

PIELIKUMS I
ZĀĻU APRAKSTS

Zāles vairs nav reģistrētas

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Thelin 100 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 100 mg sitaksentāna nātrija (sitaxentan sodium).

Palīgvielas:

Satur arī 166,3 mg laktozes monohidrāta.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete

Kapsulas veida dzeltenīgi oranžas apvalkotas tabletes ar iegravētu uzrakstu „T-100” vienā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Pacientu ar III funkcionālās klases (pēc PVO) plaušu arteriālās hipertensijas (PAH) ārstēšanai, lai uzlabotu slodzes toleranci. Ir pierādīta zāļu efektivitāte primāras plaušu hipertensijas un plaušu hipertensijas, kas saistīta ar saistaudu slimībām, gadījumos.

4.2 Devas un lietošanas veids

Ārstēšanu drīkst uzsākt un uzraudzīt tikai ārsti ar pieredzi PAH ārstēšanā.

Thelin lietojams iekšķīgi 100 mg devā vienu reizi dienā. To var lietot kopā ar ēdienu vai neatkarīgi no tā, un jebkurā diennakts laikā.

Ja, neskatoties uz ārstēšanu ar Thelin, pacienta klīniskais stāvoklis pasliktinās vismaz 12 nedēļu laikā, nepieciešams apsvērt alternatīvus ārstēšanas veidus. Tomēr, vairāki pacienti, kuri nereaģēja uz ārstēšanu ar Thelin, līdz 12. ārstēšanas nedēļai, uzrādīja ievērojamu efektu līdz 24. nedēļai, tādēļ nepieciešams apsvērt 2 papildu ārstēšanas nedēļu kursu ar Thelin.

Lielākas devas nenodrošināja papildu ieguvumu, kas varētu atsvērt paaugstinātu blakusparādību risku, īpaši aknu bojājumu (skatīt apakšpunktu 4.4).

Ārstēšanas pārtraukšana

Pieredze ar strauju sitaksentāna nātrija lietošanas pārtraukšanu ir ierobežota. Terapijas pārtraukšanas gadījumā rikošeta fenomēns nav novērots.

Deva pacientiem ar aknu darbības traucējumiem:

Nav veikti pētījumi ar pacientiem, kuriem ir pavājināta aknu funkcija. Thelin ir kontrindicēts pacientiem ar paaugstinātu aknu aminotransferāžu līmeni pirms ārstēšanas uzsākšanas (> 3x salīdzinot ar normas augšējo robežu (NAR)) vai ar paaugstinātu bilirubīna līmeni pirms ārstēšanas uzsākšanas (> 2x salīdzinot ar NAR) (skatīt apakšpunktu 4.3).

Deva pacientiem ar nieru funkcijas traucējumiem:

Pacientiem ar nieru funkcijas traucējumiem devas piemērošana nav nepieciešama.

Lietošana bērniem un pusaudžiem (< 18 gadiem)

Thelin neiesaka lietot bērniem un pusaudžiem, jaunākiem par 18 gadiem, jo tā drošība un efektivitāte nav izpētīta.

Gados vecāki pacienti:

Pacientiem, kuri vecāki par 65 gadiem, devas pielāgošana nav nepieciešama.

Vienlaikus lietošana ar citām zālēm:

Thelin efektivitāte un drošība kombinācijā ar citiem PAH ārstēšanas līdzekļiem (piemēram, epoprostenolu, sildenafilu, iloprostu) nav pētīta kontrolētos klīniskos pētījumos. Tāpēc kombinētas ārstēšanas gadījumā tiek ieteikts ievērot piesardzību.

4.3 Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no palīgvielām.

Mēreni un/vai smagi aknu funkcijas traucējumi (Child-Pugh klase A-C).

Paaugstināts aminotransferāžu līmenis plazmā pirms ārstēšanas uzsākšanas (aspartāta aminotransferāzes (ASAT) un/vai alanīnaminotransferāzes (ALAT) līmenis > 3 x NAR).

Paaugstināts bilirubīna līmenis pirms ārstēšanas uzsākšanas (> 2x salīdzinot ar NAR).

Vienlaicīga lietošana ar ciklosporīnu A (skatīt apakšpunktu 4.5).

Zīdīšana (skatīt apakšpunktu 4.6).

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Thelin efektivitāte monoterapijā nav novērtēta pacientiem ar NYHA/PVO IV funkcionālās klases PAH. Terapijas nomaiņu, kas tiek ieteikta smagā slimības stadijā (piem., uz epoprostenolu), nepieciešams apsvērt, ja klīniskais stāvoklis pasliktinās (skatīt apakšpunktu 4.2).

Aknu funkcija:

Aknu funkciju traucējumi var būt saistīti ar PAH. Endotelīna receptoru antagonistu klases līdzekļu lietošana var būt saistīta ar aknu funkcijas traucējumiem.

ASAT un/vai ALAT līmeņa palielināšanās, kas saistīta ar Thelin lietošanu, var rasties gan agrīni, gan vēlīni ārstēšanas gaitā, parasti progresē lēni un parasti ir asimptomātiska. Klīnisko pētījumu laikā, ievērojot kontroles un medikamentu pārtraukšanas vadlīnijas, šīs izmaiņas parasti bija atgriezeniskas. Turpinot ārstēšanu ar sitaksentāna nātriju, aknu aminotransferāzes līmeņa palielināšanās var spontāni atgriezties.

Aknu toksicitātes mehānisms nav pilnībā apstiprināts, un tas var atšķirties starp endotelīna receptoru antagonistiem. Atbilstoša uzmanība jāpievērš gadījumos, kad sitaksentāns tiek nozīmēts pacientiem, kuriem citu endotelīna receptoru antagonistu lietošana ir pārtraukta aknu enzīmu līmeņa izmaiņu dēļ (skatīt apakšpunktu 4.8).

Tā kā ASAT un ALAT līmeņa palielināšanās ārstēšanas procesā ir priekšvēstnesis nopietnam aknu bojājumam, pirms ārstēšanas sākuma un vēlāk ar viena mēneša intervāliem jākontrolē aknu aminotransferāžu līmenis. Ja ASAT un/vai ALAT līmenis pirms terapijas uzsākšanas ir >3 x NAR, vai bilirubīna līmenis ir >2 x NAR, sitaksentāna lietošana ir kontrindicēta (skatīt apakšpunktu 4.3).

Ieteikumi gadījumā, ja ārstēšanas rezultātā rodas ALAT/ASAT līmeņa palielināšanās:

Ir nepieciešams mainīt uzraudzību vai ārstēšanu, ja ALAT/ASAT līmenis palielinās līdz sekojošiem līmeņiem:

> 3 un $\leq 5 \times$ NAR: jāapstiprina ar citu aknu funkcionālo testu palīdzību; ja apstiprināts, tad lēmums par Thelin lietošanas turpināšanu vai atcelšanu jāpieņem individuāli katrā gadījumā. Turpiniet kontrolēt aminotransferāzes līmeni serumā vismaz reizi 2 nedēļās. Ja aminotransferāžu līmenis atgriežas līmenī, kāds bija pirms terapijas uzsākšanas, var apsvērt sākotnēji noteiktā terapijas režīma atsākšanu atbilstoši tālāk aprakstītajiem nosacījumiem.

> 5 un $\leq 8 \times$ NAR: jāapstiprina ar citu aknu funkcionālo testu palīdzību; ja apstiprināts, pārtrauciet ārstēšanu un pārbaudiet aminotransferāžu līmeni vismaz reizi 2 nedēļās, līdz tas normalizējies. Ja aminotransferāžu līmenis atgriežas līmenī kāds bija pirms ārstēšanas, apsveriet atkārtotu Thelin nozīmēšanu saskaņā ar zemāk aprakstītajiem nosacījumiem.

> 8 \times NAR: ārstēšana jāpārtrauc un ārstēšanas atsākšana ar Thelin netiek apsvērta.

Ja aknu transferāzes līmeņa pieaugumu pavada klīniskie aknu bojājuma simptomi (kā slikta dūša, vemšana, anoreksija, drudzis, sāpes vēderā, dzelte vai neparasta miegainība vai nogurums) vai kopējā bilirubīna līmeņa palielināšanās $> 2x$ NAR, ārstēšana jāpārtrauc un atkārtota Thelin lietošana jāatceļ.

