

ANEXO I
RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

Medicamento já não autorizado

1. NOME DO MEDICAMENTO

Thelin 100 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 100 mg de sitaxentano sódico.

Excipientes:

Também contém 166,3 mg de lactose mono-hidratada.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película

Comprimidos revestidos amarelo-alaranjados em forma de cápsulas, marcados com 'T-100' num dos lados.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento de doentes com hipertensão arterial pulmonar (HAP) classificada como classe funcional III da OMS, para melhorar a capacidade de exercício. A eficácia tem sido demonstrada na hipertensão pulmonar primária e na hipertensão pulmonar associada à doença do tecido conjuntivo.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento só deve ser iniciado e monitorizado por um médico experiente no tratamento de HAP.

O Thelin deve ser tomado oralmente numa dose de 100 mg, uma vez ao dia. Pode ser tomado com ou sem alimentos e a qualquer hora do dia.

Em caso de agravamento clínico, apesar do tratamento com Thelin durar pelo menos 12 semanas, devem considerar-se terapias alternativas. Contudo, uma série de doentes que não demonstraram reacção até à semana 12 do tratamento com Thelin reagiram favoravelmente até à semana 24, pelo que poderá considerar-se um prolongamento de mais 12 semanas no tratamento.

As doses mais elevadas não contribuíram com benefícios adicionais suficientes para compensar o maior risco de reacções adversas, sobretudo lesões hepáticas (ver secção 4.4).

Interrupção do tratamento

A experiência com a interrupção abrupta do sitaxentano sódico é limitada. Não se observaram evidências de recaídas agudas.

Dosagem em caso de compromisso hepático:

Não foram realizados estudos em doentes com compromisso hepático pré-existente. O Thelin está contra-indicado nos doentes que tenham a aminotransferase hepática elevada antes do início do tratamento ($> 3 \times$ Limite Superior ao Normal (ULN)) ou com bilirrubina directa elevada $> 2 \times$ ULN antes do início do tratamento (ver secção 4.3).

Dosagem em caso de compromisso renal:

Não é necessário qualquer ajuste da dose nos doentes com compromisso renal.

Utilização em crianças e adolescentes (< 18 anos)

O Thelin não é recomendado em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos devido à ausência de dados de segurança e eficácia.

Doentes idosos:

Não é necessário qualquer ajuste da dose nos doentes com mais de 65 anos.

Utilização em doentes que tomam outros medicamentos:

A eficácia e segurança da co-administração do Thelin com outros tratamentos para a HAP (p. ex. epoprostenol, sildenafil, iloprost) não foram estudadas em ensaios clínicos controlados. Por isso, recomenda-se precaução em caso de co-administração.

4.3 Contra-indicações

Hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer um dos excipientes.

Compromisso hepático ligeiro a grave (*Classe A-C de Child-Pugh*)

Aminotransferase elevada antes do início do tratamento (aspartato aminotransferase (AST) e/ou alanina aminotransferase (ALT) > 3 x ULN).

Bilirrubina directa elevada > 2 x ULN antes do início do tratamento

Administração concomitante com ciclosporina A (ver secção 4.5).

Aleitamento (ver secção 4.6).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

A eficácia do Thelin como monoterapia ainda não foi estabelecida nos doentes com HAP da classe funcional IV da NYHA/OMS. Deve considerar-se a transferência para uma terapia que seja recomendada no estágio grave da doença (p. ex. epoprostenol), se a situação clínica se agravar (ver secção 4.2).

Função hepática:

As anomalias na função hepática têm estado associadas à HAP. Os antagonistas dos receptores de endotelina, como classe, têm estado associados a anomalias na função hepática.

Os aumentos nos níveis de AST e/ou ALT associadas ao Thelin ocorrem tanto no início como no fim do tratamento, costumam progredir lentamente e são normalmente assintomáticos. Durante os ensaios clínicos, estas alterações eram normalmente reversíveis quando as normas orientadoras de monitorização e descontinuação eram seguidas. O aumento da aminotransferase hepática pode reverter-se espontaneamente durante a continuação do tratamento com sitaxentano sódico.

O mecanismo de toxicidade hepática não está totalmente documentado e pode variar entre os antagonistas dos receptores da endotelina. Deverão ter-se cuidados apropriados quando se inicia o sitaxentano em doentes cujo tratamento com outros antagonistas dos receptores da endotelina foi descontinuado devido a alterações das enzimas do fígado (ver secção 4.8).

Dado que o aumento de AST e/ou ALT associadas ao tratamento constituem um marcador de potencial lesão hepática grave, os níveis da aminotransferase hepática têm de ser medidos antes do início do tratamento e posteriormente em intervalos mensais. Se a AST e/ou ALT estiverem > 3 x ULN antes do início da terapia, ou a bilirrubina directa estiver > 2 x ULN, a utilização do sitaxentano está contra indicada (ver secção 4.3).

Recomendações em caso de aumento de ALT/AST durante o tratamento:

Se os valores da ALT/AST subirem para os seguintes níveis, devem ser feitas alterações na monitorização e no tratamento:

- | | |
|----------------------|---|
| > 3 e ≤ 5 x ULN | Confirme através de outro teste ao fígado; se forem confirmados, a decisão de continuar ou interromper a administração de Thelin deve ser avaliada caso a caso. Continue a monitorizar a aminotransferase pelo menos a cada 2 semanas. Se os níveis de aminotransferase voltarem aos valores anteriores ao tratamento, considere retomar o esquema terapêutico inicial de acordo com as condições descritas em baixo. |
| > 5 e ≤ 8 x ULN | Confirme através de outro teste; se confirmado pare o tratamento e monitorize os níveis de aminotransferase pelo menos a cada 2 semanas até os níveis estarem normalizados. Se os níveis de aminotransferase voltarem os valores anteriores ao tratamento, considere a retoma de Thelin de acordo com as condições descritas abaixo. |
| > 8 x UNL | o tratamento tem de ser descontinuado e a reintrodução de Thelin não deve ser considerada. |

Se o aumento da transferase hepática for acompanhado por sintomas clínicos de lesão hepática (como náuseas, vômitos, anorexia, febre, dor abdominal, icterícia ou letargia ou fadiga involuntária) ou por aumentos da bilirrubina total > 2 x ULN, deve parar-se o tratamento e a retoma de Thelin não deve ser considerada.

Retoma do tratamento:

A retoma do tratamento com Thelin só deve ser considerada se os potenciais benefícios do tratamento com Thelin superarem os potenciais riscos e quando os níveis de aminotransferase hepática estiverem dentro dos valores anteriores ao tratamento. Recomenda-se o conselho de um hepatólogo. A retoma deve seguir as directrizes pormenorizadas na secção 4.2. Os níveis de aminotransferase devem ser verificados 3 dias após a retoma e depois novamente após outras 2 semanas e, a partir daí, de acordo com as recomendações acima descritas.

