

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

1. NÁZOV LIEKU

Thelin 100 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 100 mg sitaxentanu sodného.

Pomocné látky:

Obsahuje taktiež 166,3 mg laktózy monohydrátu.

Úplný zoznam pomocných látok pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta

Žlto-oranžové filmom obalené tablety v tvare kapsuly, na jednej strane s vytlačeným označením T-100.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba pacientov s pľúcnou artériovou hypertenziou (PAH) klasifikovanou ako funkčná trieda III podľa WHO za účelom zlepšenia cvičnej kapacity. Účinnosť bola preukázaná pri primárnej pľúcnej hypertenzii a pri pľúcnej hypertenzii sporej s ochorením spojivového tkaniva.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu má začať a sledovať len lekár so skúsenosťami v oblasti liečby PAH.

Thelin sa užíva perorálne v jednej 100 mg dávke denne. Je možné ho užívať počas jedla alebo bez jedla a bez ohľadu na dennú dobu.

V prípade zhoršenia klinického stavu aj napriek liečbe Thelinom počas najmenej 12 týždňov je nutné zvážiť alternatívne postupy liečby. Mnoho pacientov, ktorí nevykazovali do 12. týždňa liečby Thelinom žiadnu odpoveď, však priaznivo zareagovalo do 24. týždňa, takže je možné zvážiť ďalších 12 týždňov liečby.

Vyššie dávky nevykazovali dodatočný prínos, ktorý by dostatočne kompenzoval zvýšené riziko nežiaducich reakcií, najmä poškodenia pečene (pozri časť 4.4).

Prerušenie liečby

S náhlym prerušením užívania sitaxentanu sodného je len málo skúseností. Neboli pozorované žiadne známky akútneho rebound fenoménu, t.j. zhoršenia do predchádzajúceho stavu ochorenia.

Dávkovanie pri poškodení pečene:

Štúdie u pacientov s preexistujúcim poškodením pečene neboli vykonané. Thelin je kontraindikovaný u pacientov so zvýšenými aminotransferázami pečene pred začatím liečby (> 3 x horná hranica normy (Upper Limit of Normal, ULN)) alebo so zvýšeným priamym bilirubínom na > 2 x ULN pred začatím liečby (pozri časť 4.3).

Dávkovanie pri poškodení obličiek:

U pacientov s poškodením obličiek nie je potrebné upravovať dávku.

Použitie u detí a dospievajúcich (< 18 rokov).

Thelin sa neodporúča používať u detí a adolescentov do 18 rokov kvôli chýbajúcim údajom o bezpečnosti a účinnosti.

Starší pacienti:

U pacientov starších ako 65 rokov nie je potrebné upravovať dávku.

Použitie u pacientov užívajúcich iné lieky:

V kontrolovaných klinických skúšaniach sa neskúmala účinnosť a bezpečnosť podávania Thelinu spoločne s inými liekmi na liečbu PAH (napr. epoprostenol, sildenafil, iloprost). Preto sa pri súbežnom podávaní s inými liekmi odporúča opatrnosť.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok.

Mierne až závažné poškodenie pečene (stupeň A-C podľa Childovho-Paghoého skóre).

Zvýšené aminotransferázy pred začatím liečby (aspartátaminotransferáza (AST) a/lebo alanínaminotransferáza (ALT) > 3 x ULN).

Zvýšený priamy bilirubín na > 2 x ULN pred začatím liečby.

Súbežné podávanie cyklosporínu A (pozri časť 4.5).

Laktácia (pozri časť 4.6).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Účinnosť Thelinu v monoterapii u pacientov s PAH funkčnej triedy IV podľa NYHA/WHO nebola stanovená. Ak sa klinický stav zhorší, je treba zvážiť prevedenie pacienta na liečbu, ktorá je odporúčaná pri závažnom stupni choroby (napr. epoprostenolom) (pozri časť 4.2).

Funkcia pečene:

S PAH sú spojené abnormality funkcie pečene. S abnormalitami funkcie pečene sú, ako trieda, dávaní do súvislosti antagonisty receptorov pre endotelín.

Zvýšenie hodnoty AST a/lebo ALT spojené s liečbou Thelinom sa vyskytuje na začiatku liečby alebo počas liečby, obvykle postupuje pomaly a je zvyčajne asymptomatické. Počas klinických skúšok, keď boli dodržiavané pokyny pre sledovanie a prerušenie podávania liečiva, boli tieto zmeny obvykle reverzibilné. Zvýšenie aminotransferáz pečene sa môže spontánne zvrátiť, napriek tomu, že liečba sitaxentanom sodným pokračuje.

Mechanizmus hepatálnej toxicity nie je úplne zdokumentovaný a môže sa líšiť medzi antagonistami endotelínového receptora. Primeraná pozornosť sa má venovať, ak sa začína liečba sitaxentanom u pacientov, u ktorých sa prerušila liečba iným antagonistom endotelínového receptora kvôli abnormálnym hodnotám pečeneých enzýmov (pozri časť 4.8.).

Pretože zvýšenie hodnoty AST a/lebo ALT súvisiace s liečbou je ukazovateľom možného závažného poškodenia pečene, musia byť pred začatím liečby a potom v mesačných intervaloch stanovené hodnoty aminotransferáz pečene. Ak sú pred začiatkom liečby hodnoty AST a/alebo ALT > 3 x ULN, alebo ak je priamy bilirubín > 2 x ULN, je užívanie sitaxentanu kontraindikované (pozri časť 4.3).

Odporúčania pre prípad zvýšenia hodnoty ALT/AST objavujúceho sa v súvislosti s liečbou:

Pre prípad, že sa namerané hodnoty ALT/AST zvýšia na nasledujúce úrovne, sú tu uvedené zmeny sledovania alebo liečby:

> 3 and $\leq 5 \times \text{ULN}$: potvrďte ďalším testom pečene; ak sa hodnota potvrdí, má sa urobiť rozhodnutie podľa individuálneho prípadu, či pokračovať v podávaní alebo ukončiť podávanie Thelinu. Pokračujte v sledovaní aminotransferáz najmenej každé dva týždne. Ak sa hodnoty aminotransferáz vrátia k hodnotám pred začiatkom liečby, zvážte pokračovanie v liečbe podľa iniciálnej schémy podľa podmienok uvedených nižšie.

> 5 a $\leq 8 \times \text{ULN}$: potvrďte ďalším pečevým testom; ak sa potvrdí, ukončíte liečbu a sledujte hodnoty aminotransferáz prinajmenšom každé 2 týždne, dokiaľ sa hodnoty nevrátia k normálu. Ak sa hodnoty aminotransferáz vrátia k hodnotám pred začiatkom liečby, zvážte opätovné začatie podávania Thelinu v súlade s nižšie popísanými stavmi.

> $8 \times \text{ULN}$: liečba sa musí ukončiť a o opätovnom podávaní Thelinu sa už nemá uvažovať.

Ak je zvýšenie hodnôt transferáz pečene sprevádzané klinickými symptómami poškodenia pečene (ako napr. nauzeou, vracaním, anorexiou, horúčkou, bolesťou brucha, žltáčkou alebo nezvyklou letargiou či únavou) alebo nárastom celkového bilirubínu na viac než dvojnásobok ULN, je nutné ukončiť liečbu a opätovné začatie liečby Thelinom nepripadá do úvahy.