Ārstēšanas atsākšana

Ārstēšanas atsākšanu ar Thelin jāapsver tikai pēc rūpīgas terapijas lietderības un iespējamā riska izvērtēšanas un ja aknu aminotransferāžu līmeņi ir tādi kā pirms ārstēšanas. Pirms ieteikta konsultācija pie hepatologa. Atsākot ārstēšanu, nepieciešams ievērot apakšpunktā 4.2 minētās vadlīnijas. Aminotransferāzes līmeņus nepieciešams pārbaudīt 3 dienu laikā pēc ārstēšanas atsākšanas, tad vēlreiz pēc nākamajām 2 nedēļām un turpmāk saskaņā ar augstāk minētajām rekomendācijām.

Pavājināta aknu funkcija pirms ārstēšanas

Nav veikti pētījumi ar pacientiem, kuriem ir pavājināta aknu funkcija. Thelin ir kontrindicēts pacientiem ar paaugstinātu aknu aminotransferāžu līmeni pirms ārstēšanas uzsākšanas ($> 3 \times$ NAR) vai ar paaugstinātu bilirubīna līmeni pirms ārstēšanas uzsākšanas $> 2 \times$ NAR, skatīt apakšpunktu 4.3.

Asiņošana

Lietojot Thelin pastāv palielināts asiņošanas risks, galvenokārt kā deguna un smaganu asiņošana.

Vitamīna K antagonisti

Thelin paaugstina tādu vitamīna K antagonistu līmeni plazmā kā varfarīns, acenokumarols un fenprokumons (skatīt apakšpunktu 4.5).

Zāles, kuras inhibē Organiskos Anjonus Transportējošos Polipeptīdus (OATP)

Mijiedarbības apjoms ar iedarbīgajiem OATP inhibitoriem (piemēram, dažiem statīniem, proteināzes inhibitoriem, tuberkulostatīkiem) nav zināms. Tā kā šādas mijiedarbības rezultātā varētu paaugstināties sitaksentāna nātrija līmenis asins plazmā, pacientiem, kuriem vajadzīga šāda zāļu kombinācija, nepieciešama stingra ar sitaksentāna nātrija izraisīto blakusparādību kontrole (skatīt apakšpunktu 4.5).

Orālie kontracepcijas līdzekļi

Thelin palielina estrogēna līmeni plazmā, lietojot vienlaikus ar perorālajiem kontraceptīvajiem līdzekļiem (skatīt apakšpunktu 4.5). Tādēļ, īpaši sievietēm kuras smēķē, ir paaugstināts trombembolijas risks. Sakarā ar teorētiski augstāku trombembolijas risku, jāapsver tradicionālā vienlaikus lietošana ar K vitamīna antagonistiem.

Grūtniecība

Tā kā pastāv teratogenitātes draudi, Thelin nedrīkst nozīmēt sievietēm reproduktīvā vecumā, ja netiek izmantota droša kontracepcijas metode. Ja ir nepieciešams, jāveic grūtniecības tests (skatīt apakšpunktu 4.6).

Plaušu vēnu okluzīva slimība (*Pulmonary veno-occlusive disease- PVOD*)

Nav pieejami dati par Thelin lietošanu pacientiem ar plaušu hipertensiju, kas saistīta ar plaušu vēnu okluzīvo slimību. Tomēr ir saņemti ziņojumi par dzīvību apdraudošiem plaušu tūskas gadījumiem

šādiem pacientiem, lietojot vazodilatatorus (galvenokārt prostaciklīnu). Tātad gadījumos, kad plaušu tūskas simptomi novēroti ar Thelin ārstētiem plaušu hipertensijas pacientiem, jārēķinās ar iespējamu vēnu okluzīvās slimības iespējamību.

Hemoglobīna koncentrācija

Ārstēšana ar Thelin bija saistīta ar no zāļu devas atkarīgas hemoglobīna koncentrācijas samazināšanos (skatīt apakšpunktu 4.8). Vairumā gadījumu šī hemoglobīna koncentrācijas samazināšanās tikuši konstatēta pirmo ārstēšanas nedēļu laikā un hemoglobīna koncentrācija stabilizējās četru ārstēšanas ar Thelin nedēļu laikā. Ieteicams pārbaudīt hemoglobīna koncentrāciju asinīs pirms ārstēšanas, pēc 1 un 3 mēnešiem un tad - ik pēc 3 mēnešiem. Ja attīstās ievērojama hemoglobīna koncentrācijas samazināšanās, nepieciešami tālāki izmeklējumi, lai noteiktu cēloņus un konkrētas ārstēšanas nepieciešamību.

Palīgvielas

Thelin tabletes satur laktozes monohidrātu. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, ar Lapp laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Sitaksentāna nātrijs tiek metabolizēts aknās ar citohroma P450 CYP2C9 un CYP3A4/5 izoenzīmiem. Sitaksentāna nātrijs ir CYP2C9 inhibitoru un mazākā mērā nomāc CYP2C19, CYP3A4/5 un CYP2C8. Preparātu, kurus metabolizē CYP2C9, plazmas koncentrācija, vienlaicīgi lietojot sitaksentāna nātriju, var paaugstināties. Vienlaicīgi lietojot sitaksentāna nātriju kopā ar līdzekļiem, kurus metabolizē CYP2C19 vai CYP3A4/5, klīniski nozīmīga zāļu mijiedarbība netiek sagaidīta. Sitaksentāna nātrijs neietekmē p-glikoproteīna transportierus, bet tas ir OATP transporta proteīnu substrāts.

Citu zāļu ietekme uz Thelin

Organisko Anjonu Transportējošo Polipeptīdu (OATP) inhibitori: vienlaikus lietošana ar ciklosporīnu A., spēcīgu OATP inhibitoru, par 6 reizes palielināja sitaksentāna C_{max} un par 67% palielināja AUC (zemlīknes laukumu), tādēļ Thelin ir kontraindicēts pacientiem, kuri saņem ciklosporīnu sistēmiski (skatīt apakšpunktu 4.3). Ciklosporīna A klīrenss bija neizmainīts.

Mijiedarbības pakāpe ar citiem OATP inhibitoriem (daži HMG CoA reduktāzes inhibitori, piemēram, atorvastatīns, proteāzes inhibitori, piemēram, ritonavīrs, tuberkulostatīki, piemēram, rifamicīns) nav zināma, bet var izraisīt sitaksentāna līmeņa paaugstināšanos plazmā. Tā klīniskā nozīme nav zināma. Pacienti, kuriem nepieciešama zāļu kombinēšana, rūpīgi jānovēro. Bez tam klīniskās mijiedarbības pētījumi ar nelfinavīru, spēcīgu OATP inhibitoru, un pravastatīnu, zemas aktivitātes OATP inhibitoru, neizraisīja klīniski nozīmīgas izmaiņas sitaksentāna līmenī plazmā.

Flukonazols (CYP2C19, CYP2C9 un CYP3A4/5 inhibitori): vienlaikus Thelin un flukonazola lietošana neietekmēja sitaksentāna nātrija klīrensu.

Ketokonazols (CYP3A4/5 substrāts un inhibitori): vienlaikus lietošana ar Thelin neizraisīja klīniski nozīmīgas izmaiņas ne sitaksentāna nātrija, ne ketokonazola klīrensā.

Nelfinavīrs (CYP3A4/5 un CYP2C19 substrāts): vienlaikus lietošana ar Thelin neizraisīja klīniski nozīmīgas izmaiņas ne sitaksentāna nātrija, ne nelfinavīra klīrensā. Nelfinavīra klīrenss nebija klīniski nozīmīgi izmainīts vienam subjektam, kas tika klasificēts kā vājš CYP2C19 metabolīts.