Compromisso hepático pré-existente

Não foram realizados estudos com doentes com compromisso hepático pré-existente. O Thelin está contra-indicado nos doentes que tenham aminotransferase hepática elevada antes do início do tratamento (> 3 x ULN), ou com bilirrubina directa elevada > 2 x ULN antes do início do tratamento, ver secção 4.3.

Hemorragia

Existe um maior risco de hemorragia com a utilização do Thelin, principalmente na forma de epistaxe (hemorragia nasal) e hemorragia das gengivas.

Antagonistas da vitamina K

O Thelin aumenta os níveis plasmáticos dos antagonistas da vitamina K, como a varfarina, acenocumarol e fenprocumon (ver secção 4.5).

Fármacos que inibem o Polipéptido Transportador de Aniões Orgânicos (PTAO))

Desconhece-se a extensão da interacção com potentes inibidores do PTAO (p. ex. algumas estatinas, inibidores da proteinase, tuberculostáticos). Dado que essa interacção pode resultar numa elevação dos níveis plasmáticos do sitaxentano sódico, os doentes que necessitem da combinação devem ser constantemente monitorizados quanto a acontecimentos adversos relacionados com o sitaxentano sódico (ver secção 4.5).

Agentes contraceptivos orais

Thelin aumenta a exposição a estrogénios quando administrado concomitantemente com agentes contraceptivos orais (ver secção 4.5). Por isso, sobretudo nas mulheres que fumam, há um maior risco

de tromboembolia. Considerando, em teoria, um maior risco de tromboembolia, a utilização concomitante tradicional de antagonistas da vitamina K deve ser considerada.

Gravidez

Thelin não deve ser iniciado em mulheres em idade fértil devido à possibilidade de teratogenicidade, a menos que estas pratiquem métodos de contracepção seguros. Se tal for necessário, devem realizar-se testes de detecção da gravidez (ver secção 4.6).

Doença Pulmonar Venoso-Oclusiva (DPVO)

Não existem dados disponíveis de Thelin em doentes com hipertensão pulmonar associada a doença pulmonar venoso-oclusiva. No entanto, foram notificados casos, com perigo de vida, de edema pulmonar com vasodilatadores (maioritariamente prostaciclina), quando utilizados nestes doentes.

Consequentemente, se ocorrerem sinais de edema pulmonar quando Thelin é administrado em doentes com hipertensão pulmonar, a possibilidade de doença venoso-oclusiva associada, deve ser considerada.

Concentração de hemoglobina

O tratamento com Thelin foi associado a uma diminuição na hemoglobina relacionada com a dose (ver secção 4.8). Grande parte desta diminuição na concentração da hemoglobina foi detectada durante as primeiras semanas de tratamento e os níveis de hemoglobina estabilizaram após 4 semanas de tratamento com Thelin. Recomenda-se que as concentrações de hemoglobina sejam verificadas antes do tratamento, 1 e 3 meses depois, e a cada 3 meses depois disso. Se ocorrer uma diminuição acentuada na concentração de hemoglobina, deve proceder-se a mais análises para determinar a causa e a necessidade de tratamento específico.

Excipientes

Os comprimidos de Thelin contêm lactose mono-hidratada. Os doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência em lactase de Lapp ou má absorção da glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

O sitaxentano sódico é metabolizado no fígado pelas isoenzimas CYP2C9 e CYP3A4/5 do citocromo P450. O sitaxentano sódico é um inibidor da CYP2C9 e, em menor grau, CYP2C19, CYP3A4/5 e CYP 2C8. As concentrações plasmáticas dos fármacos metabolizados pela CYP2C9, podem aumentar durante a co-administração de sitaxentano sódico. Não se espera que a co-administração com fármacos metabolizados pela CYP2C19 ou CYP3A4/5 resulte em interacções medicamentosas clinicamente significativas. O Sitaxentano sódico não afecta o transportador de p-glicoproteína, mas está estabelecido que o sitaxentano sódico é um substrato das proteínas transportadoras PTAO.

Efeitos de outros medicamentos no Thelin

Inibidores do Polipéptido Transportador de Aniões Orgânicos (PTAO): A administração concomitante com ciclosporina A, um inibidor potente do PTAO, resultou num aumento de 6 vezes na C_{min} e um aumento de 67% na AUC do sitaxentano, portanto a administração de Thelin em doentes a receber tratamento com ciclosporina A sistémica, está contra-indicada. (ver secção 4.3). A depuração da ciclosporina A manteve-se inalterada.

A extensão da interacção com outros inibidores do PTAO (alguns inibidores da HMG COA redutase por ex: atorvastatina, inibidores da protease, por ex: ritonavir, tuberculostáticos, por ex: rifamicina) é desconhecida, mas pode resultar num aumento dos níveis plasmáticos de sitaxentano. O significado clínico desta situação é desconhecido. Doentes que necessitem desta combinação devem ser cuidadosamente monitorizados. Adicionalmente, estudos de interacção clínica com nelfinavir, um inibidor moderadamente potente do PTAO, e pravastatina, um inibidor de baixa afinidade do PTAO, não revelaram alterações clínicas significativas nos níveis plasmáticos do sitaxentano.

Fluconazol (inibidor da CYP2C19, CYP2C9 e CYP3A4/5): A co-administração de Thelin e fluconazol não teve efeito sobre a depuração do sitaxentano sódico.

Cetoconazol (substrato e inibidor da CYP3A4/5): a co-administração com Thelin não provocou uma alteração clinicamente significativa tanto na depuração do sitaxentano sódico como na do cetoconazol.

Nelfinavir (substrato do CYP3A4/5, CYP2C19): a co-administração com Thelin não provocou uma alteração clinicamente significativa tanto do sitaxentano sódico como do nelfinavir. Não houve alteração clinicamente significativa da depuração do nelfinavir, num indivíduo classificado como um fraco metabolizador CYP2C19.

Efeitos do Thelin noutros medicamentos

Varfarina (antagonista da vitamina K, substrato da CYP2C9): O tratamento concomitante com sitaxentano sódico resultou num aumento de 2,4 vezes da exposição à S-Varfarina. Os indivíduos que recebem varfarina atingem a anticoagulação terapêutica [INR (*International Normalised Ratio*, razão normalizada internacional) alvo] com doses mais baixas do anticoagulante na presença de sitaxentano sódico. Espera-se verificar um aumento semelhante no efeito anticoagulante com análogos de varfarina, incluindo o acenocumarol, o fenprocumon e a fluindiona. Quando se inicia a terapêutica com antagonistas da vitamina K num doente que toma sitaxentano sódico, recomenda-se que se comece pela dose mais baixa disponível. Nos doentes que já tomam antagonistas da vitamina K, recomenda-se que a dose do antagonista da vitamina K seja reduzida quando se inicia o sitaxentano sódico. Em todos os casos, o INR deve ser monitorizada regularmente. Os aumentos da dose do antagonista da vitamina K devem ser feitos em pequenos incrementos para se alcançar um INR alvo apropriado. Se o INR não for correctamente monitorizado e se o aumento da exposição aos antagonistas da vitamina K não for detectado, podem ocorrer episódios hemorrágicos graves ou com perigo de vida.

