

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

Vaistinis preparatas neberegistruotas

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Thelin 100 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 100 mg sitaksentano natrio druskos.

Pagalbinės medžiagos:

Preparato sudėtyje taip pat yra 166,3 mg laktozės monohidrato.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė.

Kapsulės pavidalo geltonai oranžinės spalvos plėvele dengtos tabletės vienoje pusėje įspaustu užrašu „T-100“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Ligonių, sergančių III funkcinės klasės pagal PSO klasifikaciją plaučių arterijos hipertenzija (PAH), gydymas fiziniu pajėgumui pagerinti. Nustatyta, kad vaistinis preparatas yra veiksmingas gydant pirminę plaučių hipertenziją ir plaučių hipertenziją susijusią su jungiamojo audinio liga.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą preparatu pradėti ir jo eigą stebėti gali tik gydytojas, turintis PAH gydymo patirties.

Thelin yra skirtas gerti kasdien vienkartinėmis 100 mg dozėmis. Vaistą galima vartoti su maistu arba nevalgius ir bet kuriuo dienos metu.

Jeigu gydant Thelin preparatu bent 12 savaičių, ligonio klinikinė būklė vis tiek blogėja, reikėtų ieškoti alternatyvių gydymo būdų. Visgi tarp daugelio ligonių, kurių gydomojo atsako 12-ąją Thelin vartojimo savaitę nebuvo nustatyta, 24-ąją gydymo šiuo preparatu savaitę pastebėtas pagerėjimas, todėl reikėtų pagalvoti apie papildomą 12 savaičių gydymą.

Didesnės dozės nesuteikė papildomo naudingo poveikio, kad atsvėtų padidėjusią nepageidaujamų reiškinių, ypač kepenų pakenkimo, riziką (žr. 4.4 skyrių).

Gydymo nutraukimas

Staigaus sitaksentano natrio druskos vartojimo nutraukimo patirtis ribota. Ūmaus būklės pablogėjimo nepastebėta.

Dozavimas esant kepenų funkcijos sutrikimui

Klinikinių tyrimų dalyvaujant ligoniams, turintiems kepenų funkcijos sutrikimų, neatlikta. Thelin kontraindikuotinas ligoniams, kurių organizme prieš pradedant gydymą yra padidėjęs kepenų aminotransferazių aktyvumas ($> 3 \times$ viršutinė normos riba [VNR]) arba tiesioginio bilirubino koncentracija prieš pradedant gydymą padidėjusi $> 2 \times$ VNR (žr. 4.3 skyrių).

Dozavimas esant inkstų funkcijos sutrikimui

Ligoniams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, dozės koreguoti nereikia.

Vartojimas vaikams ir paaugliams (< 18 metų)

Thelin nerekomenduojama vartoti jaunesniems nei 18 metų vaikams ir paaugliams, nes duomenų apie saugumą ir veiksmingumą nėra.

Senyvi ligoniai

Vyresniems nei 65 metų ligoniams dozės koreguoti nereikia.

Vartojimas kartu su kitais vaistiniais preparatais

Kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų metu nebuvo tirta, ar saugu ir veiksminga gydyti PAH, skiriant Thelin kartu su kitais vaistiniais preparatais (pvz.: epoprostenoliu, sildenafiliu, iloprostu). Todėl skirti kartu su kitais vaistiniais preparatais rekomenduojama atsargiai.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai pagalbinei medžiagai.

Nuo lengvo iki sunkaus pobūdžio kepenų funkcijos sutrikimas (A–C klasės pagal *Child-Pugh* klasifikaciją).

Padidėjusi aminotransferazių koncentracija prieš gydymo pradžią (aspartato aminotransferazės (AST) ir (arba) alanino aminotransferazės (ALT) kiekis > 3 kartus viršija didžiausią leistiną normos ribą).

Prieš pradėdant gydymą, tiesioginio bilirubino koncentracija padidėjusi > 2 x VNR.

Vartojimas kartu su ciklosporinu A (žr. 4.5 skyrių).

Žindymas (žr. 4.6 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Monoterapijos Thelin veiksmingumas nėra nustatytas ligoniams, sergantiems PAH, kuri pagal NYHA/PSO klasifikaciją priskiriama IV funkicinei klasei. Jei klinikinė ligonio būklė blogėja, reikia apsvarstyti perėjimą prie gydymo, rekomenduojamo esant sunkiai šios ligos stadijai (pvz., epoprostenoliu, žr. 4.2 skyrių).

Kepenų funkcija

Kepenų funkcijos pakitimai siejami su PAH. Endotelino receptorių antagonistų klasės preparatai yra taip pat siejami su kepenų funkcijos sutrikimais.

AST ir (arba) ALT koncentracijos padidėjimas, susijęs su Thelin preparato vartojimu, pasireiškia tiek ankstyvuojų, tiek vėlyvuojų gydymo laikotarpiu, paprastai progresuoja lėtai ir tipškai yra besimptomis. Klinikinių tyrimų metu šie pokyčiai paprastai buvo grįžtami, kai buvo laikomasi stebėjimo ir gydymo nutraukimo rekomendacijų. Tęsiant gydymą sitaksentano natrio druska, aminotransferazių kiekis kepenyse gali savaime atsistatyti.

Toksinio poveikio kepenims mechanizmas iki galo neištirtas ir gali būti skirtingas, vartojant įvairius endotelino receptorių antagonistus. Pradedant gydymą sitaksentanu pacientams, kurie nutraukė kitų endotelino receptorių antagonistų vartojimą dėl kepenų fermentų sutrikimų, reikia imtis atitinkamų atsargumo priemonių (žr. 4.8 skyrių).

Kadangi su gydymu susijęs AST ir (arba) ALT koncentracijos padidėjimas gali būti sunkaus kepenų pakenkimo požymis, kepenų aminotransferazių koncentraciją būtina nustatyti prieš gydymo pradžią ir vėliau ją tikrinti kas mėnesį. Jeigu prieš pradėdant gydymą, AST ir (arba) ALT aktyvumas yra > 3 x VNR arba tiesioginio bilirubino koncentracija yra > 2 x VNR, sitaksentano vartoti negalima (žr. 4.3 skyrių).

Rekomendacijos ALT ir (arba) AST koncentracijai padidėjus aktyvios gydymo fazės metu
Jeigu ALT ir (arba) AST analizės rodikliai padidėja iki toliau nurodyto lygmens, reikia keisti stebėjimo ir gydymo būdus.

$> 3 \text{ ir } \leq 5 \times \text{VNR}$. Rodmenis reikia patvirtinti, atliekant kitą kepenų funkcijos tyrimą. Pasitvirtinus, sprendimą dėl tolimesnio Thelin vartojimo ar vartojimo nutraukimo reikia priimti individualiai. Aminotransferazių aktyvumą toliau reikia tikrinti bent kas 2 savaites. Jeigu aminotransferazių aktyvumo lygis atsistato į nustatytą prieš gydymą, apsvaistoma pradinio gydymo plano atnaujinimo galimybė, laikantis toliau aprašytų sąlygų.

$> 5 \text{ ir } \leq 8 \times \text{VNR}$. Rodmenis reikia patvirtinti atliekant kitą kepenų funkcijos tyrimą. Pasitvirtinus, būtina nutraukti gydymą ir stebėti aminotransferazių kiekį bent kas 2 savaites, kol koncentracija normalizuosis. Jei aminotransferazių koncentracijos lygis grįžta į nustatytą prieš gydymą, reikėtų vėl pradėti gydymą Thelin preparatu pagal toliau aprašytas sąlygas.

$> 8 \times \text{VNR}$. Gydymą būtina nutraukti ir pakartotinai skirti Thelin negalima.

Jei kartu su padidėjusiu aminotransferazių kiekiu pasireiškia kepenų pakenkimo simptomų (kaip antai pykinimas, vėmimas, anoreksija, karščiavimas, pilvo skausmas, gelta arba neįprasta letargija ar nuovargis) arba bendro bilirubino koncentracija padidėja iki $> 2 \times \text{VNR}$, gydymą būtina nutraukti ir pakartotinai skirti Thelin negalima.

Pakartotinas gydymo skyrimas

Vėl pradėti gydymą Thelin preparatu galima tik tuo atveju, jei tikėtina, gydymo Thelin preparatu nauda didesnė už potencialią riziką ir jei aminotransferazės koncentracija kepenyse neviršija prieš gydymą nustatytų lygių. Rekomenduojama pasikonsultuoti su hepatologu. Pakartotinai pradedant gydymą būtina laikytis 4.2 skyriuje išdėstytų rekomendacijų. Vėl pradėjus gydymą, aminotransferazių koncentraciją būtina patikrinti per 3 dienas, paskui vėl patikrinti po 2 savaičių, o po to tikrinti pagal anksčiau pateiktas rekomendacijas.