Thelin ietekme uz citām zālēm

Varfarīns (K vitamīna antagonists, CYP2C9 substrāts): vienlaikus lietošana ar Thelin noveda pie 2,4 reizes lielākas S-varfarīna iedarbības. Pacientiem, kuri saņem varfarīnu, terapeitiska antikoagulācija (nepieciešamais INR) sitaksentāna nātrija klātbūtnē tiek sasniegta ar mazākām antikoagulantu devām. Domājams, ka līdzīga antikoagulācijas efekta pastiprināšanās tiks novērota ar varfarīna analogiem, to skaitā acenokumarolu, fenpropumonu un fluindionu. Sākot terapiju ar netiešiem antikoagulantiem

pacienti, kuri saņem sitaksentāna nātriju, iesaka to sākt pie viszemākām pieejamām antikoagulantu devām. Pacienti, kuri jau saņem šādu K vitamīnu antagonistu devu, sākot ārstēšanu ar sitaksentāna nātriju, to ieteicams samazināt. Visos gadījumos nepieciešams regulāri kontrolēt INR. K vitamīna antagonistu devas palielināšanu nepieciešams veikt ļoti uzmanīgi, lai sasniegtu atbilstošu mērķa INR. Ja INR netiek atbilstoši uzraudzīts un K vitamīna antagonista paaugstinātā iedarbība paliek nenoteikta, var rasties nopietni vai dzīvību apdraudoši asiņošanas gadījumi.

Perorālie kontraceptīvie līdzekļi: vienlaicīgas Thelin un Ortho-Novum 1/35 (1 mg noretindrona/0,035 mg etinilestradiola) lietošanas rezultātā palielinājās etinilestradiola (CYP3A4/5 substrāts) un noretindrona (CYP3A4/5) iedarbība par attiecīgi 59% un 47%. Thelin neietekmēja orālā kontraceptīvā preparāta antiovlatoro aktivitāti, kā tika konstatēts, nosakot FSH, LH un progesterona koncentrāciju plazmā (skatīt apakšpunktu 4.4).

Sildenafilis (CYP3A4 substrāts): viena sildenafilā 100 mg deva, lietojot vienlaicīgi ar Thelin, palielināja sildenafilā maksimālo koncentrāciju un AUC_{∞} par attiecīgi 18% un 28%. Netika konstatētas izmaiņas aktīvā metabolīta, n-desmetilsildenafilā, maksimālajā koncentrācijā un AUC . Šīs izmaiņas sildenafilā koncentrācijā asins plazmā nav klīniski nozīmīgas. Mijiedarbība ar sildenafilu var būt nopietna, ja attīstās hipotensija, kas nav droši kontrolējama. Pētījumu rezultāti norāda, ka, nav nepieciešamas pielāgot sildenafilā devas, nozīmējot to vienlaicīgi ar sitaksentāna nātriju.

Nifedipīns (CYP3A4/5 substrāts): lietojot sitaksentāna nātriju vienlaikus ar nifedipīnu, nozīmīgas nifedipīna klīrensa izmaiņas netika konstatētas. Tas tika pārbaudīts tikai lietojot zemas nifedipīna devas. Tādēļ, lietojot lielākas nifedipīna devas, tā ietekmi izslēgt nevar.

Omeprazols (CYP2C19 substrāts): Thelin vienlaicīgā lietošana ar omeprazolu palielināja omeprazola AUC_{0-24} par 30%, maksimālā koncentrācija bija nemainīga. AUC izmaiņas netika uzskatītas par klīniski nozīmīgām.

Digoksīns (p-glikoproteīna substrāts): vienlaikus lietošana ar Thelin neietekmēja digoksīna farmakokinētiku, norādot, ka p-glikoproteīna transports netiek ietekmēts.

Klīniskās mijiedarbības pētījumi ar CYP 2C8 substrātu netika veikti. Tādēļ mijiedarbība ar šādām zālēm ir iespējama.

4.6 Grūtniecība un zīdīšana

Grūtniecība

Nav datu par sitaksentāna nātrija lietošanu grūtniecības laikā cilvēkiem. Sitaksentāna nātrijs izraisīja teratogenitāti žurkām (skatīt apakšpunktu 5.3). Iespējamie efekti cilvēkiem nav zināmi. Thelin nedrīkst lietot grūtniecības laikā, ja vien nav īpaša nepieciešamība, piemēram, gadījumā, ja nav pieejama cita alternatīva ārstēšanās metode.

Zīdīšana

Sitaksentāna nātrijs tika konstatēts asins plazmā žurku mazuļiem, kuri saņēma sitaksentāna nātriju lietojušas mātes pienu. Tas norāda uz sitaksentāna nātrija klātbūtni mātes pienā. Nav datu, vai sitaksentāna nātrijs izdalās mātes pienā. Lietojot Thelin, sievietes nedrīkst barot bērnu ar krūti.

Sievietes reproduktīvā vecumā

Ārstēšanu nedrīkst veikt sievietēm reproduktīvā vecumā, ja netiek lietota droša kontracepcija, jo pastāv teratogenitātes risks. Ja ir nepieciešams, jāveic grūtniecības tests.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav veikti pētījumi, lai novērtētu ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Zināma nevēlama blakusparādība ir reibonis, kas varētu ietekmēt spēju vadīt automašīnu vai apkalpot mehānismus.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Vispārējs apraksts

Theelin drošība tika izvērtēta klīniskajos pētījumos vairāk nekā 1200 pacientiem ar PAH, kā arī no **pēcregistrācijas uzraudzības laikā iegūtajiem datiem**. Placebo kontrolētos klīniskos pētījumos, pie rekomendētajām devām plaušu arteriālās hipertensijas (PAH) ārstēšanai, visbiežāk novērotās blakusparādības, kas, domājams, ir saistītas ar Theelin lietošanu, bija galvassāpes- 15% pacientu, kā arī perifērā tūska un deguna gļotādas pietūkums, katra- 9% pacientu.

Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā. Nevēlamo efektu sastopamības biežumi tiek klasificēti kā *ļoti bieži* ($\geq 1/10$), *bieži* ($> 1/100$, $< 1/10$), *retāk* ($> 1/1000$, $\leq 1/100$), *reti* ($> 1/10000$, $\leq 1/1000$), un *ļoti reti* ($\leq 1/10000$).

Blakusparādības

Orgānu sistēmu klasifikācija/ Blakusparādības	Biežums
<i>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</i>	
Hemoglobīna līmeņa samazināšanās (reti izraisa anēmiju), hematokrīta samazināšanās	Retāk
<i>Nervu sistēmas traucējumi</i>	
Galvassāpes	Ļoti bieži
Bezmiegs, reibonis	Bieži
<i>Asinsvadu sistēmas traucējumi</i>	
Smaganu asiņošana, pietūkums	Bieži
<i>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un vidējas slimības</i>	
Deguna gļotādas pietūkums, deguna asiņošana	Bieži
<i>Kuņģa- zarnu trakta traucējumi</i>	
Slikta dūša, aizcietējumi, sāpes vēdera augšdaļā, vemšana, dispepsija un caureja.	Bieži
<i>Aknu un/vai žultsizvades sistēmas traucējumi</i>	
Palielināts aknu aminotransferāžu līmenis, palielināts bilirubīna līmenis (saistīts ar aknu aminotransferāžu līmeņa palielināšanos)	Bieži
Simptomātisks hepatīts	Reti
<i>Ādas un zemādas audu bojājumi</i>	
Izsitumi (dažādu veidu un izpausmju)	Reti
<i>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</i>	
Muskuļu krampji	Bieži
<i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</i>	
Nogurums, tūska (visbiežāk perifēra)	Bieži
<i>Izmeklējumi</i>	
Paaugstināts INR (lietojot vienlaikus ar K vitamīna antagonistiem), pagarināts protrombīna laiks (lietojot vienlaikus ar K vitamīna antagonistiem)	Bieži

Paaugstināts aknu aminotransferāžu līmenis (skatīt apakšpunktu 4.4)

ALAT un/vai ASAT pieaugums ir saistīts ar sitaksentāna nātriju. Pacientiem ar PAH, 2 un 3 fāzes orālajos pētījumos, ALAT un/vai ASAT paaugstināšanos > 3 NAR placebo pacientu grupā novēroja

5% (N=155) un 7% pacientu, kas tika ārstēti ar 100 mg Thelin (N=887). ALAT pieaugumu >5 NAR novēroja 4% (36/887) pacientu, kas saņēma 100 mg QD sitaksentānu un 0,6% pacientu placebo grupā (1/155).