Contraceptivos orais (substrato do CYP3A4/5): A administração concomitante de Thelin e Ortho-Novum 1/35 (1 mg de noretindrona/0,035 mg de etinilestradiol) resultou em aumentos na exposição ao etinilestradiol (substrato da CYP3A4/5) e à noretindrona (CYP3A4/5) de 59% e 47%, respectivamente. No entanto, o sitaxentano sódico não afectou a actividade anti-ovulatória do contraceptivo oral, tal como avaliado pelas concentrações plasmáticas da hormona foliculo-estimulante (FSH), hormona luteinizante (LH), e progesterona (ver secção 4.4).

Sildenafil (substrato da CYP3A4): Uma dose única de sildenafil 100 mg co-administrada com Thelin aumentou a C_{max} e a AUC_{∞} do sildenafil em 18% e 28%, respectivamente. Não houve alterações na C_{max} ou na AUC para o metabolito activo n-desmetilsildenafil. Estas alterações nas concentrações plasmáticas do sildenafil não foram consideradas clinicamente significativas. A interacção com o sildenafil pode ser grave se ocorrer hipotensão para além de um nível seguro. Os resultados dos estudos sugerem que a dose de sildenafil não precisa de ser ajustada durante a administração concomitante com sitaxentano sódico.

Nifedipina (substrato da CYP3A4/5): A depuração da nifedipina não sofreu alterações clínicas significativas quando administrada concomitantemente com Thelin. Estes testes só foram feitos com nifedipina de baixa dosagem. Por isso, com doses mais elevadas de nifedipina, não se pode excluir um aumento na exposição.

Omeprazol (substrato da CYP2C19): A administração concomitante de Thelin com omeprazol aumentou a AUC_{0-24} do omeprazol em 30%; a C_{max} ficou inalterada. A alteração na AUC (área sob a curva) não foi considerada clinicamente significativa.

Digoxina (substrato da p-glicoproteína): A administração concomitante de Thelin não alterou a farmacocinética da digoxina indicando que não houve efeito no transportador da p-glicoproteína.

Não foi efectuado qualquer estudo de interacção clínica com um substrato da CYP 2C8. Consequentemente, não se pode excluir uma interacção com este tipo de fármaco.

4.6 Gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados sobre a utilização do sitaxentano sódico em mulheres grávidas. O sitaxentano sódico provocou teratogenicidade em ratos fêmea (ver secção 5.3). Desconhece-se o efeito potencial para o ser humano. O Thelin não deve ser utilizado durante a gravidez, a menos que seja claramente necessário, i.e. no caso de não haver tratamento alternativo.

Aleitamento

O sitaxentano sódico foi detectado no plasma de crias amamentadas por ratos fêmeas tratadas com sitaxentano sódico, indicando que o sitaxentano sódico estava presente no leite materno. Não se sabe se o sitaxentano sódico é excretado para o leite humano. As mulheres não devem amamentar enquanto estiverem a tomar Thelin.

Mulheres em idade fértil

O tratamento não deve ser iniciado em mulheres em idade fértil, a menos que pratiquem métodos de contracepção seguros, devido à possibilidade de teratogenicidade. Se tal for necessário, devem realizar-se testes de detecção da gravidez.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Um efeito indesejável conhecido são as tonturas, que poderá influenciar a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Descrição geral

A segurança do Thelin foi avaliada em ensaios clínicos com mais de 1200 doentes com HAP, assim como, pelos dados de segurança pós-comercialização.

Com a dose recomendada em HAP durante ensaios controlados por placebo, as reacções adversas mais frequentes ao fármaco, consideradas como estando pelo menos possivelmente relacionadas com o tratamento com Thelin, foram cefaleias em 15% dos doentes e edema periférico e congestão nasal, ambos em 9% dos doentes.

Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência. As frequências são notificadas como: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($>1/100$, $<1/10$), pouco frequentes ($>1/1000$, $\leq 1/100$), raras ($> 1/10000$, $\leq 1/1000$) e muito raras ($\leq 1/10000$).

Reacções adversas

<i>Classes de Sistemas de Órgãos / Reacção Adversa</i>	Frequência
<i>Doenças do sangue e do sistema linfático</i>	
Diminuição da hemoglobina (raramente originando anemia), diminuição do hematócrito	Pouco frequentes
<i>Doenças do sistema nervoso</i>	
Cefaleia	Muito frequente
Insónia, tonturas	Frequente
<i>Vasculopatias</i>	
Hemorragia das gengivas, rubor	Frequente

<i>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</i>	
Congestão nasal, epistaxe	Frequente
<i>Doenças gastrointestinais</i>	
Náuseas, obstipação, dor abdominal superior, vômitos, dispepsia e diarreia	Frequente
<i>Afecções hepatobiliares</i>	
Aumento da aminotransferase hepática, aumento da bilirrubina (associado ao aumento da aminotransferase hepática)	Frequente
Hepatite sintomática	Raro
<i>Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</i>	
Erupção cutânea (vários tipos e apresentações)	Raro
<i>Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</i>	
Cãibras musculares	Frequente
<i>Perturbações gerais e alterações no local de administração</i>	
Fadiga, edema (mais frequentemente periférico)	Frequente
<i>Exames complementares de diagnóstico</i>	
Aumento da INR (com terapêutica antagonista da vitamina K concomitante). Aumento do tempo da protrombina (PT) (com terapêutica antagonista da vitamina K concomitante).	Frequente

Aminotransferase hepática aumentada (ver secção 4.4)

O aumento da AST e/ou da ALT está associado ao sitaxentano sódico. Nos estudos orais de fase 2 e 3 com doentes com HAP, o aumento na ALT e/ou na AST > 3 ULN foi observado em 5% dos doentes tratados com placebo (N=155) e em 7% dos doentes tratados com Thelin 100 mg (N=887). O aumento nos valores da ALT > 5 ULN foi de 4% (36/887) para o sitaxentano 100 mg QD e de 0,6% no grupo do placebo (1/155).

A população do sitaxentano também incluiu doentes (N=53) que descontinuaram outros antagonistas do receptor da endotelina devido a alterações na função hepática. Este grupo específico teve um risco mais elevado (19%; N=10/53 de desenvolver aumentos na ALT e/ou AST > 3 ULN indicando que é necessário um cuidado apropriado nesta população de doentes, quando o sitaxentano é iniciado.