Opätovné začatie liečby:

Opätovné začatie liečby Thelinom pripadá do úvahy len vtedy, ak prípadné prínosy liečby Thelinom vyvážia prípadné riziká a keď sú hodnoty aminotransferáz pečene na úrovni hodnôt pred začiatkom liečby. Odporúča sa poradiť s hepatológom. Opätovné začatie liečby musí byť vykonané podľa predpisov podrobne uvedených v časti 4.2. Hodnoty aminotransferáz je potom nutné skontrolovať do 3 dní po opätovnom začatí liečby, potom znovu za ďalšie 2 týždne a potom podľa odporúčaní uvedených vyššie.

Vopred existujúce poškodenie pečene

Štúdie u pacientov s preexistujúcim poškodením pečene neboli vykonané. Thelin je kontraindikovaný u pacientov so zvýšenými aminotransferázami pečene pred začatím liečby ($> 3 \times \text{ULN}$) alebo so zvýšeným priamym bilirubínom na $> 2 \times \text{ULN}$ pred začatím liečby, pozri časť 4.3.

Krvácanie

Pri používaní Thelinu existuje zvýšené riziko krvácania, hlavne vo forme epistaxy a gingiválneho krvácania.

Antagonisti vitamínu K

Thelin zvyšuje plazmatické hladiny antagonistov vitamínu K, ako je warfarin, acenokumarol a fenpropakumon (pozri časť 4.5).

Liečivá inhibujúce organické anión transportujúce polypeptidy (OATP)

Rozsah interakcie s účinnými inhibítormi OATP (napr. niektorými statínami, inhibítormi proteinázy, tuberkulostatikami) nie je známy. Pretože môže dôjsť k zvýšeniu plazmatickej hladiny sitaxentanu sodného, pacienti, ktorí potrebujú túto kombináciu, by mali byť prísne sledovaní z hľadiska nežiaducich účinkov súvisiacich so sitaxentanom sodným (pozri časť 4.5).

Perorálne kontraceptíva

Thelin zvyšuje expozíciu estrogénu, ak sa podáva súbežne s perorálnymi kontraceptívami (pozri časť 4.5). Preto je najmä u fajčiarok zvýšené riziko tromboembolizmu. Vzhľadom na vyššie riziko tromboembolizmu sa musí sa zväziť tradičné súbežné užívanie antagonistov vitamínu K.

Gravidita

Kvôli novej teratogenite sa Thelin nesmie začať podávať ženám v reprodukčnom veku, ak nepoužívajú spoľahlivú antikoncepciu. Ak je to potrebné, má sa urobiť test gravidity (pozri časť 4.6).

Pľúcna venookluzívna choroba

U pacientov trpiacich pľúcnou artériovou hypertenziou v spojení s pľúcnym venookluzívnym ochorením nie sú v súvislosti s liečbou Thelinom k dispozícii žiadne údaje. Avšak pri podaní vazodilatancií (najmä prostacyklínu) u takých pacientov boli hlásené prípady život ohrozujúceho pľúcneho edému. Preto ak sa pri podávaní Thelinu pacientom s pľúcnou hypertenziou vyskytnú znaky pľúcneho edému, je potrebné vziať do úvahy možnosť pridruženého venookluzívneho ochorenia.

Koncentrácia hemoglobínu

Liečba Thelinom bola spojená s poklesom koncentrácie hemoglobínu v závislosti od dávky (pozri časť 4.8). Tento pokles koncentrácie hemoglobínu bol zistený prevažne počas prvých niekoľkých týždňov liečby a hodnoty hemoglobínu sa stabilizovali do 4 týždňov liečby Thelinom. Odporúča sa, aby koncentrácie hemoglobínu boli kontrolované pred liečbou, po 1 a 3 mesiacoch a potom každé 3 nasledujúce mesiace. Ak nastane výrazný pokles koncentrácie hemoglobínu, je potrebné vykonať ďalšie testy a stanoviť tak príčinu a potrebu špecifickej liečby.

Pomocné látky

Tablety Thelinu obsahujú laktózu monohydrát. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, laponského deficitu laktázy alebo glukózo-galaktózovej malabsorpcie nesmú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Sitaxentan sodný sa metabolizuje v pečeni izoenzymami cytochrómu P450 CYP2C9 a CYP3A4/5. Sitaxentan sodný je inhibítorom CYP2C9 a v menšej miere aj CYP2C19, CYP3A4/5 a CYP 2C8. Plazmatické koncentrácie liečiv metabolizovaných hlavne CYP2C9, môžu byť počas súbežného podávania sitaxentanu sodného zvýšené. Pri súbežnom podávaní s liekmi metabolizovanými CYP2C19 alebo CYP3A4/5 sa neočakáva, že by viedlo ku klinicky významným interakciám medzi liekmi. Sitaxentan sodný neovplyvňuje p-glykoproteinový prenášač, ale sa predpokladá, že sitaxentan sodný je substrátom transportných proteínov OATP.

Vplyv iných liekov na Thelin.

Inhibítory organických anión transportujúcich polypeptidov (OATP): súbežné podávanie s cyklosporínom A, silným OATP inhibítorom, viedlo k 6-násobnému zvýšeniu C_{\min} a 67 % zvýšeniu AUC sitaxentanu, preto je použitie Thelinu u pacientov užívajúcich systémovo cyklosporín A kontraindikované (pozri časť 4.3). Klírens cyklosporínu A sa nezmenil.

Závažnosť interakcie s ostatnými OATP inhibítormi (niektorými inhibítormi reductázy HMG CoA, napr. atorvastatínom; inhibítormi proteáz, napr. ritonavírom; tuberkulostatikami, napr. rifamycínom) nie je známy, ale mohol by viesť k zvýšeným plazmatickým hladinám sitaxentanu. Klinický význam tohto javu nie je známy. Pacienti, ktorí potrebujú kombináciu liekov, musia byť starostlivo monitorovaní. Navyše štúdie klinických interakcií s nelfinavírom, stredne silným inhibítorom OATP, a pravastatínom, inhibítorom OATP s malou afinitou, nevedli ku klinicky významným zmenám plazmatických hladín sitaxentanu.

Flukonazol (inhibítor CYP2C19, CYP2C9 a CYP3A4/5): súbežné podávanie Thelinu a flukonazolu nemalo žiadny vplyv na klírens sitaxentanu sodného.

Ketokonazol (substrát a inhibítor CYP3A4/5): súbežné podávanie s Thelinom nevedlo ku klinicky významnej zmene klírensu či sitaxentanu sodného alebo ketokonazolu.

Nelfinavir (substrát pre CYP3A4/5, CYP2C19): súbežné podávanie s Thelinom nevedlo ku klinicky významnej zmene klírensu či sitaxentanu sodného alebo nelfinaviru. Klírens nelfinaviru nebol klinicky významne zmenený u jedného pacienta, ktorý bol klasifikovaný ako slabý metabolizér CYP2C19.