Sitaksentāna populācija iekļāva arī pacientus (N=53), kuriem izmainītu aknu funkciju dēļ bija pārtraukta citu endotelīna receptoru antagonistu lietošana. Šai specifiskajai grupai bija lielāks risks (19%, N= 10/53) paaugstināties ASAT un/ vai ALAT >3x NAR, norādot, ka šīs populācijas pacientiem nozīmējot sitaksentānu ir jāievēro īpaša piesardzība, .

Pazemināts hemoglobīns (skatīt apakšpunktu 4.4).

Kopējā vidējā hemoglobīna koncentrācijas samazināšanās pacientiem, kuri ārstēti ar Thelin, bija 0,5 g/dl (izmaiņas ārstēšanas beigās). Placebo kontrolētos pētījumos ievērojama hemoglobīna koncentrācijas pazemināšanās (pazemināšanās no sākotnējā līmeņa par vairāk kā 15%, vērtībai esot zemākai par apakšējo normas vērtību) tika novērota 7% pacientu, kuri tika ārstēti ar Thelin (N=149) un 3% pacientu, kuri saņēma placebo (N=155). Hemoglobīna koncentrācijas samazināšanās par vismaz 1 g/dl tika novērota 60% pacientu, kuri saņēma Thelin, salīdzinot ar 32 % pacientu, kuri saņēma placebo.

Pēcregistrācijas uzraudzības pieredze

Uz šo brīdi pēcregistrācijas uzraudzības laikā ziņotās blakusparādības ir līdzīgas klīniskajos pētījumos novērotajām. Saņemti ziņojumi par vienlaicīgu transamināžu (ASAT un/ vai ALAT) līmeņa paaugstināšanos > 8 x NAR un kopējā bilirubīna līmeņa paaugstināšanos > 2 x NAR pēc sitaksentāna nātrija lietošanas. Tas var izraisīt aknu mazspēju, kas var būt fatāla, un tādā nepieciešamību regulāri pārbaudīt transamināžu un bilirubīna līmeni.

4.9 Pārdozēšana

Nav specifiskas pieredzes, par to kā rīkoties Thelin pārdozēšanas gadījumā. Pārdozēšanas gadījumā nepieciešama simptomātiska un atbalstoša terapija.

Klīnisko pētījumu laikā Thelin 7 dienas tika nozīmēts iekšķīgi lietojamā devā 1000 mg dienā veseliem brīvprātīgajiem. Visbiežāk sastopamās blaknes pie šādas devas bija galvassāpes, slikta dūša un vemšana.

Atvērtā hipertensijas pētījumā 10 pacienti saņēma 480 mg preparāta divas reizes dienā (aptuveni 10 reizes lielāku dienas devu, salīdzinot ar maksimālo un iesakāmo devu cilvēkiem) līdz 2 nedēļas ilgi. Visbiežāk novērojamās blaknes šādiem pacientiem bija galvassāpes (dažiem pacientiem stipras), perifērā tūska un anēmija, un neviena no šīm blaknēm netika uzskatīta par nopietnu.

Ziņots par vienu fatālas aknu mazspējas gadījumu atklātā PAH pētījumā, ilgstoši lietojot sitaksentānu devā 600 mg/dienā, kas nozīmēts pa 300 mg divas reizes dienā.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Citi antihipertensīvie preparāti, ATĶ kods: C02KX03

Darbības mehānisms

Endotelīns-1 (ET-1) ir spēcīgs vaskulārs parakrīns un autokrīns peptīds plaušās un var izraisīt fibrozi, šūnu proliferāciju, sirds hipertrofiju un remodelēšanos, un tam ir inflammatora darbība. ET-1 koncentrācija plaušu asins plazmā un plaušu audos ir paaugstināta pacientiem ar plaušu arteriālo hipertensiju (PAH), kā arī citām sirds- asinsvadu un saistaudu slimībām, t.sk., sklerodermiju, akūtu un hronisku sirds mazspēju, miokarda išēmiju, esenciālu hipertensiju un aterosklerozi, uzskatot, ka ET-1 ir patogēna loma. PAH un sirds mazspējas gadījumos, trūkstot endotelīna receptoru antagonismam,

paaugstinātās ET-1 koncentrācijas izteikti korelē ar šo slimību smagumu un prognozi. Turklāt PAH raksturojas arī ar pavājinātu slāpekļa oksīda aktivitāti.

ET-1 darbība tiek stimulēta caur endotelīna A receptoriem (ETA), kas atrodas gludās muskulatūras šūnās un endotelīna B receptoriem (ETB), kas atrodas endotēlija šūnās. Galvenie efekti, ET-1 saistoties ar ETA, ir vazokonstrikcija un asinsvadu izmaiņas, turpretī saistīšanās ar ETB noved pie ET-1 atbrīvošanās un vazodilatācijas/antiproliferatīviem efektiem, kas izraisa slāpekļa oksīda un prostaciklīnu atbrīvošanos.

Thelin ir spēcīgs (K_i 0,43 nM) un augsti selektīvs ETA antagonists (aptuveni 6 500 reizu aktīvāks ETA, salīdzinājumā ar ETB).

Efektivitāte

Lai parādītu efektivitāti, tika veikti divi randomizēti, dubulti maskēti, multicentru, placebo kontrolēti pētījumi. STRIDE-1, kurā tika iekļauti 178 pacienti, salīdzinot 2 perorālas Thelin devas (100 mg vienu reizi diennaktī un 300 mg vienu reizi diennaktī) ar placebo 12 ārstēšanas nedēļu laikā. 18 nedēļu ilgā STRIDE-2 pētījumā, kurā piedalījās 246 pacienti, bija 4 pacientu grupas: Placebo vienu reizi dienā, Thelin 50 mg vienu reizi dienā, Thelin 100 mg vienu reizi dienā, un marķēts bosentāns divas reizes dienā (efektivitātes izvērtētājs slēpts; lietots saskaņā ar instrukciju iepakojumā).

STRIDE-4 pētījumā tika iekļauti 98 pacienti, kuri tika randomizēti saņemt sitaksentāna nātriju 50mg, 100mg un placebo reizi dienā 18 ārstēšanas nedēļu laikā. Efektivitātes galapunkti visiem pētījumiem ietvēra submaksimālu slodzes toleranci, WHO funkcionālo klasi un laiku, līdz pasliktinājās klīniskais stāvoklis, un hemodinamiku pētījumam STRIDE-1.

Pacienti slimoja ar mērenas līdz smagai (II-IV funkcionālās klases pēc NYHA/PVO) PAH, kas attīstījies no idiopātiskas plaušu arteriālas hipertensijas (IPAH, pazīstama arī kā primāra plaušu hipertensija), saistaudu sistēmas slimības vai iedzimtas sirds slimības.

Šajos pētījumos medikaments tika nozīmēts pacientu tā brīža terapijai, kurā varēja būt ietverta digoksīna, antikoagulantu, diurētisko preparātu, skābekļa un vazodilatatoru kombinācija (piemēram, kalcija kanālu blokatori, AKE inhibitori). Pacienti ar iepriekš esošu aknu slimību un pacienti, kuri tika ārstēti ar PAH nestandarta ārstēšanu (piemēram, iloprostols), pētījumā netika iekļauti.

Submaksimālā slodzes tolerance: tā tika noteikta, mērot gājienu 6 minūtes (6 minūšu staigāšanas tests) 12. nedēļā STRIDE-1 un 18. nedēļā – STRIDE-2 un STRIDE-4 pētījumiem. Abos STRIDE-1 un STRIDE-2 pētījumos, ārstējot ar Thelin, ievērojami pieauga slodzes tolerance. Pastaigas attālums, kas palielinājās visā grupā lietojot placebo, salīdzinot ar attālumu pētījuma sākumā, bija attiecīgi 35 metri ($p=0,006$; ANCOVA) un 31 metrs ($p<0,05$; ANCOVA). STRIDE-4 pētījumā tika novērots statistiski nenozīmīgs pastaigas attāluma palielinājums 24,3 metri ($p=0,2078$) visā grupā, lietojot placebo. Pacientiem ar PAH, kas saistīta ar saistaudu slimību, pētījumos STRIDE-1 un STRIDE-2, salīdzinot ar placebo, tika novērotas statistiski ievērojamas atšķirības (37,73 metri, $p<0,05$).