Diminuição na hemoglobina (ver secção 4.4)

A diminuição média global na concentração de hemoglobina nos doentes tratados com Thelin foi de 0,5 g/dl (alteração no final do tratamento). Nos estudos controlados por placebo, diminuições acentuadas na hemoglobina (diminuição > 15% em relação à situação de referência com um valor < limite inferior ao normal) foram observadas em 7% dos doentes tratados com Thelin (N = 149) e 3% dos doentes tratados com placebo (N = 155). Uma diminuição na concentração de hemoglobina em pelo menos 1 g/dl foi observada em 60% dos doentes tratados com Thelin, em comparação com 32% dos doentes tratados com placebo.

Experiência após comercialização

Os acontecimentos adversos notificados após comercialização até à data, foram semelhantes aos notificados nos ensaios clínicos. Têm sido notificados casos de elevação simultânea de transaminases (ALT e/ou AST) > 8 x ULN e bilirrubina total > 2 x ULN após a administração de sitaxentano sódico. Estas elevações podem conduzir a insuficiência hepática, que pode ser fatal, e acentua a necessidade de um controlo regular das transaminases e da bilirrubina.

4.9 Sobredosagem

Não há qualquer experiência específica com a gestão da sobredosagem de Thelin. Em caso de sobredosagem, devem aplicar-se tratamentos sintomáticos e de apoio.

Durante os ensaios clínicos, o Thelin foi administrado como dose oral diária de 1000 mg/dia durante 7 dias a voluntários saudáveis. Os efeitos adversos mais frequentes com esta dose foram dores de cabeça, náuseas e vômitos.

Num estudo de rótulo aberto da hipertensão, 10 doentes receberam 480 mg duas vezes ao dia (um aumento na dose diária de cerca de 10 vezes em comparação com a máxima dose humana recomendada (MRHD)) durante um máximo de 2 semanas. As dores de cabeça (algumas fortes), os edemas periféricos e as anemias foram os efeitos adversos mais frequentemente notificados nestes doentes, nenhum dos quais foi considerado grave.

Num estudo de HAP aberto, foi notificado um caso fatal de falência hepática após dose crónica de sitaxentano a 600mg/dia administrados num regime de 300mg/ 2x/dia.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Outros antihipertensivos, código ATC: C02KX03

Mecanismo de acção

A endotelina-1 (ET-1) é um potente péptido paracrino e autocrino vascular no pulmão, podendo também promover a fibrose, a proliferação das células, a hipertrofia cardíaca e a remodelação, sendo igualmente pró-inflamatório. As concentrações de ET-1 são elevadas no plasma e no tecido pulmonar dos doentes com hipertensão arterial pulmonar (HAP), bem como outras doenças cardiovasculares e do tecido conjuntivo, incluindo esclerodermia, insuficiência cardíaca aguda e crónica, isquemia do miocárdio, hipertensão sistémica e aterosclerose, sugerindo um papel patogénico da ET-1 nestas doenças. Na HAP e na insuficiência cardíaca, na ausência de antagonismo dos receptores de endotelina, as concentrações elevadas de ET-1 estão fortemente correlacionadas com a gravidade e o prognóstico destas doenças. Além disso, a HAP também se caracteriza por uma actividade reduzida de óxido nítrico.

As acções da ET-1 são mediadas através de receptores da endotelina A (ETA), presentes nas células do músculo liso, e receptores da endotelina B (ETB), presentes nas células endoteliais. As acções predominantes da ligação da ET-1 à ETA são a vasoconstrição e a remodelação vascular, enquanto que a ligação à ETB resulta na depuração da ET-1 e em efeitos vasodilatadores/antiproliferativos devidos, em parte, à libertação de óxido nítrico e de prostaciclina.

O Thelin é um antagonista potente (Ki 0,43 nM) e altamente selectivo da ETA (cerca de 6.500 vezes mais selectivo em relação à ETA do que à ETB).

Eficácia

Dois ensaios multicêntricos de selecção aleatória, duplamente cegos e controlados por placebo foram realizados para demonstrar a eficácia. O STRIDE-1, que incluía 178 doentes, comparou 2 doses orais de Thelin (100 mg uma vez ao dia e 300 mg uma vez ao dia) com placebo durante 12 semanas de

tratamento. O ensaio STRIDE-2 de 18 semanas, realizado com 246 doentes, incluía 4 braços de tratamento: placebo uma vez ao dia, Thelin 50 mg uma vez ao dia, Thelin 100 mg uma vez ao dia e bosentan de rótulo aberto duas vezes ao dia (avaliador da eficácia cego, administrado de acordo com o folheto informativo aprovado).

O STRIDE-4 incluiu 98 doentes aleatorizados para 50 mg e 100 mg de sitaxentano sódico e placebo, uma vez por dia, durante 18 semanas. Os parâmetros de avaliação da eficácia incluíram capacidade de exercício submáximo, classe funcional da OMS e Tempo para Agravamento da Situação Clínica para todos os estudos e hemodinâmica para o estudo STRIDE-1.

Os doentes tinham HAP moderada a grave (classe funcional II-IV da NYHA/OMS) resultante de HAP idiopática (HAPI, também conhecido por hipertensão pulmonar primária), doença do tecido conjuntivo (DTC) ou doença cardíaca congénita (DCC).

Nestes estudos, o medicamento do estudo foi adicionado à terapia em curso dos doentes, que poderia ter incluído uma combinação de digoxina, anticoagulantes, diuréticos, oxigénio e vasodilatadores (p. ex. bloqueadores de canais de cálcio, inibidores da ECA). Os doentes com doença hepática pré-existente e os doentes que utilizavam tratamentos não convencionais para a HAP (p. ex. iloprost) foram excluídos.

Capacidade de exercício submáxima: Esta foi avaliada através da medição da distância percorrida em 6 minutos (teste da caminhada de 6 minutos) às 12 semanas no STRIDE-1 e às 18 semanas no STRIDE-2 e STRIDE-4. Em ambos os ensaios, STRIDE-1 e STRIDE-2, o tratamento com Thelin resultou num aumento significativo da capacidade de exercício. Os aumentos corrigidos pelo placebo na distância percorrida na cohort total em comparação com a situação de referência foram de 35 metros ($p=0,006$; ANCOVA) e de 31 metros ($p<0,05$; ANCOVA), respectivamente. No ensaio STRIDE-4 observou-se na cohort total uma melhoria média corrigida para o placebo estatisticamente não-significativa ($p=0,2078$). Nos doentes com HAP associada a DTC, nos ensaios STRIDE-1 e STRIDE-2, foi observada uma diferença estatisticamente significativa por oposição ao placebo (37,73 metros, $p<0,05$).