Kepenų funkcijos sutrikimas prieš gydymą

Klinikinių tyrimų dalyvaujant ligoniams, turintiems kepenų funkcijos sutrikimų, neatlikta. Thelin kontraindikuotinas ligoniams, kurių organizme prieš pradedant gydymą yra padidėjęs kepenų aminotransferazių aktyvumas ($> 3 \times \text{VNR}$) arba tiesioginio bilirubino koncentracija prieš pradedant gydymą padidėjusi $> 2 \times \text{VNR}$ (žr. 4.3 skyrių).

Kraujavimas

Vartojant Thelin, padidėja kraujavimo, dažniausiai pasireiškiančio epistakse ir dantenų kraujavimu, rizika.

Vitamino K antagonistų grupė

Thelin padidina vitamino K antagonistų, kaip antai varfarino, acenokumarolio ir fenprokumono, kiekį plazmoje (žr. 4.5 skyrių).

Vaistiniai preparatai, slopinantys organinių anijonų pernašos polipeptidus (OATP)

Sąveikos su stipriais OATP baltymų nešiklių inhibitoriais (pvz., kai kuriais statiniais, proteinazės inhibitoriais, tuberkulostatikais) dydis nežinomas. Ligonius, kuriems reikia kartu skirti šiuos preparatus, būtina atidžiai stebėti, ar neatsiranda su sitaksentano natrio druska susijusių nepageidaujamų reiškinių, nes sąveika gali sukelti sitaksentano natrio druskos koncentracijos padidėjimą kraujo plazmoje (žr. 4.5 skyrių).

Geriamieji kontraceptiniai preparatai

Thelin vartojant kartu su geriamaisiais kontraceptiniais preparatais, estrogenų ekspozicija padidėja (žr. 4.5 skyrių). Todėl, ypač rūkančioms moterims, padidėja tromboembolijos rizika. Atsižvelgiant į teoriškai didesnę tromboembolijos riziką, reikia apgalvotai tradiciniu būdu kartu vartoti vitamino K antagonistų.

Nėštumas

Dėl galimo teratogeninio poveikio vaisingoms moterims gydymo Thelin pradėti negalima, išskyrus atvejus, kai moteris naudoja patikimą kontracepcijos metodą. Prireikus būtina atlikti nėštumo testą (žr. 4.6 skyrių).

Plaučių venų okliuzinė liga (PVOL)

Duomenų apie Thelin vartojimą pacientams, kurie serga plaučių arterijos hipertenzija, susijusia su plaučių venų okliuzine liga, nėra. Vis dėlto tokiems pacientams vartojant vazodilatatorių (daugiausiai prostaciklinų) pastebėta gyvybei pavojingos plaučių edemos atvejų. Taigi, jeigu plaučių arterijos hipertenzija sergantiems pacientams vartojant Thelin atsiranda plaučių edemos požymių, reikia pagalvoti apie tai, kad ši būklė gali būti susijusi su plaučių venų okliuzine liga.

Hemoglobino koncentracija

Gydymas Thelin buvo susijęs su nuo dozės priklausomu hemoglobino koncentracijos sumažėjimu (žr. 4.8 skyrių). Toks hemoglobino koncentracijos sumažėjimas daugeliu atvejų buvo nustatytas per pirmą gydymo savaitę ir hemoglobino koncentracija stabilizavosi 4-tą gydymo Thelin savaitę. Rekomenduojama patikrinti hemoglobino koncentraciją prieš gydymą, po 1 ir 3 gydymo mėnesių ir vėliau kas 3 mėnesius. Jeigu pasireiškia žymus hemoglobino koncentracijos sumažėjimas, būtina atlikti papildomus tyrimus ir nustatyti priežastį ir specialaus gydymo būtinybę.

Pagalbinės medžiagos

Thelin tablečių sudėtyje yra laktozės monohidrato. Šio vaisto negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, *Lapp* laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sitaksentano natrio druska metabolizuojama kepenyse, veikiant P450 CYP2C9 ir CYP3A4/5 izofermentams. Sitaksentano natrio druska yra CYP2C9 ir mažesne apimtimi CYP2C19, CYP3A4/5 bei CYP2C8 izofermentų inhibitorius. Kartu vartojama sitaksentano natrio druska gali padidinti vaistinių preparatų, kurių metabolizmą daugiausiai veikia CYP2C9, koncentracijas plazmoje. Vartojant kartu su vaistiniais preparatais, kurių metabolizmą veikia CYP2C19 arba CYP3A4/5 izofermentai, kliniškai reikšmingos sąveikos nesitikima. Sitaksentano natrio druska neturi poveikio nešikliui p-glikoproteinui, bet teigiama, kad yra OATP baltymų nešiklių substratas.

Kitų vaistinių preparatų poveikis Thelin

Organinių anijonų pernašos polipeptidų (OATP) inhibitoriai. Vartojant kartu su stipriu OATP inhibitoriumi ciklosporinu A, sitaksentano C_{min} padidėjo 6 kartus, AUC padidėjo 67 %, taigi pacientams, kurie vartoja sisteminio poveikio ciklosporiną A, Thelin vartoti negalima (žr. 4.3 skyrių). Ciklosporino A klirensas nepakito.

Sąveikos su kitokiais OATP inhibitoriais (kai kuriais HMG CoA reduktazės inhibitoriais, pavyzdžiui, atorvastatinu, proteazės inhibitoriais, pavyzdžiui, ritonaviru, tuberkulostatikais, pavyzdžiui, rifamicinu) dydis nežinomas, bet ji gali lemti sitaksentano koncentracijos plazmoje padidėjimą. Klinikinė šio reiškinio reikšmė nežinoma. Pacientus, kuriems būtina šiuos vaistinius preparatus vartoti kartu, reikia atidžiai stebėti. Be to, klinikinių sąveikos su vidutinio stiprumo OATP inhibitoriumi nefinaviru ir mažą afinitetą turinčiu OATP inhibitoriumi pravantatinu tyrimų duomenimis, kliniškai reikšmingu sitaksentano koncentracijos plazmoje pokyčių nebuvo.

Flukonazolas (CYP2C19, CYP2C9 ir CYP3A4/5 inhibitorius). Thelin vartojant kartu su flukonazolu, sitaksentano natrio druskos klirensas nepakito.

Ketokonazolas (CYP3A4/5 substratas ir inhibitorius). Thelin vartojant kartu su ketokonazolu, nei sitaksentano natrio druskos, nei ketokonazolo klirensas kliniškai reikšmingai nepakito.

Nelfinaviras (CYP3A4/5, CYP2C19 substratas). Thelin vartojant kartu su nelfinaviru, nei sitaksentano natrio druskos, nei nelfinaviro klirensas kliniškai reikšmingai nepakito. Nelfinaviro klirensas kliniškai nereikšmingai pakito vieno tiriamojo, kurio organizme CYP2C19 veikiamas metabolizmas yra silpnas, organizme.

Thelin poveikis kitiems vaistiniams preparatams.

Varfarinas (K vitamino antagonistas, CYP2C9 substratas). Kartu vartojama sitaksentano natrio druska 2,4 karto padidino S-varfarino ekspoziciją. Sitaksentano natrio druska gydomiems varfariną vartojantiems asmenims gydomasis krešėjimo slopinimas (tikslinis tarptautinis normalizuotas santykis [TNS] – angl., *International Normalised Ratio [INR]*) pasireiškia vartojant mažesnes antikoagulantų dozes. Tikimasi, kad panašus krešėjimo slopinimas pasireikš ir vartojant varfarino analogus, įskaitant acenokumarolį, fenprokumoną ir fluindioną. Jeigu pacientui pradedamas gydymas vitamino K antagonistais, rekomenduojama pradėti nuo pačios mažiausios esamos K vitamino antagonistų dozės. vitamino K antagonistų jau vartojantiems ligoniams vitamino K antagonistų dozę rekomenduojama sumažinti, kai pradedamas gydymas sitaksentano natrio druska. Visais atvejais TNS rodiklį reikia tikrinti reguliariai. Kol tikslinis TNS rodiklis yra pasiekiamas, vitamino K antagonistų dozę reikia didinti pamažu. Jeigu TNS stebimas netinkamai ir vitamino K antagonistų ekspozicijos padidėjimas lieka neišaiškintas, gali pasireikšti sunkus ar gyvybei pavojingas kraujavimas.