Hemodinamikas rādītāji: tie tika novērtēti STRIDE-1 pētījumā abu funkcionālo klašu (II un III) pacientiem. Salīdzinot ar placebo, pēc 12 nedēļu ārstēšanas ar Thelin, statistiski ievērojami uzlabojās plaušu asinsvadu rezistence PVR) un sirds indekss (CI) (skatīt zemāk).

Terapijas salīdzinājums 12.nedēļā pēc PVR un CI izmaiņām, salīdzinot ar sākuma stāvokli Funkcionālā klase- STRIDE-1: Sitaksentāns 100 mg salīdzinot ar placebo

Funkcionālā klase	Vidējā atšķirība no placebo (95% CI)	P-lielums
PVR ($\text{dini} \cdot \text{sec}/\text{cm}^2$)		
II	-124 (-222,7; -17,8)	0,032
III	-241,2 (-364,6; -136,4)	<0,001
CI ($\text{L}/\text{min}/\text{m}^2$)		
II	0,5 (0,2; 0,8)	0,003
III	0,3 (0,1; 0,5)	0,015

Sistēmiskā vaskulārā rezistence ($-276 \text{ dini} \cdot \text{sec}/\text{cm}^5$ (16%)) uzlabojās pēc 12 nedēļu terapijas. Vidējais plaušu artērijas spiediena samazinājums par 3mmHg (6%) nebija statistiski nozīmīgs.

Thelin ietekme uz slimības iznākumu nav zināma.

Funkcionālā klase: PAH simptomu samazināšanās tika novērota pēc ārstēšanas ar 100 mg sitaksentāna nātrija. Uzlabojumi funkcionālajās klasēs tika novēroti visos pētījumos (STRIDE-1, STRIDE-2 un STRIDE-4).

Ilgtermiņa izdzīvošana: nav randomizētu pētījumu, kas parāda ārstēšanas ar sitaksentāna nātriju priekšrocības attiecībā uz ilgtermiņa izdzīvošanu. Tomēr pacientiem, kuri pabeidza STRIDE-2 pētījumu, bija tiesības iesaistīties atklātos pētījumos (STRIDE-2X un STRIDE-3). Kopumā 145 pacienti saņēma Thelin 100 mg un viņu ilgtermiņa izdzīvošanas statuss tika izvērtēts ne mazāk kā 3 gadus. Šajā populācijā Kaplāna -Meijera dzīvildzes prognoze pacientiem pēc 1, 2 un 3 gadu ilgas ārstēšanas bija attiecīgi 96%, 85% un 78%. Šie dzīvildzes prognostiskie rādītāji bija līdzīgi PAH pacientu ar saistaudu slimībām apakšgrupā, kuri tika ārstēti ar Thelin (attiecīgi 98%, 78% un 67%). Šos aprēķinus var būt ietekmējuši jauni vai papildu PAH ārstēšanas veidi, kuri tika pielietoti 1 gadu 24% pacientu.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Absorbcija

Sitaksentāna nātrijs pēc iekšķīgas lietošanas strauji tiek absorbēts. Pacientiem ar PAH maksimālā koncentrācija asins plazmā parasti tiek sasniegta 1-4 stundu laikā. Absolūtā Thelin biopieejamība ir robežās starp 70 un 100%. Uzņemot preparātu ar maltīti, kurai ir augsts tauku saturs, Thelin absorbcijas koeficients (C_{max}) samazinājās par 43% un T_{max} aizkavējās (2 reizes), salīdzinājumā ar preparāta uzņemšanu tukšā dūšā, bet absorbcijas apjoms palika tāds pats.

Izplatīšanās

Sitaksentāna nātrijs vairāk kā 99% apjomā saistās ar plazmas olbaltumvielām, galvenokārt ar albumīnu. Saistīšanās apjoms nav atkarīgs no koncentrācijas klīniski nozīmīgajā diapazonā. Sitaksentāna nātrijs neiekļūst eritrocītos un nešķērso hematoencefālisko barjeru.

Metabolisms un eliminācija

Pēc perorālas lietošanas veselīgiem brīvprātīgajiem, sitaksentāna nātrijs izteikti metabolizējas. Galvenie metabolisma produkti kā ET, antagonisti ir vismaz 10 reizes vājāki, salīdzinot ar sitaksentāna nātriju standarta *in vitro* aktivitātes pārbaudē. *In vitro*, sitaksentāna nātriju metabolizē CYP2C9 un CYP3A4/5.

In vitro pētījumi, izmantojot cilvēka aknu mikrosomas vai primāros hepatocītus, parādīja, ka sitaksentāna nātrijs inhibē CYP2C9 un, mazākā mērā, CYP 2C8, CYP2C19 un CYP3A4/5 darbību.

Aptuveni 50-60% no perorālās devas tiek izvadīti ar urīnu, pārējais daudzums – ar fecēm. Mazāk kā 1% no devas tiek izvadīts kā aktīva sastāvdaļa neizmainītā veidā. Beigu eliminācijas pusperiods ($t_{1/2}$) ir 10 stundas. Stabils stāvoklis brīvprātīgajiem tiek sasniegts aptuveni 6 dienu laikā.

Netika novērota negaidīta preparāta uzkrāšanās plazmā pēc daudzkārtējas preparāta lietošanas rekomendētajā devā 100 mg diennaktī vienu reizi dienā. Tomēr lietojot 300 mg vai lielākas devas, nelineāras farmakokinētikas rezultātā rodas neproporcionāli augstākas sitaksentāna nātrija koncentrācijas asins plazmā.

Īpašas populācijas

Pamatojoties uz populāciju farmakokinētisko analīzi un kopējiem farmakokinētikas datiem vairākos pētījumos, tika konstatēts, ka dzimums, rase un vecums ievērojami neietekmēja sitaksentāna nātrija farmakokinētiku.

Aknu funkciju pavājināšanās

Aknu funkciju pavājināšanās ietekme uz sitaksentāna nātrija farmakokinētiku nav tikusi novērtēta. Skat. sadaļu 4.3.

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Atkārtotas preparāta devas toksicitātes pētījumos tika novērota ietekme uz aknām (svars, centrilobulāra hipertrofija, reti nekroze), aknu medikamentu metabolizācijas enzīmu aktivēšana un viegli samazināti eritrona rādītāji pelēm, žurkām un suņiem. Lietojot preparātu lielās devās tika novērota protrombīna laika un aktivētā parciālā tromboplastīna laika pagarināšanās, visizteiktāk – žurkām, kā arī koagulopātija (asiņošana) žurkām un suņiem, bet ne pelēm. Šīs atradnes nozīme cilvēkiem nav zināma.

Žurkām tika novērota sēklinieku tubulārā atrofija, savukārt pelēm un suņiem to nenovēroja. 26. pētījuma nedēļā ar ļoti zemu sastopamības biežumu, tika novērota mērena un difūza sēklinieku piedēkļu tubulārā atrofija, turpretim 99 nedēļu pētījumā tika novērotas nelielas no devas atkarīgas minimālas un fokālas atrofijas pazīmes, pie devas, kas 29-94 reizes pārsniedza cilvēkiem nozīmējamo.

Reproduktīvā toksicitāte novērtēta tikai žurkām. Thelin neietekmēja auglību ne suņiem, ne mātītēm.

Thelin bija teratogēns žurkām zemākās devās, kas atbilstoši 30 reizes pārsniedz cilvēkiem nozīmējamo devu. Žurkām attīstījās no devas atkarīgas galvas, mutes, sejas un lielo asinsvadu malformācijas. NOAEL nav ticis izvērtēts. Thelin ievadīšana žurku mātītēm ar grūtniecību vēlīnā periodā un sekojošu laktāciju samazinājās mazuļu dzīvildze un attīstījās sēklinieku tubulāra aplāzija, kā arī aizkavēta vagīnas atvēršanās pie zemākās pārbaudītās iedarbības (17 - 43 reizes lielākas kā devas, kas tiek nozīmētas cilvēkam). Lielas / izmainītas formas aknas, aizkavēta dzirdes funkciju attīstība, priekšādiņas separācijas novēlošanās un embriionisko implantu daudzuma samazināšanās attīstījās pie augstākām devām, ko saņēma mātes.