Parâmetros hemodinâmicos: Os parâmetros foram avaliados no STRIDE-1 para os doentes na classe funcional II e III. Em comparação com o tratamento com placebo, o Thelin resultou numa melhoria estatisticamente significativa na resistência vascular pulmonar (RVP) e índice cardíaco (IC) após 12 semanas de tratamento (ver abaixo)

Comparação do Efeito do Tratamento na variação da RVP e IC desde a Linha de Base, à Semana 12, por Classe Funcional – STRIDE 1: Sitaxentano 100 mg Versus Placebo

Classe Funcional	Diferença Mediana a partir do Placebo (IC 95%)	Valor de <i>p</i>
PVR (dines*s/cm⁵)		
II	-124 (-222,7; -17,8)	0,032
III	-241,2 (-364,6; -136,4)	< 0,001
CI (L/min/m²)		
II	0,5 (0,2; 0,8)	0,003
III	0,3 (0,1; 0,5)	0,015

A resistência vascular sistémica (-276 dines*s/cm⁵ (16%)) melhorou após 12 semanas de tratamento. A redução média de 3 mmHg (6%) na pressão arterial pulmonar média não foi estatisticamente significativa.

O efeito do Thelin no resultado da doença é desconhecido.

Classe Funcional: Observou-se uma redução dos sintomas da HAP no tratamento com sitaxentano sódico 100 mg. Observou-se melhoria na classe funcional em todos os estudos (STRIDE-1, STRIDE-2 e STRIDE-4).

Sobrevida a longo prazo: Não há estudos aleatorizados para demonstrar efeitos benéficos na sobrevivência do tratamento com sitaxentano sódico. Porém, os doentes que terminaram o STRIDE-2 eram elegíveis para se inscreverem em estudos de rótulo aberto (STRIDE-2X e STRIDE-3.). Um total de 145 doentes foram tratados com 100 mg de sitaxentano sódico e a sobrevida a longo prazo foi avaliada por um mínimo de 3 anos. Nesta população total, as estimativas Kaplan-Meier em relação à sobrevivência no ano 1, 2 e 3 eram de 96%, 85% e 78%, respectivamente. Estas estimativas de sobrevivência foram semelhantes no subgrupo de doentes com HAP associada a DTC para o grupo tratado com Thelin (98%, 78% e 67%, respectivamente). As estimativas poderão ter sido influenciadas pelo começo de novas ou outras terapias para a HAP, que ocorreram em 24% dos doentes, num ano.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

O sitaxentano sódico é rapidamente absorvido após a administração oral. Nos doentes com HAP, as máximas concentrações plasmáticas são normalmente alcançadas num período de 1-4 horas. A biodisponibilidade absoluta do Thelin situa-se entre 70 e 100%. Quando administrado com uma refeição de alto teor de gordura, a taxa de absorção (C_{max}) do Thelin diminuiu em 43% e o T_{max} foi atrasado (aumento de 2 vezes) em comparação com situações de jejum, mas a extensão da absorção foi a mesma.

Distribuição

O sitaxentano sódico é mais de 99% ligado a proteínas plasmáticas, predominantemente a albumina. O grau de ligação é independente da concentração no intervalo clinicamente relevante. O sitaxentano sódico não penetra nos eritrócitos e não parece atravessar a barreira hematoencefálica.

Metabolismo e eliminação

Após a administração oral em voluntários saudáveis, o sitaxentano sódico é altamente metabolizado. Os produtos metabólicos mais comuns são pelo menos 10 vezes menos potentes como antagonistas da ET_A do que o sitaxentano sódico num teste de actividade *in vitro* padrão. *In vitro*, o sitaxentano sódico é metabolizado pela CYP2C9 e pela CYP3A4/5.

Os estudos *in vitro* que utilizam microsomas do fígado humano ou hepatócitos primários mostram que o sitaxentano sódico inibe a CYP2C9 e, em menor grau, a CYP 2C8, a CYP2C19 e a CYP3A4/5.

Aproximadamente 50-60% de uma dose oral é excretada pela urina, sendo o restante eliminado nas fezes. Menos de 1% da dose é excretada como ingrediente activo inalterado. A semivida de eliminação terminal ($t_{1/2}$) corresponde a 10 horas. O estado estável nos voluntários é alcançado após cerca de 6 dias.

Não foi observada qualquer acumulação inesperada no plasma após uma dosagem múltipla com a dose recomendada de 100 mg uma vez ao dia. Porém, com doses de 300 mg ou mais, a farmacocinética não linear resulta em concentrações plasmáticas de sitaxentano sódico desproporcionalmente mais altas.

Populações especiais

Com base nos resultados da análise farmacocinética da população e nos dados farmacocinéticos agrupados de vários estudos, concluiu-se que o sexo, a raça e a idade não afectam de forma clinicamente significativa a farmacocinética do sitaxentano sódico.

Compromisso da função hepática

A influência do compromisso hepático na farmacocinética do sitaxentano sódico ainda não foi avaliada. Consulte a secção 4.3.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Em estudos sobre toxicidade de dose repetida, observaram-se alterações hepáticas relacionadas com a dose (peso, hipertrofia centrolobular, ocasionalmente necrose), indução de enzimas hepáticas metabolizadoras de fármacos e parâmetros dos eritrões ligeiramente reduzidos nos ratos, ratazanas e cães. Com doses elevadas, verificaram-se igualmente aumentos relacionados com a dose no tempo de protrombina (PT) e no tempo de tromboplastina parcial activada (TTPA), sobretudo nas ratazanas, e coagulopatia (hemorragias) nas ratazanas e cães, mas não nos ratos. O significado destas conclusões para os seres humanos é desconhecido.

Observou-se atrofia tubular testicular nas ratazanas, mas não nos ratos ou cães. No estudo de 26 semanas, constatou-se a presença de atrofia tubular seminífera difusa moderada a acentuada com uma incidência muito baixa, enquanto que no estudo de 99 semanas, houve um ligeiro aumento da incidência, relacionada com a dose, de atrofia focal mínima para ligeira, com doses que proporcionavam 29 a 94 vezes a exposição humana.

A toxicidade da reprodução foi avaliada apenas nas ratazanas. O Thelin não afectou a fertilidade nos machos e nas fêmeas.

O Thelin revelou-se teratogénico com a dose testada mais baixa, correspondendo, nas ratazanas, a exposições superiores a 30 vezes a exposição humana. Ocorreram malformações dependentes da dose na cabeça, boca, focinho e vasos sanguíneos grandes. Não foi estabelecido um nível sem efeitos adversos observados (NSEAO). A administração de Thelin a ratazanas fêmeas, desde a fase final da gravidez e durante o aleitamento, reduziu a sobrevivência das crias e causou aplasia tubular testicular e abertura vaginal retardada ao nível de exposição mais baixo testado (17 – 45 vezes a exposição humana). Com doses maternas mais elevadas, surgiram fígados grandes/com formas anormais, um atraso no desenvolvimento da função auditiva, um atraso na separação prepucial e uma redução no número de implantes embrionários.