Geriamieji kontraceptikai (CYP3A4/5 substratai). Thelin vartojant kartu su Ortho-Novum 1/35 (1 mg noretindrono/0,035 mg etinilestradiolio), etinilestradiolio (CYP3A4/5 substratas) ir noretindrono (CYP3A4/5) ekspozicija padidėjo atitinkamai 59 % ir 47 %. Įvertinus folikulus stimuliuojančio hormono (FSH), liuteinizuojančio hormono (LH) ir progesterono koncentraciją kraujo plazmoje, nustatyta, kad Thelin poveikio geriamojo kontraceptiko ovuliaciją slopinančiam aktyvumui neturėjo.

Sildenafilis (CYP3A4 substratas). Vienkartinę 100 mg sildenafilio dozę pavartojus kartu su Thelin, sildenafilio C_{max} ir AUC_{∞} padidėjo atitinkamai 18 % ir 28 %. Aktyvaus metabolito n-desmetilsildenafilio C_{max} ar AUC pokyčių nebuvo. Šie sildenafilio koncentracijos pokyčiai plazmoje buvo laikomi kliniškai nereikšmingais. Sąveika su sildenafiliu gali būti sunki, jeigu pasireiškia pavojinga hipotenzija. Tyrimų rezultatai rodo, kad kartu su sitaksentano natrio druska vartojamo sildenafilio dozės keisti nereikia.

Nifedipinas (CYP3A4/5 substratas). Kartu su Thelin vartojamo nifedipino klirensas kliniškai reikšmingai nepakito. Ši sąveika buvo tirta tik vartojant mažas nifedipino dozes. Todėl ekspozicijos padidėjimo vartojant didesnes nifedipino dozes atmesti negalima.

Omeprazolas (CYP2C19 substratas). Thelin vartojant kartu su omeprazolu, omeprazolo AUC_{0-24} padidėjo 30 %, o C_{max} nepakito. Ploto po koncentracijos kreive (AUC) pokyčiai nebuvo laikomi kliniškai reikšmingais.

Digoksinas (p-glikoproteino substratas). Kartu su Thelin vartojamo digoksino farmakokinetinės savybės nepakito, tai rodo, kad poveikio jo nešikliui p-glikoproteinui nebuvo.

Klinikinių sąveikos su CYP2C8 substratu tyrimų neatlikta. Todėl nepageidaujamos sąveikos su tokiu vaistiniu preparatu paneigti negalima.

4.6 Nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie sitaksentano natrio druskos vartojimą nėštumo metu nėra. Sitaksentano natrio druska žiurkėms sukėlė teratogeninį poveikį (žr. 5.3 skyrių). Galimas poveikis žmogui nežinomas. Thelin negalima vartoti nėštumo metu, išskyrus neabejotinai būtinus atvejus, t. y., kai negalima skirti alternatyvių gydymo būdų.

Žindymo laikotarpis

Žiurkių patelių, kurios buvo gydytos sitaksentano natrio druska, žindomų jauniklių kraujo plazmoje buvo aptikta sitaksentano natrio druskos, tai rodo, kad sitaksentano natrio druskos pateko į žiurkių pieną. Nežinoma, ar sitaksentano natrio druska išsiskiria į moters pieną. Thelin vartojančioms moterims kūdikio krūtimi maitinti negalima.

Vaisingos moterys

Dėl galimo teratogeninio poveikio vaisingo amžiaus moterims negalima skirti gydymo šiuo preparatu, nebent jos naudotų patikimą kontracepcijos metodą. Esant reikmei, būtina atlikti nėštumo testą.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus netirtas. Žinomas nepageidaujamas poveikis yra svaigulys, kuris gali veikti gebėjimą vairuoti ar valdyti mechanizmus.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Bendras apibūdinimas

Thelin saugumas įvertintas klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo daugiau kaip 1200 PAH sergančių pacientų, ir po vaistinio preparato patekimo į rinką gautais saugumo duomenimis. PAH sergantiems tiriamiesiems vartojant rekomenduojamą dozę placebo kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu, dažniausiai pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos į vaistinį preparatą, kurios bent potencialiai buvo siejamos su gydymu Thelin preparatu, buvo galvos skausmas (15 % ligonių) bei periferinė edema ir nosies užburkimas (po 9 % ligonių).

Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateiktas mažėjančio sunkumo tvarka. Naudojami tokie sutrikimų dažnio apibūdinimai: *labai dažni* ($\geq 1/10$), *dažni* (nuo $> 1/100$ iki $< 1/10$), *nedažni* (nuo $> 1/1000$ iki $\leq 1/100$), *reti* (nuo $> 1/10\,000$ iki $\leq 1/1000$), *labai reti* ($\leq 1/10\,000$).

Nepageidaujamos reakcijos

Organų sistemų klasės / nepageidaujama reakcija	Dažnis
<i>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</i>	
Hemoglobino sumažėjimas (retais atvejais sukeliantis anemiją), hematokrito sumažėjimas.	Nedažni
<i>Nervų sistemos sutrikimai</i>	
Galvos skausmas	Labai dažni
Nemiga, galvos svaigimas.	Dažni
<i>Kraujagyslių sutrikimai</i>	
Kraujavimas iš dantenų, kraujo priplūdimas į kaklą ir veidą.	Dažni
<i>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai</i>	
Nosies užgulimas, kraujavimas iš nosies.	Dažni
<i>Virškinimo trakto sutrikimai</i>	
Pykinimas, vidurių užkietėjimas, viršutinės pilvo dalies skausmas, vėmimas, dispepsija ir viduriavimas.	Dažni

<i>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</i>	
Kepenų aminotransferazių suaktyvėjimas, bilirubino padaugėjimas (susijęs su kepenų aminotransferazių suaktyvėjimu)	Dažni
Simptominis hepatitas	Reti
<i>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</i>	
Išbėrimas (įvairaus tipo ir pasireiškimo).	Reti
<i>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</i>	
Raumenų mėšlungis.	Dažni
<i>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</i>	
Nuovargis, edema (dažniausiai periferinė)	Dažni
<i>Tyrimai</i>	
TNS padidėjimas (kartu vartojant vitamino K antagonistus). Protrombino laiko (PL) pailgėjimas (kartu vartojant vitamino K antagonistus).	Dažni

Kepenų aminotransferazių koncentracijos padidėjimas (žr. 4.4 skyrių)

Su sitaksentano natrio druska yra siejama padidėjusi ALT ir (arba) AST koncentracija. Geriamojo preparato klinikinių tyrimų II ir III fazių metu tiriant PAH sergančius ligonius, padidėjusi ALT ir (arba) AST > 3 x VNR buvo pastebėta tarp 5 % placebo vartojusių ligonių (n = 155) ir tarp 7 % 100 mg Thelin preparatu gydytų ligonių (n = 887). Padidėjusios ALT reikšmės > 5 x VNR buvo nustatytos tarp 4 % (36/887) 100 mg sitaksentano doze vieną kartą per parą vartojusių ligonių ir tarp 0,6 % placebo grupės tiriamųjų (1/155). Tarp ligonių, gydytų kasdienine vienkartinė 100 mg sitaksentano doze, padaugėjo simptominio hepatito atvejų.

Be to, sitaksentano grupėje buvo pacientų (n = 53), kurie nutraukė kitokio endotelino receptorių antagonistų vartojimą dėl kepenų funkcijos sutrikimo. Šios specialios grupės pacientams buvo didesnė ALT ir (arba) AST padidėjimo > 3 x VNR rizika (19 %; n = 10/53). Tai rodo, kad šios grupės pacientus gydyti sitaksentanu reikia atsargiai.

Hemoglobino koncentracijos sumažėjimas (žr. 4.4 skyrių)

Bendras vidutinis hemoglobino koncentracijos sumažėjimas Thelin preparatu gydomiems ligoniams buvo 0,5 g/dl (pokytis nuo gydymo pradžios iki pabaigos). Placebu kontroliuojamų tyrimų metu žymus hemoglobino kiekio sumažėjimas (> 15 % sumažėjimas lyginant su pradiniais rodikliais, vertė mažesnė už mažiausią leistiną normos ribą) buvo pastebėtas tarp 7 % Thelin preparatu gydytų ligonių (n = 149) ir 3 % placebo vartojusių ligonių (n = 155). Hemoglobino koncentracija bent 1 g/dl sumažėjo 60 % Thelin preparatu gydytų ligonių lyginant su 32 % placebo vartojusių ligonių.