Účinky Thelinu na iné lieky

Warfarín (antagonista vitamínu K, substrát pre CYP2C9): súbežná liečba so sitaxentanom sodným viedla k 2,4-násobnému zvýšeniu expozície voči s-warfarínu. Osoby liečené warfarínom dosahujú terapeutickú antikoaguláciu (cieľovú hodnotu International Normalised Ratio [INR]) v prítomnosti sitaxentanu sodného pomocou nižšej dávky antikoagulancia. Podobné zvýšenie antikoagulačného účinku sa očakáva aj pri analógoch warfarínu, vrátane acenokumarolu, fenprokumonu a fluindionu. Pri začatí liečby antagonistom vitamínu K u pacienta, ktorý užíva sitaxentan sodný, sa odporúča začať s najnižšou možnou dávkou. U pacientov, ktorí už užívajú antagonistu vitamínu K, sa odporúča, aby dávka antagonistu vitamínu K bola pri začatí užívania sitaxentanu sodného znížená. Vo všetkých prípadoch je potrebné pravidelne sledovať INR. Zvyšovanie dávky antagonistu vitamínu K sa má vykonávať postupne malým zvyšovaním dávok, aby sa dosiahla zodpovedajúca cieľová hodnota INR. Ak sa INR správne nemonitoruje a zvýšená expozícia antagonistami vitamínu K zostáva nedetekovaná, môže dôjsť k závažným alebo život ohrozujúcim epizódam krvácania.

Perorálne kontraceptíva (substrát pre CYP3A4/5): súbežné podávanie Thelinu a lieku Ortho-Novum 1/35 (1 mg noretindronu/ 0,035 mg etinylestradiolu) viedlo k zvýšeniu expozície etinylestradiolom (substrát pre CYP3A4/5) a noretindronom (CYP3A4/5) o 59 %, resp. 47 %. Avšak sitaxentan sodný nemal vplyv na antiovulačný účinok perorálneho kontraceptíva, ako bolo posúdené podľa plazmatických koncentrácií folikulum stimulujúceho hormónu (FSH), luteinizujúceho hormónu (LH) a progesterónu (pozri časť 4.4).

Sildenafil (substrát pre CYP3A4): jednorazová dávka sildenafilu 100 mg podaná súbežne s Thelinom viedla k zvýšeniu C_{max} a AUC_{∞} sildenafilu o 18 %, resp. 28 %. U aktívneho metabolitu, n-desmethylsildenafilu, nedošlo k zmene C_{max} ani AUC. Tieto zmeny plazmatických koncentrácií sildenafilu neboli považované za klinicky významné. Interakcia so sildenafilom môže byť závažná, ak sa pokles tlaku dostane za hranicu bezpečnosti. Výsledky štúdie nasvedčujú tomu, že dávku sildenafilu nie je pri súbežnom podaní so sitaxentanom sodným nutné upraviť.

Nifedipín (substrát pre CYP3A4/5): pri súbežnom podávaní s Thelinom nedošlo ku klinicky významnej zmene klírensu nifedipínu. Tento test bol vykonaný len s nízkymi dávkami nifedipínu. Preto pri vyšších dávkach nifedipínu sa zvýšená expozícia nedá vylúčiť.

Omeprazol (substrát pre CYP2C19): pri súbežnom podávaní Thelinu spolu s omeprazolom došlo k zvýšeniu AUC_{0-24} omeprazolu o 30 %; C_{max} zostala nezmenená. Zmena AUC nebola posúdená ako klinicky významná.

Digoxín (substrát pre p-glykoproteín): súbežné podávanie Thelinu nevedlo k zmene farmakokinetiky digoxínu, čo ukazuje na to, že nemá vplyv na p-glykoproteínový prenášač.

So substrátom pre CYP 2C8 nebola vykonaná žiadna interakčná klinická štúdia. Preto nie je možné interakciu s takým liekom vylúčiť.

4.6 Gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o použití sitaxentanu sodného počas gravidity u ľudí. Sitaxentan sodný mal u potkanov teratogénne účinky (pozri časť 5.3). Prípadné účinky u ľudí nie sú známe. Thelin sa má užívať počas gravidity iba v nevyhnutných prípadoch, t. j. v prípade, že možnosti alternatívnej liečby nie sú k dispozícii.

Laktácia

Sitaxentan sodný bol zistený v plazme dojčených mláďat potkaních samičiek, ktoré boli liečené sitaxentanom, čo dokazuje prítomnosť sitaxentanu sodného v materskom mlieku. Nie je známe, či sitaxentan sodný je alebo nie je vylučovaný do ľudského mlieka. Ženy užívajúce Thelin nemajú dojčiť.

Ženy v reprodukčnom veku

Kvôli nožnej teratogenite sa liečba nesmie začínať u žien v reprodukčnom veku, ak nepoužívajú spoľahlivú antikoncepciu. Ak je to potrebné, má sa urobiť test gravidity.

4.7 Ovplynvenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Známym nežiaducim účinkom je závrat, ktorý môže mať vplyv na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Všeobecné stanovisko:

Bezpečnosť Thelinu sa hodnotila v klinických skúšaníach s viac ako 1200 pacientmi s PAH ako aj hodnotením **údajov o jeho bezpečnosti po uvedení na trh**. Najčastejšími nežiaducimi liekovými reakciami, ktoré pripadajú do úvahy prinajmenšom z hľadiska možného vzťahu k liečbe Thelinom, boli pri odporúčaných dávkach počas placebo kontrolovaných skúšaní u pľúcnej artériovej hypertenzie PAH bolesti hlavy u 15 % pacientov a periférne opuchy a upchatý nos, každé z nich u 9 % pacientov.

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti. Frekvencie sú hlásené ako *veľmi časté* ($\geq 1/10$), *časté* ($\geq 1/100$, $< 1/10$), *menej časté* ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), *zriedkavé* ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) a *veľmi zriedkavé* ($< 1/10\ 000$).

Nežiaduce reakcie

<i>Trieda orgánových systémov / Nežiaduca reakcia</i>	<i>Frekvencia</i>
<i>Poruchy krvi a lymfatického systému</i>	
pokles hemoglobínu (zriedkavo majúci za následok anémiu), pokles hematokritu	Menej časté
<i>Poruchy nervového systému</i>	
bolesť hlavy	Veľmi časté
insomnia, závrat	Časté
<i>Poruchy ciev</i>	
krvácanie z ďasien, sčervenanie	Časté
<i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</i>	
upchatý nos, krvácanie z nosa	Časté
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>	
nauzea, obštipácia, bolesť v hornej časti brucha, vracanie, dyspepsia a hnačka	Časté

<i>Poruchy pečene a žlčových ciest</i>	
zvýšenie pečeňových aminotransferáz, zvýšenie bilirubínu (súvisiace so zvýšením pečeňových aminotransferáz)	Časté
symptomatická hepatitída	Zriedkavé
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>	
vyrážka (rozličné typy a formy)	Zriedkavé
<i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</i>	
svalové kŕče	Časté
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>	
únava, opuch (najčastejšie periférny)	Časté
<i>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</i>	
zvýšenie INR (pri súbežnej liečbe antagonistami vitamínu K), predĺženie protrombínového času (PT) (pri súbežnej liečbe antagonistami vitamínu K)	Časté

Zvýšené aminotransferázy pečene (pozri časť 4.4)

Zvýšenie ALT a/lebo AST > 3 ULN je spojené so sitaxentanom sodným. V 2. a 3. fáze štúdií s perorálnou formou u pacientov s PAH bolo pozorované zvýšenie hodnôt ALT a/alebo AST u 5% pacientov, ktorým bolo podávané placebo (N = 155) a 7 % pacientov liečených 100 mg Thelinom (N = 887). Zvýšenia hodnôt ALT > 5 ULN boli 4 % (36/887) pre sitaxentan 100 mg QD a 0,6 % v skupine s placebom (1/155).