In vitro un *in vivo* ģenētiskās toksikoloģijas pārbaudes netika atklāts neviens klīniski nozīmīgs genotoksicitātes pierādījums.

Ievadot žurkām Thelin 97-99 nedēļas, tas nebija karcinogēns, kā arī nozīmējot 6 mēnešus p53(+/-) transģenajām pelēm.

6 FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Tabletes saturs:

Celuloze, mikrokristāliskā (E460)
Laktozes monohidrāts
Hipromelloze (E464)
Nātrija cietes glikolāts
Magnija stearāts (E470b)
Dinātrija fosfāts, bezūdens (E339)
Askorbilpalmitāts (E304)
Dinātrija edetāts
Monobāziskais nātrija fosfāts (E339)

Apvalks:

Stearīnskābe (E570b)
Hipromelloze (E464)
Celuloze, mikrokristāliskā (E460)
Titāna dioksīds (E171)
Dzeltenais dzelzs oksīda dehidrāts (E172)

Sarkanais dzelzs oksīda dehidrāts (E172)
Talks (E553b)

6.2 Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3 Uzglabāšanas laiks

2 gadi

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

14 tabletes saturošs PVH/ACLAR/ alumīnija blisteriepakojums ar papīru no aizmugures.
Kastītēs ir 14, 28, 56 vai 84 tabletes.
Augsta blīvuma polietilēna (ABPE) pudeles, kas satur 28 tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPĀŠNIEKS

Pfizer Limited
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Lielbritānija

8. REGISTRĀCIJAS NUMURS(I)

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. REGISTRĀCIJAS /PĀRREGISTRĀCIJAS DATUMS

2006. gada 10. augusts

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras mājas lapā
<http://www.ema.europa.eu/>, kur ir arī saites uz citām mājas lapām par retām slimībām un to ārstēšanu.

PIELIKUMS II

- A. RAŽOŠANAS LICENCES ĪPAŠNIEKS KURŠ ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NOSACĪJUMI**

Zāles vairs nav reģistrētas

A. RAŽOŠANAS LICENCES ĪPAŠNIEKSI, KURŠI ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāju, kuri atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Pfizer Service Company
Hoge Wei 10
B-1930
Zaventem
Beļģija

Zāļu lietošanas instrukcijā jāuzrāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NOSACĪJUMI

- **NOSACĪJUMI UN IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ PIEGĀDI UN LIETOŠANU, KAS UZLIKTI REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKAM**

Ierobežotu receptu zāles (Skatīt Pielikumu I: Zāļu apraksts, apakšpunkts 4.2.)

- **NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāizveido uzraudzības programma, lai apkopotu pacientu, kuriem tiek izrakstīts Thelin, demogrāfiskos datus, visas blaknes un Thelin lietošanas pārtraukšanas iemeslus. Katrā dalībvalstī pirms produkta reģistrācijas jāvienojas ar valsts regulējošām institūcijām par šo uzraudzības programmu detaļām un jāievieš tās.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāvienojas ar valsts regulējošām institūcijām par izplatīšanas sistēmas uzraudzības detaļām un jāievieš šāda programma savā valstī, lai nodrošinātu, ka pirms zāļu izrakstīšanas visi ārsti, kuri var izrakstīt Thelin, saņem ārsta informācijas paketi, kas satur šādu informāciju:

- Informāciju par produktu
- Informāciju ārstam par Thelin
- Pacienta informācijas karti
- Pacienta partnera informācijas karti

Informācijai ārstam par Thelin jāietver šādi galvenie punkti:

- Thelin ir teratogēns
 - Nepieciešamība sievietēm reproduktīvā vecumā lietot efektīvu kontracepciju
 - Iespējama mijiedarbība ar iekšķīgi lietojamiem kontracepcijas līdzekļiem un palielināts trombembolijas risks
 - Nepieciešamība informēt sievietes dzimuma pacientes par teratogenitāti, kontracepcijas lietošanu un, ja nepieciešams, veikt grūtniecības testus, kā arī informēt par rīcību grūtniecības iestāšanās gadījumā
 - Grūtniecības iestāšanās gadījumā pacientu nosūtīšana pie ārsta-teratologa vai ārsta ar pieredzi teratoloģijā un attiecīgo slimību diagnostikā, lai tiktu veikta izmeklēšana un konsultācija
- Thelin ir hepatotoksisks
 - Nepieciešamība pirms ārstēšanas un ārstēšanas laikā veikt aknu funkcijas testus
 - Kontrindicēts pacientiem ar aknu slimību anamnēzē (Child-Pugh klase A-C)
 - Kontrindicēts pacientiem ar paaugstinātu bilirubīna līmeni > 2 NAR pirms ārstēšanas uzsākšanas

- Nekavējoties pārtraukt sitaksentāna nātrija lietošanu, ja aknu enzīmu koncentrācija palielinās 5 x virs augšējās normas robežas.
 - > 3 un $\leq 5 \times$ NAR: jāapstiprina ar citu aknu funkcionālo testu palīdzību; ja apstiprināts, tad lēmums par Thelin lietošanas turpināšanu vai atcelšanu jāpieņem individuāli katrā gadījumā. Turpiniet kontrolēt aminotransferāzes līmeni serumā vismaz reizi 2 nedēļās. Ja aminotransferāžu līmenis atgriežas līmenī, kāds bija pirms terapijas uzsākšanas, var apsvērt sākotnēji noteiktā terapijas režīma atsākšanu atbilstoši tālāk aprakstītajiem nosacījumiem
 - > 5 un $\leq 8 \times$ NAR: jāapstiprina ar citu aknu funkcionālo testu palīdzību; ja apstiprināts, pārtrauciet ārstēšanu un pārbaudiet aminotransferāžu līmeni vismaz reizi 2 nedēļās, līdz tas normalizējas. Ja aminotransferāžu līmenis atgriežas līmenī, kāds bija pirms ārstēšanas, apsveriet atkārtotu Thelin nozīmēšanu.
 - $> 8 \times$ NAR: ārstēšana jāpārtrauc un ārstēšanas atsākšana ar Thelin netiek apsvērta.
- Ārstēšana ar Thelin bieži izraisa hemoglobīna koncentrācijas un attiecīgo eritrocītu parametru samazināšanos
 - Nepieciešamība veikt pilnas asins ainas analīzi pirms lietošanas un atkārtotas analīzes klīniski atbilstošos intervālos
- Thelin ietekme uz asiņošanu
 - Mijiedarbība ar varfarīnu un K vitamīna antagonistiem, kas izraisa INR palielināšanos
 - Nepieciešamība samazināt sākotnējo K vitamīna antagonistu devu, uzsākot sitaksentāna terapiju
 - Ja jau tiek lietots sitaksentāna nātrijs, uzsākt ārstēšanu ar samazinātu K vitamīna antagonistu devu
 - Nepieciešamība regulāri kontrolēt INR
 - Jāapzinās asiņošanas iespējamība un jāveic attiecīga izmeklēšana
 - Palielināts deguna un smaganu asiņošanas risks
- Pastāv mijiedarbība ar ciklosporīnu A, kas var izraisīt Thelin koncentrācijas asinīs pieaugumu un tādējādi palielināt blakņu risku.
- Thelin drošības dati ir neliela un ārsti tiek aicināti iekļaut pacientus uzraudzības programmā, lai palielinātu zināšanas par būtiskām nevēlamām zāļu izraisītām blaknēm (NZB). Uzraudzības programmai jāierosina ārstiem nekavējoties ziņot par nopietnām zāļu izraisītām blaknēm un novērtēt, turpmāk minētām NZB, kā arī reizi trīs mēnešos – par citām NZB.