Stebėjimas po vaistinio preparato patekimo į rinką

Stebėjimo po vaistinio preparato patekimo į rinką duomenimis, iki šiol pastebėti nepageidaujami reiškiniai buvo panašūs į tuos, kurie nustatyti klinikinių tyrimų metu. Po sitaksentano natrio druskos pavartojimo kartu nustatytas transaminazių suaktyvėjimo (ALT ir [arba] AST) > 8 x VNR ir bendrojo bilirubino koncentracijos padidėjimas > 2 x VNR. Tai gali sukelti kepenų funkcijos nepakankamumą, kuris gali būti mirtinas, ir dėl to būtina reguliariai stebėti transaminazių aktyvumą ir bilirubino koncentraciją.

4.9 Perdozavimas

Specifinės Thelin perdozavimo gydymo patirties nėra. Perdozavus vaistinį preparatą, reikia imtis simptominio ir pagalbinio gydymo priemonių.

Klinikinių tyrimų metu Thelin 7 dienas sveikiems savanoriams buvo kasdien skiriamas geriamosiomis dozėmis po 1000 mg per parą. Geriant šią dozę, dažniausi nepageidaujami reiškiniai buvo galvos skausmas, pykinimas ir vėmimas.

Atvirojo klinikinio hipertenzijos tyrimo metu 10 ligonių iki 2 savaičių du kartus per parą vartojo po 480 mg preparato (apytiksliai 10 kartų didesnė paros dozė už didžiausią žmogui rekomenduojamą dozę). Dažniausiai šiems ligoniams pasireiškę nepageidaujami reiškiniai buvo galvos skausmai (kai kada stiprūs), periferinė edema ir anemija; nė vienas iš šių reiškinų nebuvo laikomas sunkiu.

Atvirų PAH tyrimų duomenimis, nustatytas vienas mirtino kepenų funkcijos nepakankamumo atvejis pacientui, kuris vartojo 600 mg sitaksentano paros dozę (du kartus per parą po 300 mg).

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – vaistiniai preparatai kraujospūdžiui mažinti. ATC kodas – C02KX03

Veikimo mechanizmas

Endotelinas 1 (ET-1) yra stipraus kraujagyslių parakrininio ir autokrininio reguliavimo peptidas plaučiuose, kuris taip pat gali skatinti fibrozę, ląstelių proliferaciją, širdies hipertrofiją bei struktūrų persitvarkymą ir uždegimus. ET-1 baltymo koncentracija kraujo plazmoje ir plaučių audinyje yra padidėjusi ligoniams, sergantiems plaučių arterijos hipertenzija (PAH), kitais širdies ir kraujagyslių sutrikimais bei jungiamojo audinio ligomis, tarp jų skleroderma, ūminiu ir lėtiniu širdies nepakankamumu, miokardo išemija, sisteminė hipertenzija ir ateroskleroze, tai rodo, kad ET-1 gali turėti patogeninio poveikio sukeliant šias ligas. Sergant PAH ir širdies nepakankamumu ir nesant endotelino receptorių antagonizmo, padidėjusi ET-1 koncentracija yra tiesiogiai susijusi su šių ligų sunkumu ir prognoze. Be to, PAH taip pat būdingas sumažėjęs azoto oksido aktyvumas.

ET-1 veikia per endotelino A receptorius (ET_A), esančius ant lygiųjų raumenų ląstelių, ir endotelino B receptorius (ET_B), esančius ant endotelio ląstelių. Pagrindiniai ET-1 jungimosi prie ET_A sukelti reiškiniai yra vazokonstrikcija ir struktūriniai kraujagyslių pokyčiai, o jungimasis prie ET_B receptoriaus sukelia ET_A klirenso ir vazodilatacinius ir (arba) antiproliferacinius pokyčius, iš dalies vykstančius dėl azoto oksido ir prostaciklino išsiskyrimo.

Thelin yra stiprus ($K_i = 0,43$ nM) ir labai selektyvus ET_A receptoriaus antagonistas (maždaug 6500 kartų selektyvesnis ET_A atžvilgiu lyginant su ET_B).

Veiksmingumas

Veiksmingumui nustatyti buvo atlikti du atsitiktinių imčių, dvigubai akli, daugiacentriai, placebo kontroliuojami klinikiniai tyrimai. STRIDE-1 tyrimo, kuriame dalyvavo 178 ligoniai, metu per 12 savaičių gydymo laikotarpį 2 geriamųjų Thelin dozių (100 mg kartą per parą ir 300 mg kartą per parą) veiksmingumas buvo lyginamas su placebo. 18 savaičių trukusio STRIDE-2 tyrimo, atlikto dalyvaujant 246 ligoniams, metu buvo sudarytos 4 gydymosi grupės: placebo vieną kartą per parą, 50 mg Thelin vieną kartą per parą, 100 mg Thelin vieną kartą per parą ir atviras gydymas bozentanu dukart per parą (veiksmingumo rodiklis užkoduotas, vartotas pagal patvirtintus pakuotės įdėklo nurodymus).

STRIDE-4 dalyvavo 98 pacientai, kurie atsitiktinės atrankos būdu suskirstyti į grupes ir 18 savaičių vieną kartą per parą vartojo 50 mg ar 100 mg sitaksentano natrio druskos arba placebo. Visų trijų

tyrimų veiksmingumo vertinamoji baigtis apėmė submaksimalų fizinį pajėgumą, funkcinę klasę pagal PSO ir laikotarpį, per kurį klinikinė būklė pablogėjo, o STRIDE-1 tyrimo metu ir hemodinamiką.

Tiriamieji ligoniai sirgo vidutinio sunkumo ar sunkia (II–IV funkcinę klasių pagal NYHA/PSO klasifikaciją) PAH, sukelta idiopatinės plaučių arterijos hipertenzijos (IPAH, taip pat vadinamos pirmine plaučių hipertenzija), jungiamojo audinio ligos ar įgimtos širdies ydos.

Šių tyrimų metu tiriamasis vaistinis preparatas buvo papildomai skirtas greta ligonių vartojamų vaistų, tarp kurių galėjo būti bet koks digoksino, antikoagulantų, diuretikų, deguonies ir vazodilatatorių (pvz., kalcio kanalų blokatoriai, ACE inhibitoriai) derinys. Į tyrimą nebuvo įtraukti ligoniai, sergantys kepenų liga ar vartojantys netradicinius vaistus PAH gydyti (pvz., iloprostą).

Submaksimalus fizinis pajėgumas. Jis įvertintas 12 savaičių trukusio STRIDE-1 tyrimo metu ir 18 savaičių trukusių STRIDE-2 ir STRIDE-4 tyrimų metu matuojant per 6 minutes nueitą atstumą (6 minučių ėjimo testas). Abiejų STRIDE-1 ir STRIDE-2 tyrimų metu gydymas Thelin preparatu žymiai padidino fizinio krūvio toleranciją. Placebo grupėse nueito atstumo pailgėjimas visoje kohortoje, palyginti su pradiniais duomenimis, buvo atitinkamai 35 metrai ($p = 0,006$; remiantis kovariacine analize) ir 31 metras ($p < 0,05$; remiantis kovariacine analize). STRIDE-4 tyrimo duomenimis, visoje kohortoje nustatytas statistiškai nereikšmingas placebo koreguotas vidutinis pagerėjimas 24,3 metrais ($p = 0,2078$). Tarp ligonių, sergančių PAH, susijusia su jungiamojo audinio liga, STRIDE-1 ir STRIDE-2 tyrimų metu pastebėtas statistiškai reikšmingas skirtumas, palyginti su placebo grupe (37,73 metrai, $p < 0,05$).

Hemodinamikos parametrai. STRIDE-1 tyrimo metu jie buvo įvertinti abiejų funkcinę klasių (II ir III klasės) pacientams. Palyginti su placebo, 12 savaičių gydymas Thelin preparatu statistiškai reikšmingai pagerino plaučių kraujagyslių pasipriešinimą (PKP) ir širdies indeksą (ŠI) (žr. toliau).