V skupine pacientov liečených sitaxentanom boli tiež zahrnutí pacienti (N = 53), ktorí ukončili liečbu iným antagonistom endotelínového receptora pre abnormálne hodnoty pečeňových funkcií. Táto špecifická skupina mala vyššie riziko (19%; N = 10/53) rozvoja zvýšenej ALT a/alebo AST > 3 ULN, čo poukazuje na fakt, že pri iniciovaní liečby sitaxentanom sa musí u tejto skupiny pacientov dbať na primeranú starostlivosť.

Znížená hladina hemoglobínu (pozri časť 4.4)

Celkový priemerný pokles koncentrácie hemoglobínu u pacientov liečených Thelinom bol 0,5 g/dl (zmena do ukončenia liečby). V placebom kontrolovaných štúdiách bol pozorovaný významný pokles koncentrácie hemoglobínu (> 15% pokles oproti východiskovej hodnote, pričom hodnota < spodná hranica normálu) u 7 % pacientov liečených Thelinom (N = 149) a 3% pacientov, ktorým bolo podávané placebo (N = 155). Pokles koncentrácie hemoglobínu o najmenej 1 g/dl bol pozorovaný u 60% pacientov liečených Thelinom v porovnaní s 32 % pacientov, ktorým bolo podávané placebo.

Skúsenosti po uvedení lieku na trh

Nežiaduce účinky hlásené počas obdobia od uvedenia lieku na trh do súčasnosti sú podobné tým, ktoré boli hlásené v klinických skúšaníach. Boli hlásené prípady súčasného zvýšenia transamináz (ALT a/alebo AST) > 8 x ULN a celkového bilirubínu > 2 x ULN po podaní sitaxentanu sodného. Toto môže viesť k zlyhaniu pečene, ktoré môže byť smrteľné, a upozorňuje na potrebu pravidelného sledovania hodnôt transamináz a bilirubínu.

4.9 Predávkovanie

Neexistuje žiadna konkrétna skúsenosť s liečbou predávkovania Thelinom. V prípade predávkovania je potrebné vykonať symptomatické a podporné opatrenia.

Počas klinických pokusov bol Thelin aplikovaný zdravým dobrovoľníkom v perorálnej dávke 1000 mg/deň počas 7 dní. Najčastejšími nežiaducimi účinkami pri tejto dávke boli bolesti hlavy, nauzea a vracanie.

V otvorenej štúdiu hypertenzie dostávalo 10 pacientov 480 mg dvakrát denne (približne 10-násobný nárast dennej dávky v porovnaní s max. DDD) počas dvoch týždňov. Najčastejšími nežiaducimi účinkami hlásenými u týchto pacientov boli bolesti hlavy (niektoré z nich silné), periférne opuchy a anémia, z ktorých žiadne neboli považované za závažné.

V otvorenej PAH štúdiu bol hlásený jeden smrteľný prípad pečenevého zlyhania po chronickom podávaní sitaxentanu v dávke 600 mg/deň podávanom 300 mg dvakrát denne.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Iné antihypertenzíva, ATC kód: C02KX9

Spôsob účinku

Endotelín-1 (ET-1) je účinný cievny parakrinný a autokrinný peptid v pľúcach a môže taktiež podporovať fibrózu, bunecnú proliferáciu, hypertrofiu srdca a jeho remodeláciu a má prozápalové účinky. U pacientov s pľúcnou artériovou hypertenziou (PAH), rovnako ako pri iných kardiovaskulárnych ochoreniach a chorobách spojivového tkaniva, vrátane sklerodermie, akútneho a chronického zlyhania srdca, ischemie myokardu, systémovej hypertenzie a aterosklerózy sú v plazme a pľúcnom tkanive zvýšené koncentrácie ET-1, čo nasvedčuje patogénnej role ET-1 pri týchto chorobách. Pri PAH a zlyhaní srdca je absencia antagonizmu na receptore pre endotelín zvýšené koncentrácie ET-1 silne koreluje so závažnosťou a prognózou týchto chorôb. Ďalej je PAH charakterizovaná zníženou aktivitou oxidu dusnatého.

Pôsobenie ET-1 je sprostredkované receptormi pre endotelín A (ETA), ktoré sú prítomné na bunkách hladkej svaloviny, a receptormi pre endotelín B (ETB), ktoré sú prítomné na endoteliálnych bunkách. Prevládajúcim výsledkom pôsobenia ET-1 viažuceho sa na ETA je vazokonstrikcia a remodelácia ciev, pričom väzba na ETB vedie ku klírensu ET-1 a vazodilatačným, resp. antiproliferatívnym účinkom, sčasti v dôsledku uvoľňovania oxidu dusnatého a prostacyklínu.

Thelin je účinný (K_i 0,43 nM) a vysoko selektívny antagonist ETA (približne 6500-násobne selektívnejší pre ETA v porovnaní s ETB).

Účinnosť

Na preukázanie účinnosti boli vykonané dva randomizované, dvojito zaslepené, multicentrické, placebo kontrolované štúdie. STRIDE-1, ktorá zahŕňala 178 pacientov, porovnávala počas 12 týždňov liečby 2 perorálne dávky Thelinu (100 mg jedenkrát denne a 300 mg jedenkrát denne) s placebo. Štúdia STRIDE-2, ktorá trvala 18 týždňov a bola vykonaná u 246 pacientov, zahŕňala 4 liečebné schémy: placebo jedenkrát denne, 50 mg Thelinu jedenkrát denne, 100 mg Thelinu jedenkrát denne a otvorenú štúdiu s bosentanom dvakrát denne (posudzovateľ účinnosti zaslepený, podávanie podľa schválenej písomnej informácie pre používateľa).

STRIDE-4 zahŕňala 98 pacientov, ktorí boli randomizovaní na liečbu sitaxentanom sodným 50 mg, 100 mg a placebo jedenkrát denne počas 18 týždňov. Klinické parametre účinnosti zahŕňali pre všetky štúdie submaximálnu cvičnú kapacitu, funkčnú triedu podľa WHO a čas do klinického zhoršenia a pre štúdiu STRIDE-1 hemodynamické parametre.

Pacienti trpeli miernou až závažnou (funkčná trieda II-IV podľa NYHA/WHO) PAH, ktorá sa vyvinula z idiopatickej pľúcnej artériovej hypertenzie (IPAH, známa taktiež ako primárna pľúcna hypertenzia), chorobou spojivového tkaniva (CTD), alebo vrodenu chorobou srdca (CHD).

V týchto štúdiách bol sledovaný liek pridaný k pacientovej súbežnej medikácii, ktorá mohla obsahovať kombináciu digoxínu, antikoagulancií, diuretík, kyslíka a vazodilatačných látok (napr. blokátory vápnikových kanálov, ACE inhibítory). Pacienti s vopred existujúcim ochorením pečene a pacienti podstupujúci nekonvenčnú liečbu PAH (napr. iloprostom) boli vylúčení.

Submaximálna cvičná kapacita pri záťaži: Táto bola stanovená meraním vzdialenosti prejdenej za 6 minút (6-minútový „walk test“) v 12. týždni štúdie STRIDE-1 a 18. týždni štúdie STRIDE-2 a STRIDE-4. V oboch štúdiách STRIDE-1 a STRIDE-2 mala liečba Thelinom za následok významné zvýšenie cvičnej kapacity. Nárast prejdenej vzdialenosti korigovanej na placebo u celej kohorty v porovnaní s východiskovou hodnotou bol 35 metrov ($p = 0,006$; ANCOVA), respektíve 31 metrov ($p < 0,05$; ANCOVA). V štúdiu STRIDE-4 sa u celej kohorty pozorovalo po korekcii na placebo štatisticky nesignifikantné priemerné zlepšenie o 24,3 metra ($p = 2,078$). Medzi pacientmi s PAH v spojení s CTD v STRIDE-1 a STRIDE-2 sa pozoroval štatisticky významný rozdiel oproti placebo (37,73 metrov, $p < 0,05$).

