europa.eu/>. Na těchto stránkách naleznete též odkazy na další webové stránky, týkající se vzácných onemocnění a jejich léčby.

Přípavek již není registrován