Gydymo palyginimas pagal PKP ir ŠI pokytį, palyginti su pradiniu, pagal funkcinę klasę 12-tą savaitę– STRIDE 1: 100 mg sitaksentano, palyginti su placebo

Funkcinė klasė	Vidutinis skirtumas, palyginti su placebo (95% PI)	p-reikšmė
	PKP (dinos*sek./cm ⁵)	
II	-124 (-222,7, -17,8)	0,032
III	-241,2 (-364,6, -136,4)	< 0,001
	ŠI (l/min./m ²)	
II	0,5 (0,2, 0,8)	0,003
III	0,3 (0,1, 0,5)	0,015

Sisteminis kraujagyslių pasipriešinimas (-276 dinos*sek./cm⁵ [(16 %)] pagerėjo po 12 gydymo savaičių. Vidutinio plaučių arterijos spaudimo sumažėjimas 3 mmHg (6 %) nebuvo kliniškai reikšmingas.

Thelin poveikis ligos baigčiai yra nežinomas.

Funkcinė klasė. Vartojant 100 mg sitaksentano natrio druskos, PAH simptomai sumažėjo. Visų tyrimų (STRIDE-1, STRIDE-2 ir STRIDE-4) duomenimis, nustatytas pagerėjimas vertinant pagal funkcinę klasę.

Ilgalaikis išgyvenamumas

Atsitiktinių imčių tyrimų duomenų, įrodančių, kad sitaksentano natrio druskos vartojimas pailgina išgyvenamumą, nėra. Visgi ligoniai, baigiantys STRIDE-2 tyrimo numatytą gydymą, turėjo teisę dalyvauti atviruose tyrimuose (STRIDE-2X ir STRIDE-3). 100 mg sitaksentano natrio druska buvo gydyti iš viso 145 ligoniai ir jų ilgalaikio išgyvenamumo būklė buvo vertinama ne trumpiau kaip 3 metus. Šioje visoje tiriamųjų grupėje Kaplan-Meier metodu apskaičiuotas išgyvenamumo po 1, 2 ir 3 metų rodiklis buvo atitinkamai 96 %, 85 % ir 78 %. Šis išgyvenamumo rodiklis PAH, susijusios su jungiamojo audinio liga, ligonių pogrupyje buvo panašus kaip ir visoje Thelin preparatu gydytoje

grupėje (atitinkamai 98 %, 78 % ir 67%). Šioms prognozėms įtakos galėjo turėti naujo ar papildomo PAH gydymo skyrimas 24 % ligonių pirmaisiais metais.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Išgerta sitaksentano natrio druska greitai absorbuojama. PAH sergantiems ligoniams didžiausia koncentracija kraujo plazmoje susidaro per 1–4 valandas. Absoliutus Thelin biologinis prieinamumas yra nuo 70 % iki 100 %. Preparatą vartojus su labai riebiu maistu, Thelin absorbcijos greitis ($C_{\max}$) sumažėjo 43 %, o didžiausios koncentracijos kraujo plazmoje laikas ($T_{\max}$) pailgėjo (2 kartus) palyginus su vartojimu nevalgius, bet absorbcijos dydis liko tas pats.

Pasiskirstymas

Daugiau kaip 99 % sitaksentano natrio druskos prisijungia prie kraujo plazmos baltymų, daugiausia albumino. Jungimosi intensyvumas nuo koncentracijos kliniškai reikšmingai nepriklauso. Sitaksentano natrio druska į eritrocitus nepatenka ir pro kraujo ir smegenų barjerą, atrodo, neprasiskverbia.

Metabolizmas ir eliminacija

Sveikiems savanoriams gėrus preparato nustatyta, kad sitaksentano natrio druska yra sparčiai metabolizuojama. Remiantis standartinių *in vitro* aktyvumo tyrimų duomenimis, dažniausi metaboliniai produktai kaip ET_A antagonistai veikia mažiausiai 10 kartų silpniau už sitaksentano natrio druską. *In vitro* sitaksentano natrio druską metabolizuoja CYP2C9 ir CYP3A4/5 izofermentai.

In vitro tyrimų, atliktų tiriant žmogaus kepenų mikrosomas ir pirminius hepatocitus, rezultatai rodo, kad sitaksentano natrio druska slopina CYP2C9 izofermentą, o CYP 2C8, CYP2C19 ir CYP3A4/5 izofermentus slopina silpniau.

Maždaug 50–60 % išgertos dozės išsiskiria su šlapimu, o likusioji dalis pašalinama su išmatomis. Mažiau kaip 1 % dozės pašalinama kaip nepakitusi pavidalo veiklioji medžiaga. Galutinis pusinės eliminacijos laikas ($t_{1/2}$) yra 10 valandų. Savanorių tyrimo duomenimis, pastovi koncentracija organizme pasiekama maždaug per 6 dienas.

Po kartotinio rekomenduojamos 100 mg vienkartinės paros dozės vartojimo, nenumatyto kaupimosi kraujo plazmoje nepastebėta. Bet esant 300 mg ir didesnėms dozėms nelinijinės farmakokinetinės savybės sąlygoja neproporcingą sitaksentano natrio druskos koncentracijos padidėjimą kraujo plazmoje.

Atskiros ligonių grupės

Remiantis populiacijos farmakokinetinės analizės duomenimis ir keleto klinikinių tyrimų metu sukauptais duomenimis, nustatyta, kad lytis, rasė ir amžius sitaksentano natrio druskos farmakokinetinėms savybėms kliniškai reikšmingo poveikio neturi.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Kepenų funkcijos sutrikimo poveikis sitaksentano natrio druskos farmakokinetinėms savybėms netirtas. Žr. 4.3 skyrių.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Atlikus kartotinės vaistinio preparato dozės toksinio poveikio tyrimus su pelėmis, žiurkėmis ir šunimis, pastebėta nuo dozės priklausomų kepenų pokyčių (svoris, centrinių skiltelių hipertrofija, kartais nekrozė), vaistus metabolizuojančių fermentų pagausėjimo kepenyse ir šiek tiek sumažėjusių eritrono parametrų. Esant didelėms dozėms, taip pat buvo pastebėtas nuo dozės priklausomas protrombino laiko (PT) ir dalinio aktyvinto tromboplastino laiko (APTT) pailgėjimas, daugiausia tarp žiurkių, bei koagulopatija (kraujavimas) tarp žiurkių ir šunų, bet ne tarp pelių. Šių tyrimų rezultatų reikšmė žmogui nežinoma.

Sėklidžių kanalėlių atrofijos atvejų pastebėta tiriant žiurkes, bet ne peles ar šunis. 26 savaites trukusio bandymo metu buvo nustatyta labai nedaug vidutinės raiškos ar žymios difuzinės ištekamųjų sėklidės kanalėlių atrofijos atvejų, o 99 savaites trukusio tyrimo metu šiek tiek pagausėjo nuo dozės priklausomų minimalios ar nesunkios lokalizuotos atrofijos atvejų skiriant dozes, kurios sukelia nuo 29 iki 94 kartų didesnę ekspoziciją negu ekspozicija žmogaus organizme.

Toksinis poveikis reprodukcijai buvo tirtas tik žiurkėms. Thelin preparatas neturėjo poveikio nei patinėlių, nei patelių vaisingumui. Thelin teratogeninis poveikis žiurkėms nustatytas esant mažiausiai tirtai dozei, kai ekspozicija daugiau kaip 30 kartų viršijo ekspoziciją žmogaus organizme. Pasitaikė nuo dozės priklausomų galvos, burnos, veido ir stambiųjų kraujagyslių malformacijų.

Nepageidaujamo poveikio nesukeliantis lygmuo (angl. *No Observed Adverse Effect Level*, NOAEL) nenustatytas.

Thelin skyrimas žiurkėms patelėms nuo vėlyvojo nėštumo iki žindymo laikotarpio pabaigos, sumažino jauniklių išgyvenamumo rodiklį, taip pat sukėlė sėklidės kanalėlių aplaziją ir vėlyvą makšties atsidadymą esant mažiausiai tirtai ekspozicijai (17–45 kartus didesnė už ekspoziciją žmogaus organizme). Skiriant didesnes dozes patelėms motinoms, pasireiškė didelių ar nenormalios formos kepenų, uždelsto klausos funkcijos vystymosi, vėlyvo apyvarpės atsiskyrimo laiko ir implantuotų embrionų skaičiaus sumažėjimo atvejų.

Nei *in vitro*, nei *in vivo* genetiniai toksikologiniai tyrimai neįrodė potencialaus kliniškai reikšmingo genotoksinio poveikio.

Thelin preparatas neturėjo kancerogeninio poveikio nei 97–99 savaites jį skiriant žiurkėms, nei 6 mėnesius jį skiriant p53^(+/-) transgeninėms pelėms.