Apkopotai informācijai jāietver šādi dati:

- Anonīma informācija par pacientu – vecums, dzimums un PAH etioloģija
- Vienlaicīgi lietotie medikamenti
- Pārtraukšanas iemesls
- NZB
- Visas nopietnas zāļu izraisītas blaknes
- Aknu enzīmu koncentrācijas pieaugums > 3 x virs augšējās normas robežas
- Paaugstināts bilirubīna līmenis > 2 NAR
- Anēmija
- Asiņošana
- Grūtniecība un tās iznākums
- Plaušu tūska (saistīta ar vēnu oklūziju)
- Aizdomas par mijiedarbību
- Neparedzēta nevēlama zāļu izraisīta blakne atbilstoši Zāļu aprakstam.

Pacienta informācijas kartei jāietver šāda informācija:

- Thelin ir teratogēns
- Nepieciešams informēt, ka sievietēm reproduktīvā vecumā jālieto efektīva kontracepcija un, ka pacientiem pirms katras jaunas receptes izsniegšanas ir jāinformē ārsts par iespējamo grūtniecību
- Sieviešu dzimuma pacientēm nepieciešams nekavējoties sazināties ar ārstējošo ārstu, ja viņām ir aizdomas par grūtniecību
- Thelin ir hepatotoksisks un, ka pacientiem regulāri būs jāveic asins analīzes
- Nepieciešams informēt ārstu par visiem nevēlamiem notikumiem
- Nepieciešams informēt ārstu, ka viņi lieto Thelin

Pacienta partnera informācijas kartei jāietver šāda informācija:

- Thelin ir teratogēns un, ka sievietēm reproduktīvā vecumā jālieto efektīva kontracepcija

CITI NOSACĪJUMI

Farmakovigilances sistēma

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jādrošina, lai farmakovigilances sistēma, kas aprakstīta versijā 2.0 un pievienota reģistrācijas pieteikumam Modulī 1.8.1., tiek ievērota un pildīta gan pirms reģistrācijas, gan pēc zāļu izplatīšanas uzsākšanas.

Riska vadības plāns

Reģistrācijas apliecības īpašnieks apņemas veikt pētījumus un papildus farmakovigilances pasākumus, kas aprakstīti Farmakovigilances plānā, saskaņotajā Riska vadības plāna (RVP) 5 versijā, kas pievienots Reģistrācijas pieteikuma Modulim 1.8.2. sekojošiem RVP pārskatiem, kas saskaņoti ar Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteju (CHMP).

Kā tas noteikts CHMP vadlīnijā par Riska vadības sistēmu cilvēkiem paredzētām zālēm, pārskatīts RVP jāiesniedz vienlaikus ar nākamo periodiski atjaunojamo drošības ziņojumu (PSUR).

Papildus, pārskatīts RVP jāiesniedz

- kad iegūta jauna informācija, kas var ietekmēt drošības specifikāciju, Farmakovigilances plānu vai riska mazināšanas aktivitātes
- 60 dienu laikā pēc būtiskas (saskaņā ar farmakovigilanci vai riska mazināšanu) informācijas iegūšanas
- Pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma

PIELIKUMS III
MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Zāles vairs nav reģistrētas

A. MARKĒJUMA TEKSTS

Zāles vairs nav reģistrētas

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA UN UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

BLISTERIEPAKOJUMA KARTONS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Thelin 100 mg apvalkotās tabletes
Sitaxentan sodium

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Katra tablete satur 100 mg sitaksentāna nātrija

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozes monohidrātu.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

14 apvalkotās tabletes
28 apvalkotās tabletes
56 apvalkotās tabletes
84 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz: {MM/GGGG}

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Pfizer Limited
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Lielbritānija

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/06/353/001 (14 apvalkotās tabletes blisteros)
EU/1/06/353/002 (28 apvalkotās tabletes blisteros)
EU/1/06/353/003 (56 apvalkotās tabletes blisteros)
EU/1/06/353/004 (84 apvalkotās tabletes blisteros)

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija: {numurs}

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILĀ RAKSTĀ

Sitaxentan

Ierakstāms neredzīgo rakstā ražošanas laikā.

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMĀ UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

PVH/ACLAR/ alumīnija blisteriepakojums ar papīru no aizmugures

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Thelin 100 mg apvalkotās tabletes
Sitaxentan sodium

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Pfizer Limited

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der.līdz: {MM/GGGG}

4. SĒRIJAS NUMURS

Sērija: {numurs}

5. CITA

Zāles vairs nav reģistrētas

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA UN UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

Pudeles etiķete (fiksētas formas)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Thelin 100 mg apvalkotās tabletes
Sitaxentan sodium

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Katra tablete satur 100 mg sitaksentāna nātrija

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozes monohidrātu.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

28 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der līdz:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Pfizer Limited
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Lielbritānija

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/06/353/005

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Sitaxentan

Ierakstāms neredzīgo rakstā ražošanas laikā.

Zāles veids nav reģistrētas

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Zāles vairs nav reģistrētas

LIETOŠANAS INSTRUKCIJA: INFORMĀCIJA ZĀĻU LIETOTĀJAM

Thelin 100 mg apvalkotās tabletes Sitaxentan sodium

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgi simptomi.
- Ja Jūs novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzu izstāstiet to savam ārstam vai farmaceitam.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Thelin un kādam nolūkam to lieto
2. Pirms Thelin lietošanas
3. Kā lietot Thelin
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Thelin
6. Sīkāka informācija

1. KAS IR THELIN UN KĀDAM NOLŪKAM TO LIETO

Thelin ir paredzēts asinsspiediena pazemināšanai asinsvados, un šis spiediens ir paaugstināts plaušu arteriālās hipertensijas gadījumā (PAH). Plaušu arteriālā hipertensija ir jēdziens, kas tiek lietots, kad ir apgrūtināta asins ieplūšana plaušās. Thelin samazina asinsspiedienu, paplašinot šos asinsvadus tā, lai Jūsu sirds darbotos efektīvāk. Tas Jums dos iespēju veikt lielāku fizisku slodzi.

2. PIRMS THELIN LIETOŠANAS

Nelietojiet Thelin šādos gadījumos:

- Ja Jums ir **alerģija** (paaugstināta jutība) uz sitaksentāna nātriju vai citām šo tablešu sastāvdaļām;
- Ja Jums ir vai ir bijušas **smagas aknu problēmas**;
- Ja Jums ir **paaugstināta dažu aknu enzīmu koncentrācija** (konstatē asins pārbaudēs);
- Ja Jūs lietojat **ciklosporīnu A** (izmanto psoriāzes un reimatoīdā artrīta ārstēšanai un aknu vai nieres transplantāta atgrūšanas profilaksei);
- Ja **barojat bērnu ar krūti** (lūdzu, izlasiet sadaļu „Grūtniecība un zīdīšanas periods” zemāk);
- Ja Jūs esat **bērns vai pusaudzis**, jaunāks par 18 gadiem.

Īpaša piesardzība, lietojot Thelin, nepieciešama šādos gadījumos:

- Ja Jūs varētu palikt **stāvoklī** vai ja esat grūtniece (lūdzu, izlasiet sadaļu „Grūtniecība un barošana ar krūti zemāk”);
- Ja Jums **attīstās aknu darbības traucējumi** vai simptomi, kas varētu būt saistīti ar aknām (skat. „Aknu darbības traucējumu pārbaude”, zemāk);
- Ja Jūs **lietojat vai sākat lietot antikoagulantus** (piemēram, varfarīnu, acenokumarolu, fenprokumonu vai fluindionu), lai nepieļautu asins sarecēšanu. Šo preparātu devu nepieciešams noteikt Jūsu ārstam.
- Ja Jūs **lietojat statīnus** (piemēram, pravastatīnu vai simvastatīnu).
- Ja Jūs **lietojat nifedipīnu lielā devā**.

Ja kāds no šiem punktiem attiecas uz Jums, pirms Thelin lietošanas informējiet savu ārstu.

Pirms Thelin lietošanas uzsākšanas, tiks veiktas divas asins analīzes, un, ar intervāliem – ārstēšanas laikā.