Hemodynamické parametre: Tieto boli hodnotené u pacientov v oboch funkčných triedach II a III. V porovnaní s podávaním placebo viedlo podávanie Thelinu po 12 týždňoch liečby k štatisticky významnému zlepšeniu pľúcnej cievnnej rezistencie (PVR) a kardiálneho indexu (CI) (pozri nižšie).

Porovnanie zmien v PVR a CI po 12 týždňoch liečby oproti východiskovým hodnotám podľa funkčnej triedy – STRIDE 1: sitaxentan 100 mg voči placebo

Funkčná trieda	Medián rozdielu voči placebo (95 % CI)	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)	0,03
III	0,3 (0,1, 0,5)	0,015

Systémová cievná rezistencia sa po 12 týždňoch liečby zlepšila ($-276 \text{ dyn} \cdot \text{s} / \text{cm}^5$ (16 %)). Zníženie stredného tlaku v pľúcnici o 3 mm Hg (6 %) nebolo štatisticky významné.

Účinok Thelinu na výsledný stav choroby nie je známy.

Funkčná trieda: Pri liečbe sitaxentanom sodným 100 mg sa pozorovala redukcia symptómov PAH. U všetkých štúdií (STRIDE-1, STRIDE-2 a STRIDE-4) sa pozorovalo zlepšenie vo funkčnej triede.

Dlhodobé prežívanie: Randomizované štúdie, ktoré by preukazovali priaznivý vplyv na prežitie, nie sú pre liečbu sitaxentanom sodným k dispozícii. Avšak pacienti, ktorí ukončili štúdiu STRIDE-2, boli vhodní na zaradenie do otvorených štúdií (STRIDE-2X a STRIDE-3). So sitaxentanom sodným v dávke 100 mg bolo liečených spolu 145 pacientov a ich dlhodobé prežívanie sa posudzovalo počas minimálne 3 rokov. V celej tejto populácii boli Kaplanove-Meierove odhady prežitia pre pacientov po 1, 2 a 3 rokoch 96 %, 85 % a 78 %. Tieto odhady prežitia boli v podskupine pacientov s PAH v spojení s CTD u skupiny liečenej Thelinom podobné (98 %, 78 % a 67 %). Odhady mohli byť ovplyvnené zavedením novej alebo doplnkovej liečby PAH, ku ktorej došlo u 24 % pacientov v priebehu prvého roku.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Sitaxentan sodný je po perorálnom podaní rýchle absorbovaný. U pacientov s PAH sú najvyššie plazmatické koncentrácie dosahované obvykle za 1-4 hodiny. Absolútna biologická dostupnosť Thelinu je v rozmedzí 70 až 100 %. Pri podávaní spolu s veľmi tučným jedlom sa rýchlosť absorpcie (C_{max}) Thelinu znížila o 43 % a T_{max} sa predĺžil (dvojnásobný vzostup) v porovnaní so stavom nalačno, ale rozsah absorpcie bol rovnaký.

Distribúcia

Sitaxentan sodný je z viac než 99 % viazaný na plazmatické proteíny, prevažne albumín. Stupeň naviazania je v klinicky zodpovedajúcom rozmedzí nezávislý na koncentrácii. Sitaxentan sodný nepreniká do erytrocytov a zrejme neprestupuje cez hematoencefalickú bariéru.

Metabolizmus a vylučovanie

Po perorálnom podaní zdravým dobrovoľníkom je sitaxentan sodný dobre metabolizovaný. Najbežnejšie produkty metabolizmu sú v štandardnom teste aktivity *in vitro* ako antagonisti ET_A najmenej 10-krát menej účinné než sitaxentan sodný. *In vitro* je sitaxentan sodný metabolizovaný prostredníctvom CYP2C9 a CYP3A4/5.

Štúdie *in vitro*, v ktorých boli použité ľudské pečevné mikrozómy alebo primárne hepatocyty, ukazujú, že sitaxentan sodný inhibuje CYP2C9 a v menšej miere CYP2C8, CYP2C19 a CYP3A4/5.

Približne 50 - 60 % perorálnej dávky sa vylučuje močom, zvyšok stolicou. Menej než 1 % dávky sa vylučuje v nezmenenej aktívnej podobe. Polčas celkového vylučovania ($t_{1/2}$) je 10 hodín. Rovnovážny stav u dobrovoľníkov sa dosahuje asi do 6 dní.

Pri opakovanom užívaní odporúčanej dávky 100 mg jedenkrát denne nebola pozorovaná neočakávaná akumulácia v plazme. V dávkach 300 mg alebo vyšších má však nelineárna farmakokinetika za následok neúmerne vyššie plazmatické koncentrácie sitaxentanu sodného.

Špeciálne populácie

Na základe výsledkov populačnej farmakokinetickej analýzy a zhromaždených farmakokinetických údajov z niekoľkých štúdií bolo zistené, že pohlavie, rasa a vek neovplyvňujú klinicky významne farmakokinetiku sitaxentanu sodného.

Poškodenie funkcie pečene

Vplyv poškodenia pečene na farmakokinetiku sitaxentanu sodného nebol vyhodnotený. Pozri časť 4.3.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Na myšiach, potkanoch a psoch boli v štúdiách toxicity s opakovanými dávkami v závislosti od dávky pozorované zmeny pečene (hmotnosť, centrilobulárna hypertrofia, miestami nekróza), indukcia enzýmov pečene metabolizujúcich lieky a mierne znížené parametre červeného obrazu krvného. Pri vysokých dávkach bolo (v závislosti od dávky) pozorované taktiež predĺženie protrombínového času (PT) a aktivovaného parciálneho tromboplastínového času (APTT), a to význačne u potkanov, a koagulopatia (krvácanie) u potkanov a psov, avšak nie u myší. Význam týchto nálezov pre ľudí nie je známy.

Testikulárna tubulárna atrofia bola pozorovaná u potkanov, ale nie u myší alebo psov. V 26-týždňovej štúdií bola prítomná stredná až značná difúzna seminiferózna tubulárna atrofia pri veľmi nízkej miere výskytu, zatiaľ čo v 99-týždňovej štúdií došlo k mierne zvýšenej miere výskytu minimálnej až miernej fokálnej atrofii vo vzťahu k dávke pri 29- až 94-krát väčšej expozícii u zvierat než u ľudí.

Reprodukčná toxicita bola hodnotená len u potkanov. Thelin neovplyvnil fertilitu u samcov ani u samíc. Thelin bol teratogénny pri najnižšej testovanej dávke u potkanov, čo je expozícia viac než

30-násobne väčšia než u ľudí. V závislosti od dávky dochádzalo k malformáciám hlavy, úst, tváre a veľkých krvných ciev. Hodnota NOAEL nebola stanovená.

Podávanie Thelinu potkaním samicám v neskorých štádiách gravidity a v období dojčenia znižovalo prežitie mláďat a bolo príčinou tubulárnej aplázie vajec a oneskoreného otvorenia pošvy pri najnižšej testovanej expozícii (17- až 45-násobok ľudskej expozície). Pri vyšších dávkach v materskom organizme dochádzalo k výskytu veľkej alebo abnormálne tvarovanej pečene, oneskorenému vývinu sluchovej funkcie, oneskorenej separácie predkožky a zníženiu počtu uchytených embryí.