6 FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės branduolys

Mikrokristalinė celiuliozė (E460)

Laktozės monohidratas

Hipromeliozė (E464)

Karboksimetilkrakmolo natrio druska

Magnio stearatas (E470b)

Bevandenis dinatrio fosfatas (E339)

Askorbilo palmitatas (E304)

Dinatrio edetatas

Vienbazis natrio fosfatas (E339)

Tabletės plėvelė

Stearino rūgštis (E570b)

Hipromeliozė (E464)

Mikrokristalinė celiuliozė (E460)

Titano dioksidas (E171)

Dehidratuotas geltonasis geležies oksidas (E172)

Dehidratuotas raudonasis geležies oksidas (E172)

Talkas (E553b)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

24 mėnesių

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

6.5 Pakuotė ir jos turinys

PVC/ACLAR/popieriumi dengtos aliuminio folijos lizdinės plokštelės turinčios po 14 tablečių.
Dėžutėse yra po 14, 28, 56 arba 84 tabletes.

Didelio tankio polietileno (DTPE) buteliukai turintys po 28 tabletes.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Specialių reikalavimų nėra.

7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

Pfizer Limited
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Jungtinė Karalystė

8. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

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. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA

2006 rugpjūčio 10

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Naujausią išsamią informaciją apie šį preparatą galite rasti Europos vaistų agentūros (EMA) tinklalapyje: <http://www.ema.europa.eu/>

II PRIEDAS

- A. GAMYBOS LICENCIJOS TURĖTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. RINKODAROS TEISĖS SAUGOS**

A. GAMYBOS LICENCIJOS TURĖTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojų, atsakingų už serijų išleidimą, pavadinimai ir adresai

Pfizer Service Company
Hoge Wei 10
B-1930
Zaventem
Belgija

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. RINKODAROS TEISĖS SĄLYGOS

• TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, TAIKOMI RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJUI

Riboto išrašymo vaistinis preparatas (žr. I priedo (Preparato charakteristikų santraukos) 4.2 skyrių).

• SĄLYGOS IR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

Rinkodaros teisės turėtojas (toliau - RTT) privalo įdiegti tyrimų programą, kurios dėka galėtų gauti tokia informacija: demografinė informacija apie pacientus, kuriems išrašytas Thelin, pašalinės reakcijos ir priežastys dėl kurių nutraukiamas Thelin vartojimas. Šios tyrimo programos detales reikia suderinti su valstybės Europos Sąjungos narės kompetentinga institucija prieš vaisto patekimą į rinką.

RTT turi suderinti valdomos platinimo sistemos detales su Valstybine kompetentinga institucija bei privalo valstybiniu mastu įdiegti tokią programą, kuri užtikrintų, kad visi gydytojai, ketinantys išrašyti Thelin, prieš vaisto išrašymą gautų visą gydytojams skirtą informacijos paketą, susidedantį iš toliau išvardintų dalykų:

- Informacija apie preparatą
- Gydytojams skirta informacija apie Thelin
- Informacinė paciento kortelė
- Informacinė paciento partnerio kortelė

Informacijoje apie Thelin, skirtoje gydytojams, turėtų būti paminėti toliau išvardinti pagrindiniai aspektai:

- Thelin yra teratogeninis
 - Vaisingoms moterims reikia naudoti efektyvią kontracepciją.
 - Galima sąveika su geriamaisiais kontraceptikais bei padidėjusi tromboembolijų rizika
 - Būtina įspėti pacientes apie preparato teratogeninį poveikį, kontracepcijos būtinybę, o esant reikmei, ir nėštumo nustatymo būtinybę, taip pat apie tai, ką daryti pastojimo atveju.
 - Pastojusias pacientes reikia nukreipti apžiūrai ir konsultacijoms pas gydytoją, kuris specializuojasi ar turi patirtį teratologijos bei teratogeninio poveikio diagnozavimo srityje.
- Thelin yra hepatotoksinis
 - Prieš pradedant gydymą ar gydymo metu reikia atlikti kepenų funkcijos patikrinimus
 - Negalima skirti pacientams, kuriems diagnozuotas kepenų funkcijos sutrikimas (A-C klasės pagal *Child-Pugh*).

- Negalima skirti pacientams, kurių tiesioginio bilirubino koncentracija prieš pradedant gydymą padidėjusi $> 2 \times \text{VNR}$.
- Nustačius, kad kepenų fermentų kiekis yra daugiau kaip 3 kartus didesnis už viršutinę normos ribą (VNR):
 - $> 3 \text{ ir } \leq 5 \times \text{VNR}$. Rodmenis reikia patvirtinti, atliekant kitą kepenų funkcijos tyrimą. Pasitvirtinus, sprendimą dėl tolimesnio Thelin vartojimo ar vartojimo nutraukimo reikia priimti individualiai. Aminotransferazių aktyvumą toliau reikia tikrinti bent kas 2 savaites. Jeigu aminotransferazių aktyvumo lygis atsistato į nustatytą prieš gydymą, apsvairstoma pradinio gydymo plano atnaujinimo galimybė.
 - $> 5 \text{ ir } \leq 8 \times \text{VNR}$. Rodmenis reikia patvirtinti atliekant kitą kepenų funkcijos tyrimą. Pasitvirtinus, būtina nutraukti gydymą ir stebėti aminotransferazių aktyvumą bent kas 2 savaites, kol koncentracija normalizuosis. Jeigu aminotransferazių koncentracijos grįžta į prieš gydymą nustatytą lygį, apsvarsčius, gydymą Thelin galima atnaujinti.
 - $> 8 \times \text{VNR}$. Gydymą būtina nutraukti ir pakartotinai skirti Thelin negalima.
- Vartojant Thelin, dažnai sumažėja hemoglobino kiekis ir atitinkami raudonųjų kraujo kūnelių parametrai.
 - Prieš vaisto vartojimą būtina atlikti kraujo kūnelių analizę bei stebėti būklę atitinkamais intervalais.
- Thelin poveikis kraujavimui
 - Sąveikoje su varfarinu ir vitamino K antagonistais, padidėja TNS.
 - Prieš pradedant sitaksentano terapiją, būtina sumažinti nustatytą vitamino K antagonistų dozę
 - Jei jau taikoma natrio sitaksentano terapija, tada gydymą vitamino K antagonistais reikia pradėti mažesnėmis dozėmis.
 - Būtina reguliariai stebėti TNS.
 - Atkreipkite dėmesį į hemoragijos tikimybę ir, jei reikia, atlikite tyrimus.
 - Padidėjusi epistaksės ir dantų kraujavimo rizika
- Dėl Thelin sąveikos su ciklosporinu A gali padidėti Thelin koncentracija kraujyje ir kartu nepageidaujamų reakcijų tikimybė.
- Informacija apie Thelin saugumą yra ribota ir gydytojai yra skatinami įtraukti pacientus į tyrimų programą, kad būtų galima gauti daugiau informacijos apie svarbius šalutinius vaisto poveikius (ŠVP). Tyrimų programa privalo raginti gydytojus apie rimtus ŠVP ir toliau išvardintus ŠVP pranešinėti nedelsiant, o apie nerimtus ŠVP - trijų mėnesių intervalais.

Būtina pateikti tokią informaciją:

- Informacija apie pacientą, išsaugant jo anonimiškumą: amžius, lytis ir PAH etiologija
- Susiję vaistai
- Nutraukimo priežastis
- Nepageidaujamos reakcijos į vaistą (NRV)
- Visos sunkios NRV
- Kepenų fermentų padidėjimas virš $3 \times \text{VNR}$
- Tiesioginio bilirubino koncentracijos padidėjimas $> 2 \times \text{VNR}$
- Anemija
- Hemoragija
- Nėštumas ir jo pasekmės
- Plaučių edema (susijusi su venų okliuzine liga)
- Įtarimai dėl sąveikos su kitais vaistais
- ŠVP, kurie nėra numatyti Preparato charakteristikų santraukoje (PCS).

Informacinėje paciento kortelėje turi būti pateikta tokia informacija:

- Thelin yra teratogeninis.
- Vaisingo amžiaus moterims reikia naudoti efektyvią kontracepciją, taip pat pacientėms privaloma informuoti gydytoją apie bet kokią nėštumo galimybę, prieš gydytojui išrašant naują receptą.
- Pacientėms, įtariančioms, jog jos laukiasi, būtina nedelsiant kreiptis į jas gydantį daktarą.
- Thelin yra hepatotoksinis, todėl būtini reguliarūs kraujo tyrimai.
- Pacientai privalo pranešti gydytojui visus patirtus šalutinius poveikius.
- Pacientai privalo įspėti savo gydytoją, kad vartoja Thelin.