Aknu darbības traucējumu pārbaude

Thelin var radīt traucējumus aknās. Jūsu ārsts paņems asins paraugus, lai pārbaudītu aknu darbību pirms ārstēšanas ar sitaksentāna nātriju sākumā un tās laikā. Ir svarīgi, lai šīs pārbaudes tiktu veiktas katru mēnesi ārstēšanas laikā, pat tad, ja Jums nav nekādu simptomu.

Ja Jūs pamanāt kādu no šādām pazīmēm:

- nelabums
- vemšana
- apetītes zudums
- drudzis
- neparasts nogurums
- sāpes kuņģī (vēdera sāpes)
- ādas un acu iekrāsošanās dzeltenā krāsā (dzelte)

Nekavējoties sazinieties ar savu ārstu! Tā var būt pazīme, kas liecina par aknu funkciju traucējumiem.

Anēmijas pārbaude

Šo asins pārbaudi būs nepieciešams veikt pirms ārstēšanas, tad – pēc viena mēneša un trim mēnešiem kopš Thelin tablešu lietošanas sākuma. Pēc tam pārbaudes būs nepieciešams veikt reizi trijos mēnešos, lai pārbaudītu iespējamo anēmiju (samazināts sarkano asins šūnu skaits).

Jūsu drošības nolūkos ir ļoti svarīgi, lai Jums tiktu veiktas regulāras asins pārbaudes.

Citu zāļu lietošana

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis. To skaitā ietilpst arī preparāti, kurus esat iegādājies bez receptes, dabiskie nomierinošie līdzekļi un vitamīni.

Šie medikamenti var ietekmēt Thelin iedarbību.

Nelietojiet Thelin vienlaicīgi ar ciklosporīnu A.

Thelin lietošanā ir nepieciešama piesardzība, ja lietojat vitamīna K antagonistus (piemēram, varfarīnu, acenokumarolu, fenpropionu vai fluindionu).

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nevadiet automašīnu un nelietojiet darbarīkus vai mehānismus, ja jūtat reiboni.

Grūtniecība un zīdīšanas periods

Ja pastāv iespēja palikt stāvoklī, lietojot Thelin, Jums nepieciešams lietot iedarbīgu kontracepcijas metodi. Jūsu ārsts sniegs Jums padomu par piemērotu kontracepcijas metodi. Lietojot Thelin, jūsu ārsts var jums ieteikt ik mēnesi veikt grūtniecības testu.

Ja Jums iztrūkst mēnešreizes vai Jūs varētu būt stāvoklī, nekavējoties sazinieties ar savu ārstu. Viņš vai viņa var vēlēties, lai Jūs pārtrauktu Thelin lietošanu. **Informējiet savu ārstu nekavējoties, ja plānojat grūtniecību tuvākajā nākotnē.**

Nebarojiet bērnu ar krūti šī preparāta lietošanas laikā. Nav zināms, vai tas nenokļūst mātes pienā.

Svarīga informācija par kādu no Thelin sastāvdaļām

Thelin tabletes satur laktozes monohidrātu. Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

3. KĀ LIETOT THELIN

Parastā deva ir 100 mg tablete vienu reizi dienā.

Vienmēr lietojiet Thelin tieši tā, kā Jūsu ārsts Jums stāstījis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

- **Centieties lietot tableti katru dienu vienā un tai pašā laikā**, lai labāk atcerētos. Norijiet tableti veselu, uzdzerot ūdeni. Nav nozīmes, vai tablete tiek lietota kopā ar ēdienu vai nē.

Nelietojiet dienā vairāk kā vienu tableti! Jums var būt jālieto Thelin mēnesi vai divus, pirms sajūtat tā iedarbību.

Ja esat lietojis Thelin vairāk nekā noteikts

Ja Jūs atceraties, ka esat ieņēmis vairāk Thelin, nekā Jūsu ārsts ir ieteicis (vai, ja kāds cits ir izdzēris dažas Jūsu Thelin tabletes), nekavējoties sazinieties ar savu ārstu. Ja ar ārstu nav iespējams sazināties, dodieties uz tuvāko slimnīcu un paņemiet kastīti ar medikamentiem sev līdz.

Ja esat aizmirsis lietot Thelin

Ja esat aizmirsis izdzert norādīto devu, iedzeriet to, cik drīz vien atceraties, bet **nelietojiet divas tabletes vienā dienā**.

Ja Jūs pārtraucat lietot Thelin

Sazinieties ar ārstu pirms ārstēšanas pārtraukšanas.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šī produkta lietošanu, jautājiet savam ārstam vai farmaceitam.

4. IESPĒJAMĀS BLAKUSPARĀDĪBAS

Tāpat kā citas zāles, Thelin var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ļoti biežas blaknes (vairāk kā 1 no 10 pacientiem):

- galvassāpes

Biežas blaknes (vairāk kā 1 no 100 pacientiem):

- roku un kāju pietūkums
- bezmiegs
- deguna gļotādas pietūkums un deguna asiņošana
- smaganu asiņošana
- vājums, defekācijas grūtības, sāpes kuņģī, gremošanas traucējumi un caureja
- piesārtums
- muskuļu krampji
- reibonis
- noguruma sajūta
- Jūsu asinīm var būt pagarināts recēšanas laiks
- ādas vai acābolu dzelte un pastāvīga slikta dūša un/vai vemšana var norādīt uz izmaiņām aknu funkcijā.

Retas blaknes (mazāk kā 1 no 1000 pacientiem):

- aknu bojājums
- izsitumi
- anēmija (zems sarkano asinsķermenīšu skaits).

Lai iegūtu sīkāku informāciju par aknu problēmām, skatīt 2.sadaļu „Aknu darbības traucējumu pārbaude”.

Ja novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzam par tām izstāstīt ārstam vai farmaceitam.

5. KĀ UZGLABĀT THELIN

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

Nelietot Thelin pēc derīguma termiņa beigām, kas ir norādīts uz blisteriepakojuma, pudeles vai kārbas pēc uzraksta „Derīgs līdz”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Zāles nedrīkst izmest kopā ar saimniecības atkritumiem vai kanalizācijā. Vaicājiert farmaceitam par nevajadzīgo zāļu likvidēšanu. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. SĪKĀKA INFORMĀCIJA

Ko Thelin satur

- **Aktīvā viela** ir sitaksentāna nātrijs.

Citas sastāvdaļas ir:

- **Tabletes saturā** ir celuloze, mikrokristalīns (E460), laktozes monohidrāts, hipromelloze (E464), nātrija cietes glikolāts, magnija stearāts (E470b), b. zūdēns dinātrija fosfāts (E339), askorbilpalmitāts (E304), dinātrija edetāts un monohāzisks nātrija fosfāts (E339).
- **Tabletes apvalks** satur stearīnskābi (E570b), hipromellozi (E464), mikrokristālisko celulozi (E460), titāna dioksīdu (E171), dzeltēno dzelzs oksīda dehidrātu (E172), sarkano dzelzs oksīda dehidrātu (E172) un talku (E553b).

Thelin tablešu ārējais izskats un iepakojums

Thelin 100 mg apvalkotās tabletes ir dzeltenīgi oranžas kapsulas veida tabletes ar iegravētu uzrakstu „T-100” vienā pusē.

Thelin ir pieejams blisteriepakojumos pa 14, 28, 56, un 84 tabletēm un pudelēs pa 28 tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Reģistrācijas apliecības īpašnieks:

Pfizer Limited
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Lielbritānija

Ražotājs

Pfizer Service Company
Hoge Wei 10
B-1930
Zaventem
Beļģija

Lai iegūtu papildus informāciju par šīm zālēm, lūdzu kontaktēties ar Reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību.

België /Belgique / Belgien

Pfizer S.A./N.V.

Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Luxembourg/Luxemburg

Pfizer S.A.

Tél: +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)1 524 15-0

Ελλάδα

Pfizer Hellas A.E.

Τηλ: +30 210 7517981-3

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 za svetovanja področja farmaceutske dejavnosti

Tel: +386 (0)1 52 11 400

Ísland

Vistor hf.

Tel: + 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

Šī lietošanas instrukcija akceptēta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas zāļu aģentūras (EMA) mājas lapā
<http://www.ema.europa.eu/> kur ir arī saites uz citām mājas lapām par retām slimībām un to ārstēšanu.

Zāles vairs nav reģistrētas