Testy genetickej toxikológie *in vitro* a *in vivo* nepreukázali klinicky relevantný genotoxický potenciál.

Thelin nebol pri podávaní potkanom počas 97 - 99 týždňov alebo pri podávaní p53^(+/-) transgénym myšiam počas 6 mesiacov karcinogénny.

6 FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

mikrokryštalická celulóza (E460)
monohydrát laktózy
hypromelóza (E464)
sodná soľ karboxymethylškrobu
magnéziumstearát (E470b)
hydrogénfosforečnan disodný bezvodý (E339)
askorbylpalmitát (E304)
edetán disodný
dihydrogénfosforečnan sodný (E339)

Filmový obal:

kyselina stearová (E570b)
hypromelóza (E464)
mikrokryštalická celulóza (E460)
oxid titaničitý (E171)
bezvodý žltý oxid železitý (E172)
bezvodý červený oxid železitý (E172)
mastenec (E553b)

6.2 Inkompatibilita

Neaplikovateľné

6.3 Čas použiteľnosti

24 mesiacov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú sa pri teplote do 25° C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Hliníkové blistre s podkladom z PVC/ACLARu/papiera obsahujúce 14 tabliet.
Škatuľky obsahujú 14, 28, 56 alebo 84 tabliet.
Fľašky z polyetylénu s vysokou hustotou (HDPE) obsahujúce 28 tabliet.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Pfizer Limited
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Veľká Británia

8. REGISTRAČNÉ 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. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

10. august 2006

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry
<http://www.ema.europa.eu/>.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

PRÍLOHA II

- A. DRŽITEĽ POVOLENIA NA VÝROBU ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY REGISTRÁCIE**

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

A. DRŽITELIA POVOLENIA NA VÝROBU ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

Pfizer Service Company
Hoge Wei 10
B-1930
Zaventem
Belgicko

Tlačená písomná informácia pre používateľov lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY REGISTRÁCIE

- **PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA, KTORÉ SA VZŤAHUJÚ NA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

- **PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA S OHĽADOM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVANIE LIEKU**

Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh (Marketing Authorisation Holder, MAH) vytvorí kontrolný program za účelom získania informácií o demografii pacientov, ktorým bol predpísaný Thelin, prípadných nežiaducich účinkoch a dôvodoch prerušenia užívania Thelinu. Jednotlivé prvky tohto programu by sa mali odsúhlasiť v spolupráci s príslušnými štátnymi orgánmi jednotlivých členských štátov a mali by sa zaviesť ešte pred uvedením lieku do obehu.

Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh musí predložiť príslušným štátnym orgánom na schválenie jednotlivé aspekty systému kontrolovanej distribúcie a implementáciu programu tohto typu musí zrealizovať na celoštátnej úrovni, aby všetci lekári, ktorí budú Thelin predpisovať, mali vopred k dispozícii lekárske informačné balíček, ktorý bude obsahovať nasledovné prvky:

- Informácie o produkte
- Informácie o Theline určené pre lekára
- Informačná karta pre pacienta
- Informačná karta pre partnera pacienta

Medzi informáciami o Theline, ktoré sú určené pre lekára, sa majú nachádzať nasledovné dôležité body:

- Thelin je teratogénny
 - Ženy vo fertilnom veku majú používať účinnú formu antikoncepcie
 - Možná interakcia s perorálnymi kontraceptívami a zvýšené riziko tromboembolizmu
 - Potreba informovať pacientky o teratogénnosti, antikoncepcii, potrebe vykonania tehotenského testu, ak je to nutné, a čo robiť, ak pacientka otehotnie
 - Odporúčenie pacientiek, ktoré otehotnejú, k špecialistovi na teratológiu alebo lekárovi, ktorý má v tejto oblasti skúsenosti, diagnostika za účelom zhodnotenia stavu a poučenia
- Thelin je hepatotoxický
 - Potreba vykonania pečeňových testov pred začatím liečby a počas nej
 - Kontraindikácia u pacientov s preexistujúcim poškodením funkcie pečene (trieda A-C podľa Childa a Pughu)
 - Kontraindikácia u pacientov so zvýšenou hodnotou priameho bilirubínu na $> 2 \times \text{ULN}$ pred začatím liečby.

- Potreba starostlivého sledovania, ak sú hodnoty pečeňových enzýmov $> 3 \times$ horná hranica normálu (ULN):
 - $> 3 \text{ a } \leq 5 \times \text{ULN}$: potvrdíte ďalším pečeňovým testom; ak sa hodnota potvrdí, má sa urobiť rozhodnutie podľa individuálneho prípadu, či pokračovať v podávaní alebo ukončiť podávanie Thelinu. Pokračujte v sledovaní aminotransferáz najmenej každé dva týždne. Ak sa hodnoty aminotransferáz vrátia k hodnotám pred začiatkom liečby, zvážte pokračovanie v liečbe podľa iniciálnej schémy.
 - $> 5 \text{ a } \leq 8 \times \text{ULN}$: potvrdíte ďalším pečeňovým testom; ak sa potvrdí, ukončíte liečbu a sledujte hodnoty aminotransferáz najmenej každé 2 týždne, dokiaľ sa hodnoty nevrátia k normálu. Ak sa hodnoty aminotransferáz vrátia k hodnotám pred začiatkom liečby, môže sa zvážiť opätovné začatie podávania Thelinu.
 - $> 8 \times \text{ULN}$: liečba sa musí ukončiť a o opätovnom podávaní Thelinu sa už nemá uvažovať.
- Liečba Thelinom často vyvoláva pokles hladiny hemoglobínu a súvisiacich parametrov červených krviniek
 - Pred začiatkom liečby je potrebné úplné vyšetrenie krvného obrazu a jeho sledovanie v klinicky primeraných intervaloch
- Účinok Thelinu na krvácanie
 - Interakcia s warfarínom a antagonistami vitamínu K vedie k zvýšeniu INR
 - Potreba zníženia stanoveného dávkovania antagonistu vitamínu K pred začatím liečby sitaxentanom
 - Ak už pacient sitaxentan sodný užíva, liečbu antagonistami vitamínu K treba začať s nižšími dávkami
 - Potreba pravidelného sledovania INR
 - Treba vziať do úvahy riziko krvácania a venovať mu primeranú pozornosť
 - Zvýšené riziko epistaxy a gingiválneho krvácania
- Dochádza k vzájomnej interakcii s cyklosporínom A, v dôsledku ktorej sa môže zvýšiť koncentrácia Thelinu v krvi, a tým aj riziko nežiaducich reakcií.
- Bezpečnostná databáza Thelinu je obmedzená a lekárom sa odporúča, aby získavali pacientov do kontrolného programu za účelom rozširovania poznatkov o výskyte dôležitých nežiaducich reakcií lieku (ADR). V rámci tohto programu majú lekári okamžite hlásiť závažné ADR a niektoré vybrané ADR uvedené nižšie a ostatné nezávažné ADR v trojmesačných intervaloch.