Informacinės paciento kortelės turėtojo partneriui turi būti pateikta tokia informacija:

- Kad Thelin yra teratogeninis ir kad vaisingo amžiaus moterims reikia naudoti efektyvią kontracepciją.

KITOS SĄLYGOS

Farmakologinio budrumo sistema

Prieš vaistinio preparato pateikimą į rinką ir jam esant rinkoje, rinkodaros teisės turėtojas privalo užtikrinti, kad veiktų farmakologinio budrumo sistema, kaip aprašyta rinkodaros pažymėjimo paraiškos 1.8.1 modulio 2.0 versijoje.

Rizikos valdymo planas

Rinkodaros teisės turėtojas įsipareigoja atlikti tyrimus ir užtikrinti papildomas farmakologinio budrumo priemones, išvardytas farmakologinio budrumo plane, kuris atitinka rinkodaros pažymėjimo paraiškos 1.8.2 modulio rizikos valdymo plano 5 versiją ir vėliau Žmonėms skirtų vaistų komiteto patvirtintus atnaujintus rizikos valdymo planus.

Remiantis Žmonėms skirtų vaistų komiteto rekomendacijomis dėl žmonėms skirtų vaistinių preparatų rizikos valdymo sistemų, atnaujintą rizikos valdymo planą reikia pateikti kartu su periodiškai atnaujinamu saugumo protokolu (PASP).

Be to, atnaujintą rizikos valdymo planą reikia pateikti:

- gavus naujų duomenų, kurie gali turėti įtakos esamam saugumo apibūdinimui, farmakologinio budrumo planui arba rizikos mažinimo priemonėms;
- per 60 dienų, kai pasiekiami svarbūs (farmakologinio budrumo ar rizikos sumažinimo) etapai;
- Europos vaistų agentūrai pareikalavus.

III PRIEDAS

ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

Vaistinis preparatas neberegistruotas

A. ŽENKLINIMAS

Vaistinis preparatas neberegistruotas

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS**LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Thelin 100 mg plėvele dengtos tabletės
Sitaksentano natrio druska

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekvienoje tabletėje yra 100 mg sitaksentano natrio druskos.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje laktozės monohidratas

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

14 plėvele dengtų tablečių lizdinėje plokštelėje
28 plėvele dengtos tabletės lizdinėse plokštelėse
56 plėvele dengtos tabletės lizdinėse plokštelėse
84 plėvele dengtos tabletės lizdinėse plokštelėse

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP: {MMMM/MM}

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Pfizer Limited
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Jungtinė Karalystė

12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/06/353/001 (14 plėvele dengtų tablečių lizdinėje plokštelėje)
EU/1/06/353/002 (28 plėvele dengtos tabletės lizdinėje plokštelėje)
EU/1/06/353/003 (56 plėvele dengtos tabletės lizdinėje plokštelėje)
EU/1/06/353/004 (84 plėvele dengtos tabletės lizdinėje plokštelėje)

13. SERIJOS NUMERIS

Lot: {numeris}

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

sitaksentanas

Informacija Brailio raštu bus įrašyta gamybos metu.

MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ JUOSTELIŲ

PVC/ACLAR/popieriumi dengtos aliuminio folijos lizdinės plokštelės

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Thelin 100 mg plėvele dengtos tabletės
Sitaksentano natrio druska

2. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS

Pfizer Limited

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP: {MMMM/MM}

4. SERIJOS NUMERIS

Lot: {numeris}

5. KITA

Vaistinis preparatas neberegistruotas

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS**Buteliuko etiketė (lipni etiketė-brošiūra)****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Thelin 100 mg plėvele dengtos tabletės
Sitaksentano natrio druska

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekvienoje tabletėje yra 100 mg sitaksentano natrio druskos.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje laktozės monohidratas

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

28 plėvele dengtos tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP:

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Pfizer Limited
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Jungtinė Karalystė

12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/06/353/005

13. SERIJOS NUMERIS

Lot:

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

sitaksentanas

Informacija Brailio raštu bus įrašyta gamybos metu.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

B. PAKUOTĒS LAPELIS

Vaistinis preparāts neberegistrēots

PAKUOTĖS LAPELIS: INFORMACIJA VARTOTOJUI

Thelin 100 mg plėvele dengtos tabletės sitaksentano natrio druska

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos simptomai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškia sunkus šalutinis poveikis arba pastebėjote šiame lapelyje nenurodytą šalutinį poveikį, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Lapelio turinys

1. Kas yra Thelin ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Thelin
3. Kaip vartoti Thelin
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Thelin
6. Kita informacija

1. KAS YRA THELIN IR KAM JIS VARTOJAMAS

Thelin preparatas yra vartojamas siekiant sumažinti kraujospūdį kraujagyslėse, kai šis spaudimas yra pakilęs sergant plaučių arterijos hipertenzija (PAH). Plaučių arterijos hipertenzijos sąvoka apibūdina būklę, kai širdžiai sunku pumpuoti kraują į plaučius. Thelin sumažina kraujospūdį tas kraujagysles praplėsdamas, ir Jūsų širdis gali veiksmingiau varyti kraują. Tai suteiks Jums galimybę aktyviau užsiimti įvairia veikla.

2. KAS ŽINOTINA PRIEŠ VARTOJANT THELIN

Thelin vartoti negalima

- jeigu yra **alergija** (padidėjęs jautrumas) sitaksentano natrio druskai ar bet kuriai pagalbinei šių tablečių medžiagai;
- jeigu turite ar turėjote **sunkių kepenų veiklos sutrikimų**;
- jeigu **yra padidėjusi kai kurių kepenų fermentų koncentracija** (nustatoma kraujo tyrimais);
- jeigu vartojate **ciklosporiną A** (skiriamas gydyti žvynelinę ir reumatoidinį artritą, taip pat vartojamas kaip profilaktinė priemonė nuo kepenų ar inkstų transplantatų atmetimo);
- jeigu maitinate **krūtimi** (perskaitykite tolesnį skyrių „Nėštumas ir žindymo laikotarpis“);
- jeigu esate **vaikas ar paauglys**, jaunesnis kaip 18 metų.

Specialių atsargumo priemonių vartojant Thelin reikia

- jeigu galite **pastoti** ar esate nėščia (perskaitykite tolesnį skyrių „Nėštumas ir žindymo laikotarpis“);
- jeigu **atsiranda kepenų sutrikimų** ar simptomų, kurie gali būti susiję su kepenų veikla (žr. tolesnį skyrių „Kepenų funkcijos tikrinimas“);
- jeigu **vartojate ar pradodate vartoti antikoagulantus** (pvz., varfariną, acenokumarolį, fenprokumoną ar fluindioną), apsaugančius nuo kraujo krešulių susidarymo. Jūsų gydytojui gali reikėti šių vaistų dozes pakeisti.
- jeigu **vartojate statinų grupės preparatą** (pvz., pravastatiną arba simvastatiną).
- jeigu vartojate **didelę nifedipino dozę**.

Jei bet kuris iš šių teiginių Jums tinka, prieš gydymą Thelin preparatu apie tai pasakykite savo gydytojui.

Prieš pirmą kartą geriant Thelin preparatą, Jums bus atlikti du toliau aprašyti kraujo tyrimai, o gydymo metu kraujas bus tikrinamas tam tikrais laikotarpiais.

Kepenų funkcijos tikrinimas

Thelin gali pakenkti Jūsų kepenims. Prieš gydymą sitaksentano natrio druska ir jo metu gydytojas paskirdamas kraujo tyrimus patikrins, ar Jūsų kepenys funkcionuoja tinkamai. Svarbu tuos tyrimus gydymo metu atlikti kiekvieną mėnesį, netgi ir tuo atveju, jei Jūs neturite jokių simptomų.

Jei pastebėtumėte bet kurį iš šių požymių:

- šleikštulys (pykinimas)
- vėmimas
- apetito praradimas
- karščiavimas
- neįprastas nuovargis
- pilvo skausmas
- odos ir akių pageltimas (gelta)

Nedelsiant kreipkitės į gydytoją. Tai gali būti sutrikusios Jūsų kepenų veiklos požymiai.