Os testes *in vitro* e *in vivo* sobre toxicologia genética não forneceram qualquer prova de um potencial genotóxico clinicamente relevante.

O Thelin não se revelou carcinogénico quando administrado a ratazanas durante 97-99 semanas ou quando administrado a ratos transgénicos p53^(+/+) durante 6 meses.

6 INFORMAÇÕES FARMACÉUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido:

Celulose microcristalina (E460)
Lactose mono-hidratada
Hipromelose (E464)
Carboximetilamido sódico
Estearato de magnésio (E470b)
Fosfato de sódio dibásico, anidro (E339)
Ascorbilo, palmitato (E304)
Edetato dissódico
Fosfato de sódio monobásico (E339)

Revestimento:

Ácido esteárico (E570b)
Hipromelose (E464)
Celulose microcristalina (E460)
Dióxido de titânio (E171)
Óxido de ferro amarelo (E172)

Óxido de ferro vermelho (E172)
Talco (E553b)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

24 meses

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar a temperatura inferior a 25°C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters de PVC/ACLAR/alumínio com suporte de papel contendo 14 comprimidos.
As embalagens contêm 14, 28, 56 ou 84 comprimidos.
Frascos de polietileno de alta densidade (PEAD) contendo 28 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Pfizer Limited
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Reino Unido

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

10 Agosto de 2006

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos : <http://www.ema.europa.eu/> Também existem links para outros *sites* sobre doenças raras e tratamentos.

ANEXO II

- A. TITULAR DE AUTORIZAÇÃO DE FABRICO
RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO
MERCADO**

Medicamento já não autorizado

A. TITULARES DA AUTORIZAÇÃO DE FABRICO RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço dos fabricantes responsáveis pela libertação do lote

Pfizer Service Company
Hoge Wei 10
B-1930
Zaventem
Bélgica

O folheto informativo que acompanha o medicamento deve mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO IMPOSTAS AO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (Ver Anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2)

• CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

O TAIM (titular da autorização de introdução no mercado do medicamento) irá implementar um programa de vigilância para recolha de informação sobre a demografia dos doentes a quem foi prescrito o Thelin, quaisquer reacções adversas e motivos para a interrupção do tratamento com Thelin. Os detalhes do referido programa de vigilância serão acordados com as autoridades nacionais competentes de cada estado-membro e implementadas antes da introdução do medicamento no mercado.

O TAIM deve chegar a acordo relativamente aos detalhes de um sistema de distribuição controlado e deve implementar tal programa a nível nacional de modo a garantir que, antes da sua prescrição, todos os médicos que tencionem prescrever o Thelin disponham de um conjunto de informações clínicas com o seguinte teor:

- Informações sobre o medicamento
- Informações clínicas sobre o Thelin
- Cartão de informações do doente
- Anexo do cartão de informações do doente

As informações clínicas sobre o Thelin devem conter os seguintes elementos essenciais:

- Que o Thelin é teratogénico
 - Uso de método contraceptivo eficaz em mulheres em idade reprodutiva
 - Possível interacção com contraceptivos orais e risco acrescido de tromboembolismo
 - Necessidade de informar as doentes do sexo feminino acerca da teratogenicidade, contraceção e, se necessário, realização de testes de detecção da gravidez e como proceder no caso de ficarem grávidas
 - O encaminhamento de doentes que engravidem para um médico especialista ou com experiência em teratologia e o seu diagnóstico para avaliação e aconselhamento
- Que o Thelin é hepatotóxico
 - Necessidade de realização de testes da função hepática antes e durante o tratamento

- Contra-indicação em doentes com compromisso hepático pré-existente (Child-Pugh Class A-C)
- Contra-indicação em doentes com bilirrubina directa elevada $> 2 \times \text{ULN}$ antes do início do tratamento.
- Necessidade de um controlo rigoroso caso as enzimas hepáticas atinjam valores $> 3 \times$ o limite superior normal (ULN):
 - > 3 e $\leq 5 \times \text{ULN}$: confirmar através de outra análise hepática: se confirmado, a decisão de continuar ou interromper a administração de Thelin deve ser avaliada caso a caso. Continuar a monitorizar as aminotransferases, pelo menos, a cada duas semanas. Se os valores de aminotransferases voltarem aos níveis pré-tratamento, considere retomar a terapêutica inicial.
 - > 5 e $\leq 8 \times \text{ULN}$: confirmar através de outra análise hepática; se confirmado, parar o tratamento e monitorizar os valores de aminotransferases pelo menos de duas em duas semanas até os valores normalizarem. Se os valores de aminotransferases voltarem aos níveis pré-tratamento, pode ser considerada a reintrodução do Thelin.
 - $> 8 \times \text{ULN}$: o tratamento deve ser interrompido e a reintrodução do Thelin não deve ser considerada.
- Que o tratamento com Thelin causa frequentemente uma redução da hemoglobina e dos parâmetros relacionados com glóbulos vermelhos
 - Necessidade de hemograma antes da utilização e controlo a intervalos clinicamente adequados
- Efeito do Thelin no sangramento
 - Interação com varfarina e antagonistas da vitamina K conduzindo a um aumento do INR
 - Necessidade de reduzir a dose estabelecida de antagonista da vitamina K depois de se iniciar a terapia com sitaxentano
 - Começar o tratamento com antagonistas da vitamina K com uma dose reduzida caso já esteja a ser administrado sitaxentano sódico
 - Necessidade de controlo regular do INR
 - Ter em atenção o potencial de hemorragia e investigar conforme adequado
 - Maior risco de epistaxe e hemorragia das gengivas
- Que existe uma interacção com a ciclosporina A que pode conduzir a uma mais elevada concentração de Thelin no sangue e, por conseguinte, a um risco acrescido de reacções adversas.
- Que a base de dados de segurança do Thelin é limitada e que os clínicos são incentivados a inserir os doentes num programa de vigilância para aumentar os conhecimentos acerca da incidência de importantes reacções adversas a medicamentos (RAMs). O programa de vigilância deve alertar os médicos para notificarem RAMs graves e certas RAMs seleccionadas, conforme indicado abaixo, bem como outras RAMs não graves, trimestralmente.

As informações recolhidas devem incluir:

- Detalhes anónimos dos doentes – idade, sexo e etiologia das PAH (HAP)
- Medicações concomitantes
- Motivo para interrupção
- RAMs
- Todas as RAMs graves
- Aumento das enzimas hepáticas para $> 3 \times \text{ULN}$
- Bilirrubina directa elevada $> 2 \times \text{ULN}$
- Anemia
- Hemorragia
- Gravidez e resultado
- Edema pulmonar (associado com doença veno-oclusiva)

- Suspeita de interacções
- RAMs inesperadas de acordo com o RCM (Resumo das Características do Medicamento)

O cartão de informações do doente deve incluir as seguintes informações

- Que o Thelin é teratogénico
- A necessidade de garantir que as mulheres em idade reprodutiva usam meios contraceptivos eficazes e que as doentes devem informar os médicos relativamente a qualquer possibilidade de gravidez antes de fazerem nova prescrição
- Necessidade de os doentes do sexo feminino contactarem imediatamente o respectivo médico caso suspeitem estar grávidas.
- Que o Thelin é hepatotóxico e que terão de realizar testes sanguíneos regulares
- A necessidade de notificarem ao médico quaisquer efeitos adversos
- A necessidade de informarem o médico relativamente ao facto de estarem a ser tratadas com Thelin

O anexo do cartão de informações do doente deve incluir as seguintes informações

- Que o Thelin é teratogénico e que as mulheres em idade reprodutiva devem usar uma contracepção eficaz

OUTRAS CONDIÇÕES

Sistema de Farmacovigilância

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deve assegurar que o sistema de farmacovigilância, tal como descrito na versão 2.0 apresentado no Módulo 1.8.1 do pedido da Autorização de Introdução no Mercado, está implementado e em funcionamento antes e enquanto o produto estiver no mercado. .

Plano de Gestão do Risco

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado compromete-se a efectuar os estudos e as actividades de farmacovigilância adicionais detalhadas no plano de Farmacovigilância, tal como acordado na versão 5 do Plano de Gestão de Risco (PGR) apresentado no Módulo 1.8.2. do pedido da Autorização de Introdução no Mercado, assim como todas as actualizações subsequentes do PGR acordadas pelo CHMP.

De acordo com a Norma Orientadora do CHMP, sobre Sistemas de Gestão do Risco para medicamentos de uso humano, qualquer actualização do PGR deve ser submetida ao mesmo tempo que o Relatório Periódico de Segurança (RPS) seguinte.

Além disso, deve ser submetido um PGR actualizado

- Quando for recebida nova informação que possa ter impacto nas actuais Especificações de Segurança, no Plano de Farmacovigilância ou nas actividades de minimização do risco
- No período de 60 dias após ter sido atingido um objectivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco)
- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

Medicamento já não autorizado

A. ROTULAGEM

Medicamento já não autorizado

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

EMBALAGEM BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Thelin 100 mg comprimidos revestidos por película
Sitaxentano sódico

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Cada comprimido contém 100 mg de sitaxentano sódico

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose mono-hidratada

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

14 comprimidos revestidos em blisters
28 comprimidos revestidos em blisters
56 comprimidos revestidos em blisters
84 comprimidos revestidos em blisters

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRA(S) ADVERTÊNCIA(S) ESPECIAL(AIS), SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.: {MM/AAAA}

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar a temperatura inferior a 25°C.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Pfizer Limited
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/06/353/001 (14 comprimidos revestidos em blisters)
EU/1/06/353/002 (28 comprimidos revestidos em blisters)
EU/1/06/353/003 (56 comprimidos revestidos em blisters)
EU/1/06/353/004 (84 comprimidos revestidos em blisters)

13. NÚMERO DO LOTE

Lote: {número}

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

sitaxentano

A ser escrito em braille na altura do fabrico.

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

Blisters de PVC/ACLAR/alumínio com suporte de papel

1. NOME DO MEDICAMENTO

Thelin 100 mg comprimidos revestidos por película
Sitaxentano sódico

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Pfizer Limited

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.: {MM/AAAA}

4. NÚMERO DO LOTE

Lote: {número}

5. OUTRAS

Medicamento já não autorizado

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

Rótulo do Frasco (Fix-a-Form)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Thelin 100 mg comprimidos revestidos por película
Sitaxentano sódico

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Cada comprimido contém 100 mg de sitaxentano sódico

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose mono-hidratada

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

28 comprimidos revestidos

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRA(S) ADVERTÊNCIA(S) ESPECIAL(AIS), SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.:

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar a temperatura inferior a 25°C.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE FOR CASO DISSO

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Pfizer Limited
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/06/353/005

13. NÚMERO DO LOTE

Lote:

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

sitaxentano

A ser escrito em braille na altura do fabrico.

B. FOLHETO INFORMATIVO

Medicamento já não autorizado

FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

Thelin 100 mg comprimidos revestidos por película sitaxentano sódico

Leia atentamente este folheto antes de tomar este medicamento.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado para si. Não deve dá-lo a outros; o medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sintomas.
- Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

Neste folheto:

1. O que é o Thelin e para que é utilizado
2. Antes de tomar o Thelin
3. Como tomar o Thelin
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar o Thelin
6. Outras informações

1. O QUE É O THELIN E PARA QUE É UTILIZADO

O Thelin é utilizado para ajudar a baixar a tensão arterial nos vasos sanguíneos quando a pressão é elevada na hipertensão arterial pulmonar (HAP). A HAP é o termo utilizado quando o coração tem de fazer um esforço para bombear sangue para os pulmões. O Thelin baixa a tensão arterial ao alargar estes vasos, de forma a que o seu coração possa bombear sangue com mais eficácia. Deste modo, será mais fácil para si fazer mais actividades.

2. ANTES DE TOMAR O THELIN

Não tome o Thelin:

- se **tem alergia** (hipersensibilidade) ao sitaxentano sódico ou a qualquer outro componente destes comprimidos;
- se tiver ou teve um **problema hepático grave**;
- se tiver **níveis elevados de algumas enzimas hepáticas** (detectado através de análises ao sangue);
- se estiver a tomar **Ciclosporina A** (utilizada para tratar a psoríase e a artrite reumatóide e para prevenir a rejeição de transplantes de fígado ou rim);
- se estiver a **amamentar** (leia a secção ‘Gravidez e aleitamento’ abaixo);
- se for uma **criança ou adolescente** com menos de 18 anos.

Tome especial cuidado com o Thelin:

- se for possível que venha a **engravidar** ou se estiver grávida (leia a secção “Gravidez e aleitamento” abaixo);
- se **desenvolver problemas hepáticos** ou sintomas possivelmente relacionados com o fígado (consulte ‘Testes para detectar problemas hepáticos’, abaixo);
- se estiver a **tomar ou começar a tomar anticoagulantes** (p. ex. varfarina, acenocumarol, fenprocumon ou fluindiona) para evitar coágulos de sangue. O seu médico poderá ter de ajustar a dose destes medicamentos.
- se estiver a **tomar uma estatina** (p. ex. pravastatina ou simvastatina);
- se estiver a tomar uma **dose elevada de nifedipina**.

Antes do tratamento com o Thelin, informe o seu médico se alguma destas situações se aplicar ao seu caso.