Získané informácie majú zahŕňať:

- Anonymné údaje o pacientovi – vek, pohlavie a etiológiu PAH
- Súbežne podávané lieky
- Dôvody prerušenia liečby
- ADR
- Všetky závažné ADR
- Zvýšenie hladiny pečeňových enzýmov na $> 3 \times \text{ULN}$
- Zvýšený priamy bilirubín na $> 2 \times \text{ULN}$
- Anémiu
- Krvácanie
- Gravidita a následky
- Pľúcny edém (spojený s venookluzívnym ochorením)
- Predpokladané interakcie
- Neočakávané ADR podľa SPC.

Informačná karta pre pacienta má obsahovať nasledovné informácie

- Thelin je teratogénny
- Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú formu antikoncepcie a pacientky majú pred ďalším predpísaním lieku informovať svojich lekárov o možnej gravidite

- Pacientky musia navštíviť svojho ošetrojúceho lekára hneď ako u nich vznikne podozrenie na možnú graviditu.
- Thelin je hepatotoxický a pacienti sa budú musieť pravidelne podrobovať krvným testom
- Svojho lekára musia informovať o všetkých nežiaducich účinkoch
- Svojho lekára musia informovať o tom, že užívajú Thelin

Informačná karta pre partnera pacienta má obsahovať nasledovné informácie:

- Thelin je teratogénny a ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu

ĎALŠIE PODMIENKY

Systém dohľadu nad liekmi

Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh musí zabezpečiť zavedenie systému dohľadu nad liekmi, ako je opísané vo verzii 2.0 predloženej v rámci modulu 1.8.1. žiadosti o vydanie povolenia na uvedenie lieku na trh, ako aj jeho fungovanie pred uvedením lieku na trh a v čase, keď už je uvedený na trhu.

Plán riadenia rizík

Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh sa zaväzuje uskutočňovať štúdie a doplnkové aktivity v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v pláne dohľadu nad liekmi tak, ako boli dohodnuté vo verzii 5 plánu riadenia rizík (RMP) predloženého v rámci modulu 1.8.2. žiadosti o vydanie povolenia na uvedenie lieku na trh a v rámci všetkých ďalších aktualizácií plánu riadenia rizík odsúhlaseného výborom CHMP.

Pokiaľ ide o usmernenie výboru CHMP k systémom riadenia rizika pre lieky na humánne použitie, aktualizovaný plán riadenia rizík sa má predložiť v rovnakom čase ako ďalšia správa o periodickom rozbere bezpečnosti lieku (PSUR).

Navyše, aktualizovaný plán riadenia rizík sa má predložiť

- Ak sa získa nová informácia, ktorá môže mať vplyv na aktuálne špecifikácie bezpečnosti, plán dohľadu nad liekmi alebo na činnosti zamerané na minimalizáciu rizika
- Ak sa v rámci 60 dní dosiahne dôležitý medzník (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika
- Na žiadosť Európskej liekovej agentúry

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

A. OZNAČENIE OBALU

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE A VNÚTORNOM OBALE

Škatuľka s blistrami

1. NÁZOV LIEKU

Thelin 100 mg filmom obalené tablety
sitaxentan sodný

2. LIEČIVO

Každá tableta obsahuje 100 mg sitaxentanu sodného

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje monohydrát laktózy

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

14 filmom obalených tabliet v blistroch
28 filmom obalených tabliet v blistroch
56 filmom obalených tabliet v blistroch
84 filmom obalených tabliet v blistroch

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Na vnútorné použitie
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHLĀDU DEŤÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP: {MM/RRRR}

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote do 25° C.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Pfizer Limited
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Veľká Británia

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/06/353/001 (14 filmom obalených tabliet v blistroch)
EU/1/06/353/002 (28 filmom obalených tabliet v blistroch)
EU/1/06/353/003 (56 filmom obalených tabliet v blistroch)
EU/1/06/353/004 (84 filmom obalených tabliet v blistroch)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže: {číslo}

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

sitaxentan

V dobe výroby má byť zapísané v Braillovom písme.

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

Hliníkové blistre s podkladom z PVC / ACLARu / papiera

1. NÁZOV LIEKU

Thelin 100 mg filmom obalené tablety
sitaxentan sodný

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Pfizer Limited

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP: {MM/RRRR}

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže: {číslo}

5. INÉ

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE A VNÚTORNOM OBALE

Štítok na fľaške (fix-a form)

1. NÁZOV LIEKU

Thelin 100 mg filmom obalené tablety
sitaxentan sodný

2. LIEČIVO

Každá tableta obsahuje 100 mg sitaxentanu sodného

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje monohydrát laktózy

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

28 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Na vnútorné použitie
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHLADU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP: {MM/RRRR}

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote do 25° C.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Pfizer Limited
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Veľká Británia

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/06/353/005

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

sitaxentan

V dobe výroby má byť zapísané v Braillovom písme.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

PÍ SOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

Thelin 100 mg filmom obalené tablety sitaxentan sodný

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu skôr, ako začnete používať Váš liek.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný Vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ako Vy.
- Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

V tejto písomnej informácii pre používateľov sa dozviete:

1. Čo je Thelin a na čo sa používa
2. Skôr ako užijete Thelin
3. Ako užívať Thelin
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Thelin
6. Ďalšie informácie

1. ČO JE THELIN A NA ČO SA POUŽÍVA

Thelin napomáha zníženiu krvného tlaku v krvných cievach v prípade zvýšenia tlaku pri pľúcnej artériovej hypertenzii (PAH). Pľúcna artériová hypertenzia je termín používaný pre stav, kedy srdce namáhavo čerpá krv do pľúc. Thelin rozširuje príslušné cievy a tým znižuje krvný tlak, takže srdce môže čerpať krv účinnejšie. Bude sa Vám tak ľahšie vykonávať viac činností.

2. SKÔR AKO UŽIJETE THELIN

Neužívajte Thelin:

- keď ste **alergický** (precitlivitý) na sitaxentan sodný alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tabliet;
- keď máte alebo ste mali **závažný problém pečenu**;
- keď máte **zvýšené hladiny niektorých pečeňových enzýmov** (stanovené krvnými testami);
- keď používate **cyklosporín A** (používaný na liečbu psoriázy reumatoidnej artritídy a na prevenciu rejekcie transplantátov pečene alebo obličky);
- keď **dojčíte** (prečítajte si, prosím, časť „Tehotenstvo a dojčenie“ uvedenú nižšie);
- keď ste **dieťa alebo dospievajúci** do 18 rokov.

Buďte zvlášť opatrný pri používaní Thelinu:

- ak by ste mohli **otehotnieť** alebo ak ste tehotná (prečítajte si, prosím, časť „Tehotenstvo a dojčenie“ uvedenú nižšie);
- ak sa u Vás **rozvinú problémy s pečeňou** alebo príznaky, ktoré by mohli súvisieť s pečeňou (pozri časť „Testy pečene“ uvedenú nižšie);
- ak **používate alebo začnete užívať antikoagulanciá** (napr. warfarín, acenokumarol, fenprokumon alebo fluindion) na prevenciu vzniku krvných zrazenín. Váš lekár Vám možno bude musieť upraviť dávku týchto liekov.
- ak **užívate statín** (napr. pravastatín alebo simvastatín).
- ak užívate **vysokú dávku nifedipínu**.

Ak sa Vás týka niektorá z vyššie uvedených situácií, informujte o tom svojho lekára skôr, než začnete užívať Thelin.

Pred začiatkom užívania Thelinu a počas liečby Vám budú urobené nasledujúce dva krvné testy.