Tikrinimas dėl mažakraujystės

Šis kraujo tyrimas bus atliktas prieš gydymą, o pradėjus gerti Thelin tabletes – po mėnesio ir po trijų mėnesių. Po to kas tris mėnesius bus tikrinama, ar neatsirado mažakraujystės (sumažėjęs raudonųjų kraujo kūnelių kiekis) požymių.

Jūsų pačių saugumui labai svarbu reguliariai tikrinti kraują.

Kitų vaistų vartojimas

Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Tarp jų įskaitomi ir tie vaistai, kuriuos įsigijote be recepto, vaistažolės ir vitaminai.

Šie vaistai gali trukdyti Thelin preparato poveikiui.

Nevartokite Thelin preparato, jei vartojate ciklosporiną A.

Thelin preparatą reikia vartoti atsargiai, jeigu vartojate ar pradėdate vartoti vitamino K antagonistus (pvz., varfariną, acenokumarolį, fenprokumoną ar fluindioną).

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Jei svaigsta galva, negalima nei vairuoti, nei naudoti jokių įrankių ar mechanizmų.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jei esate vaisingo amžiaus, geriant Thelin preparatą būtina naudoti veiksmingas kontraceptines priemones. Jums tinkamus kontraceptinius būdus nurodys gydytojas. Vartojant Thelin preparatą, Jūsų gydytojas gali rekomenduoti kas mėnesį atlikti nėštumo testą.

Jei neturėjote mėnesinių ar įtariate, kad galite būti nėščia, tuoj pat kreipkitės į gydytoją. Thelin vartojimą gali tekti nutraukti. **Jei esate nėščia ar planuojate netrukus pastoti, apie tai iškart pasakykite gydytojui.**

Jei vartojate šiuos vaistus, nemaitinkite krūtimi, nes nėra žinoma, ar preparatas išsiskiria į motinos pieną.

Svarbi informacija apie kai kurias pagalbines Thelin medžiagas

Thelin tablečių sudėtyje yra laktozės monohidrato. Jei netoleruojate kai kurių rūšių cukraus, prieš pradėdami vartoti Thelin tabletes kreipkitės į gydytoją.

3. KAIP VARTOTI THELIN

Įprastinė dozė yra viena 100 mg tabletė vieną kartą per parą.

Thelin visada vartokite tiksliai taip, kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

- Kad nepamirštumėte, **stenkitės tabletę gerti kasdien tuo pačiu metu**. Tabletę prarykite visą užgerdami vandeniu. Nesvarbu, ar šį vaistą vartosite su maistu ar nevalgius.

Per dieną negerkite daugiau negu vieną tabletę. Thelin preparatą gali tekti vartoti mėnesį ar du, kol pajusite jo poveikį.

Pavartojus per didelę Thelin dozę

Jeigu supratote, kad išgėrėte daugiau Thelin tablečių, negu nurodė gydytojas (arba jei kas nors kitas išgėrė Jūsų Thelin tablečių), nedelsdami kreipkitės į gydytoją. Jeigu negalite susisiekti su savo gydytoju, pasiėmę vaistų pakuotę vykite į artimiausią ligoninę.

Pamiršus pavartoti Thelin

Praleidę dozę, ją išgerkite iškart, kai tik prisiminsite, bet **negalima gerti dviejų tablečių tą pačią dieną**.

Nustojus vartoti Thelin

Prieš nutraukdami gydymą pasitarkite su gydytoju.

Jeigu kiltų bet kokių klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. GALIMAS ŠALUTINIS POVEIKIS

Thelin, kaip ir kiti vaistai, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems.

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 pacientų):

- galvos skausmas.

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 100 žmonių):

- rankų ir kojų patinimas;
- nemiga;
- užgulusi nosis arba kraujavimas iš nosies;
- kraujavimas iš dantenų;
- šleikštulys ir (arba) vėmimas, sunkumas tuštinantis, pilvo skausmas, rėmuo ir viduriavimas;
- veido ir kaklo paraudimas;
- mėšlungis;
- svaigulys;
- nuovargio jutimas;
- Jūsų kraujas gali lėčiau krešėti;
- odos ir akių pageltimas (gelta) ir nepraeinantis pykinimas ir (arba) vėmimas gali rodyti kepenų funkcijos pokyčius.

Retas šalutinis poveikis (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 1000 žmonių):

- kepenų pažeida;
- išbėrimas;
- anemija (mažas kraujo ląstelių kiekis).

Išsamiau apie kepenų sutrikimus skaitykite „Kepenų veiklos tikrinimas“ 2 skyriuje.

Jeigu pasireiškė sunkus šalutinis poveikis arba pastebėjote šiame lapelyje nenurodytą šalutinį poveikį, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

5. KAIP LAIKYTI THELIN

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

Ant lizdinės plokštelės, buteliuko ar dėžutės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, Thelin vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Vaistų likučių negalima išpilti į kanalizaciją arba išmesti kartu su buitinėmis atliekomis. Kaip tvarkyti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. KITA INFORMACIJA

Thelin sudėtis

- **Veiklioji medžiaga** yra sitaksentano natrio druska.

Pagalbinės medžiagos yra:

- **Tabletės branduolio** sudėtyje yra mikrokristalinė celiuliozė (E460), laktozės monohidratas, hipromeliozė (E464), karboksietilkrakmolo natrio druska, magnio stearatas (E470b), bevandenis dinatrio fosfatas (E339), askorbilo palmitatas (E304), dinatrio edetatas ir vienbazis natrio fosfatas (E339).
- **Plėvelės** sudėtyje yra stearino rūgštis (E570b), hipromeliozė (E464), mikrokristalinė celiuliozė (E460), titano dioksidas (E171), dehidratuotas geltonosios geležies oksidas (E172), dehidratuotas raudonosios geležies oksidas (E172) ir talkas (E553b).

Thelin išvaizda ir kiekis pakuotėje

Thelin 100 mg plėvele dengtos tabletės yra geltonai oranžinės kapsulės pavidalo tabletės, vienoje pusėje pažymėtos užrašu „T-100“.

Thelin preparatas tiekiamas lizdinėse plokštelėse po 14, 28, 56 ir 84 tabletes ir buteliukuose po 28 tabletes.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Rinkodaros teisės turėtojas ir gamintojas

Rinkodaros teisės turėtojas:

Pfizer Limited
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Jungtinė Karalystė

Gamintojas:

Pfizer Service Company
Hoge Wei 10
B-1930
Zaventem
Belgija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį rinkodaros teisės turėtojo atstovą.

België /Belgique / Belgien

Pfizer S.A./N.V.

Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Luxembourg/Luxemburg

Pfizer S.A.

Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

България

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България

Тел.: +359 2 970 4333

Magyarország

Pfizer Kft.

Tel.: + 36 1 488 37 00

Česká republika

Pfizer s.r.o.

Tel: +420-283-004-111

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd.

Tel : + 356 21 22 01 74

Danmark

Pfizer ApS

Tlf: +45 44 20 11 00

Nederland

Pfizer bv

Tel: +31 (0)10 406 43 01

Deutschland

Pfizer Pharma GmbH

Tel: +49 (0)30 550055 51000

Norge

Pfizer AS

Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal

Tel: +372 6 405 328

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.

Tel: +43 (0)1 521 15-0

Ελλάδα

Pfizer Hellas A.E.

Τηλ: +30 210 678 5800

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.,

Tel.: +48 22 335 61 00

España

Pfizer S.A.

Tel: +34 91 490 99 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.

Tel: +351 21 423 5500

France

Pfizer

Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

România

Pfizer România S.R.L.

Tel: +40 21 207 28 00

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland

Tel: 1800 633 363 (toll free)

+44 (0)1304 616161

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL

Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana

Tel: + 386 (0)1 52 11 400

Ísland

Vistor hf.

Sími: + 354 535 7000

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka

Tel: +421-2-3355 5500

Italia

Pfizer Italia S.r.l.

Tel: +39 06 33 18 21

Suomi/Finland

Pfizer Oy

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

Κύπρος

GEO. PAVLIDES & ARAOUZOS LTD,

Τηλ: +35722818087

Sverige

Pfizer AB

Tel: + 46 (0)8 550 520 00

Latvija

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

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą patvirtintas

Naujausią išsamią informaciją apie šį vaistą galite rasti Europos vaistų agentūros (EMA) interneto svetainėje <http://www.ema.europa.eu/>. Joje taip pat rasite nuorodas į kitus interneto puslapius apie retas ligas ir jų gydymą.

Vaistinis preparatas neberegistruotas