Antes de começar a tomar Thelin, e a intervalos durante o tratamento, terá de fazer as duas seguintes análises ao sangue:

Testes para detectar problemas hepáticos

O Thelin poderá afectar o seu fígado. Antes e durante o tratamento com sitaxentano sódico, o seu médico submetê-lo-á a análises ao sangue para verificar se o seu fígado está a funcionar normalmente. É importante realizar estas análises todos os meses durante o tratamento, mesmo que não tenha quaisquer sintomas.

Se notar qualquer destes sinais:

- enjoos (náuseas)
- vómitos
- perda de apetite
- febre
- fadiga anormal
- dor no estômago (dor abdominal)
- cor amarelada na pele e nos olhos (icterícia)

Fale imediatamente com o seu médico. Estes poderão ser sinais de que o seu fígado não está a funcionar normalmente.

Testes para detectar anemia

Esta análise será feita antes do início do tratamento e um mês e três meses depois de ter começado a tomar os comprimidos de Thelin. A seguir, continuará a fazer a análise a cada três meses para verificar se tem anemia (uma quantidade reduzida de glóbulos vermelhos).

Para sua própria segurança, é muito importante fazer análises regulares ao sangue.

Ao tomar o Thelin com outros medicamentos

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica, produtos de ervanárias e vitaminas.

Estes medicamentos podem interferir com o efeito do Thelin.

Não tome Thelin se estiver a tomar Ciclosporina A.

O Thelin deve ser utilizado com precaução se estiver a tomar ou começar a tomar antagonistas da Vitamina K (p. ex. varfarina, acenocumarol, fenprocumon ou fluidiona).

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não conduza nem utilize quaisquer ferramentas ou máquinas se sentir tonturas.

Gravidez e aleitamento

Se houver hipótese de engravidar, tem de utilizar um método de contracepção eficaz enquanto estiver a tomar o Thelin. O seu médico informá-la-á sobre um método de contracepção adequado. O médico pode recomendar que faça testes de detecção da gravidez mensalmente enquanto estiver a tomar o Thelin.

Se a menstruação não vier ou se julgar que poderá estar grávida, contacte o seu médico imediatamente. O médico poderá querer que pare de tomar Thelin. **Informe imediatamente o seu médico se estiver grávida ou se pretender engravidar num futuro próximo.**

Não amamente se estiver a tomar este medicamento, pois não se sabe se o medicamento passa para o leite materno.

Informações importantes sobre alguns componentes do Thelin

Os comprimidos de Thelin contêm lactose mono-hidratada. Se for intolerante a determinados açúcares, contacte o seu médico antes de tomar os comprimidos de Thelin.

3. COMO TOMAR O THELIN

A dose habitual é um comprimido de 100 mg uma vez por dia.

Tomar o Thelin sempre de acordo com as indicações do médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

- **Tente tomar o comprimido sempre à mesma hora do dia** para o ajudar a lembrar-se. Engula o comprimido inteiro com água. Não importa se toma com ou sem alimentos.

Não tome mais de um comprimido por dia. Poderá ter de tomar o Thelin durante um mês ou dois até começar a sentir algum efeito.

Se tomar mais Thelin do que deveria

Se se aperceber de que tomou mais comprimidos de Thelin do que aqueles que o seu médico lhe recomendou (ou se alguém tomou alguns dos seus comprimidos de Thelin), contacte o seu médico imediatamente. Se não conseguir falar com o seu médico, dirija-se ao hospital mais próximo e leve a embalagem consigo.

Caso se tenha esquecido de tomar o Thelin

Se se esquecer de tomar uma dose, tome a dose esquecida assim que se lembrar, mas **não tome dois comprimidos no mesmo dia.**

Se parar de tomar o Thelin

Fale com o seu médico antes de parar o tratamento.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS

Como todos os medicamentos, o Thelin pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas.

Efeitos secundários muito frequentes (é provável que afectem mais de 1 em cada 10 doentes):

- dor de cabeça

Efeitos secundários frequentes (é provável que afectem mais de 1 em cada 100 doentes):

- inchaço nos braços e pernas
- incapacidade de dormir
- nariz entupido e hemorragias nasais (libertação de sangue pelo nariz)
- sangramento das gengivas
- enjoos e/ou vômitos, dificuldade de evacuar (eliminar as fezes), dor abdominal, indigestão e diarreia
- rubor (vermelhidão)
- câibras nos músculos
- tonturas
- fadiga
- o seu sangue poderá demorar mais tempo a coagular.
- Amarelecimento da pele ou olhos (icterícia) e náuseas e/ou vômitos persistentes podem ser indicativos de alterações no fígado.

Efeitos secundários raros (é provável que afectem menos de 1 em cada 1000 doentes):

- Lesões hepáticas
- Erupção cutânea
- Anemia

Para obter mais informações sobre problemas hepáticos, consulte ‘Testes para detectar problemas hepáticos’ na secção 2.

Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

5. COMO CONSERVAR O THELIN

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

Não utilize o Thelin após o prazo de validade impresso na embalagem blister, frasco ou embalagem exterior, a seguir a VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não conservar acima de 25°C.

Os medicamentos não devem ser eliminados na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como eliminar os medicamentos de que já não necessita. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente.

6. OUTRAS INFORMAÇÕES

Qual a composição do Thelin

- A **substância activa** é o sitaxentano sódico.
- Os outros componentes são:
- O **núcleo do comprimido** contém celulose microcristalina (E460), lactose mono-hidratada, hipromelose (E464), carboximetilamido sódico, estearato de magnésio (E470b), Fosfato de sódio dibásico anidro (E339), ascorbil palmitato (E304), edetato dissódico e fosfato de sódio monobásico (E339).
 - O **revestimento de película** contém ácido esteárico (E570b), hipromelose (E464), celulose microcristalina (E460), dióxido de titânio (E171), óxido de ferro amarelo (E172), óxido de ferro vermelho (E172) e talco (E553b).

Qual o aspecto dos comprimidos de Thelin e conteúdo da embalagem

Os comprimidos revestidos de Thelin 100 mg são comprimidos amarelo-alaranjados, em forma de cápsulas, marcados com ‘T-100’ num dos lados.

O Thelin é fornecido em embalagens blister de 14, 28, 56 e 84 comprimidos e em frascos de 28 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

Pfizer Limited
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Reino Unido

Fabricante:

Pfizer Service Company

Hoge Wei 10
B-1930
Zaventem
Bélgica

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado.

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

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

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

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

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

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

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

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

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

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

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

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

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

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

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

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

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

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

Ireland
Pfizer Healthcare Ireland

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

Slovenija
Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmaceutvske dejavnosti, Ljubljana
Tel: + 386 1 52 11 400

Ísland
Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

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

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

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

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

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

Este folheto foi aprovado pela última vez em

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia do Medicamento: <http://www.ema.europa.eu/>. Também existem links para outros *sites* sobre doenças raras e tratamentos.

Medicamento já não autorizado