Testy na problémy pečene

Thelin môže mať vplyv na pečeň. Pred začatím liečby sitaxentanom sodným a počas nej vykoná Váš lekár krvné testy a skontroluje, že Vaša pečeň funguje správne. Je dôležité vykonávať tieto testy počas liečby každý mesiac, a to aj vtedy, ak nemáte vôbec žiadne príznaky.

Ak zaznamenáte niektorý z týchto príznakov:

- nutkanie na vracanie (nauzea)
- nevoľnosť (vracanie)
- strata chuti do jedla
- horúčka
- nezvyklá únava
- bolesť v žalúdku (bolesť brucha)
- žlté sfarbenie kože a očí (žltacka)

Ihneď to oznámte svojmu lekárovi. Môžu to byť príznaky toho, že Vaša pečeň nefunguje správne.

Test na anémiu

Tento krvný test Vám bude vykonaný pred začatím liečby a potom po mesiaci a troch mesiacoch od začatia užívania tabliet Thelinu. Potom Vám bude test naďalej vykonávaný každé tri mesiace za účelom kontroly anémie (zníženého množstva červených krviniek).

Pre Vašu bezpečnosť je veľmi dôležité, aby Vám pravidelne vykonávali krvné testy.

Užívanie iných liekov

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali ešte iné lieky, oznámte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. To zahŕňa aj lieky, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, rastlinné prípravky a vitamíny.

Tieto lieky môžu interferovať s účinkom Thelinu.

Neužívajte Thelin, ak užívate cyklosporín A.

Thelin musíte používať opozorne, ak užívate alebo začínate užívať antagonistov K (napr. warfarín, acenokumarol, fenprokumón alebo fluindion).

Vedenie vozidla a obsluha strojov

Ak cítite závrat, neriadte ani neobsluhujte akékoľvek zariadenia či stroje.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak existuje možnosť, že by ste otehotneli, musíte pri užívaní Thelinu používať účinnú antikoncepciu. Váš lekár Vám odporučí vhodnú antikoncepciu. Pri užívaní Thelinu Váš lekár môže odporučiť mesačné vykonávanie tehotenského testu.

Ak sa Vám nedostavila menštruácia, alebo ak si myslíte, že môžete byť tehotná, kontaktujte ihneď svojho lekára. Je možné, že bude chcieť, aby ste prestali užívať Thelin. **Ak ste tehotná alebo v blízkej budúcnosti plánujete otehotnieť, informujte o tom ihneď svojho lekára.**

Ak užívate tento liek, **nedojčíte**; nie je známe, či prechádza do materského mlieka.

Dôležité informácie o niektorých zložkách Thelinu

Tablety Thelinu obsahujú monohydrát laktózy. Ak trpíte neznášanlivosťou niektorých cukrov, kontaktujte pred užívaním tabliet Thelinu svojho lekára.

3. AKO UŽÍVAŤ THELIN

Zvyčajná dávka je jedna 100 mg tableta jedenkrát denne.

Vždy užívajte Thelin presne tak, ako Vám povedal Váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

- Aby ste si užívanie lepšie zapamätali, **snažte sa tabletu užívať každý deň v rovnakom čase**. Tabletou prehltnite celú a zapite ju vodou. Nezáleží na tom, či ju užívate s jedlom alebo bez jedla.

Neužívajte viac než jednu tabletu denne. Možno bude potrebné, aby ste Thelin užívali mesiac až dva, než pocítite akýkoľvek účinok.

Ak užijete viac Thelinu, ako máte

Ak si uvedomíte, že ste užili viac tabliet Thelinu, ako Vám odporučil Váš lekár (alebo ak Vaše tablety Thelinu užil niekto iný), kontaktujte ihneď svojho lekára. Ak nemôžete svojho lekára zastihnúť, choďte do najbližšej nemocnice a balenie lieku si vezmite so sebou.

Ak zabudnete užiť Thelin

Ak zabudnete užiť dávku, užite ju ihneď, ako si spomeniete, ale **neužite dve tablety v jeden deň**.

Ak prestanete užívať Thelin

Pred prerušením liečby sa poradte so svojim lekárom.

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. MOŽNÉ VEDĽAJŠIE ÚČINKY

Tak ako všetky lieky, aj Thelin môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého.

Veľmi časté vedľajšie účinky (s pravdepodobnosťou postihnutia viac než 1 z 10 pacientov):

- bolesť hlavy

Časté vedľajšie účinky (s pravdepodobnosťou postihnutia viac než 1 zo 100 ľudí):

- opuchy rúk a dolných končatín
- nespavosť
- upchatý nos a krvácanie z nosa
- krvácanie z ďasien
- nutkanie na vracanie a vracanie, problémy pri stolici, bolesť žalúdka, zlé trávenie a hnačka
- sčervenanie
- svalové kŕče
- závrat
- pocit únavy
- možné predĺženie doby zrážania krvi.
- zožltnutie kože alebo očí (žltáčka) a pretrvávajúce nutkanie na vracanie a/alebo vracanie môžu poukazovať na zmeny vo funkcii pečene

Zriedkavé vedľajšie účinky (s pravdepodobnosťou postihnutia menej než 1 z 1000 ľudí):

- poškodenie pečene
- vyrážka
- chudokrvnosť (nízky počet červených krviniek alebo nízka hladina krvného farbiva hemoglobínu)

Ďalšie podrobnosti o problémoch s pečenoú pozrite v „Testy pečene“ v časti 2.

Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

5. AKO UCHOVÁVAŤ THELIN

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

Nepoužívajte Thelin po dátume expirácie, ktorý je uvedený na blistrovom balení, fľaške alebo škatulke po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v mesiaci.

Uchovávajte pri teplote do 25° C.

Lieky sa nesmú likvidovať odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. ĎALŠIE INFORMÁCIE

Čo Thelin obsahuje

- **Liečivo** je sitaxentan sodný.

Ďalšie zložky sú:

- **Jadro tablety** obsahuje mikrokryštalickú celulózu (E460), monohydrát laktózy, hypromelózu (E464), sodnú soľ karboxymethylškrobu, magnéziumstearát (E470b), bezvodý hydrogénfosforečnan disodný (E339), askorbylpalmitát (E304), edetan disodný a dihydrogénfosforečnan sodný (E339).
- **Filmový obal** obsahuje kyselinu stearovú (E570b), hypromelózu (E464), mikrokryštalickú celulózu (E460), oxid titaničitý (E171), bezvodý žltý oxid železitý (E172), bezvodý červený oxid železitý (E172) a mastenec (E553b).

Ako vyzerajú tablety Thelinu a obsah balenia

Thelin 100 mg filmom obalené tablety sú žlto-oranžové tablety v tvare kapsuly označené na jednej strane T-100.

Thelin sa dodáva v blistrových baleniach po 14, 28, 56 a 84 tablekách a fľaškách po 28 tablekách.

Nie všetky veľkosti balenia balenia musia byť uvedené na trh.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

Držiteľ rozhodnutia o registrácii:

Pfizer Limited
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Veľká Británia

Výrobca:

Pfizer Service Company
Hoge Wei 10
B-1930
Zaventem
Belgicko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte, prosím, miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii.

België /Belgique / Belgien

Luxembourg/Luxemburg

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

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

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 00

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

United Kingdom
Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Táto písomná informácia pre používateľov bola naposledy schválená v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry <http://www.ema.europa.eu/>. Sú tam aj odkazy na ďalšie internetové stránky o zriedkavých ochoreniach a ich liečbe.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie