

LIITE I

VALMISTEYHTEENVETO

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Thelin 100 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Tabletti sisältää 100 mg sitaksentaaninatriumia.

Apuaineet:

Sisältää myös 166,3 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti

Kapselinmuotoisia, väri vaihtelee keltaisesta oranssiin; toisella puolella on merkintä T-100.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Fyysisen suorituskyvyn parantaminen potilailla, joilla on WHO:n toimintakykyluokan III mukainen pulmonaalihypertensio. Teho on osoitettu primäärisessä pulmonaalihypertensiossa ja sidekudossairauksiin liittyvässä pulmonaalihypertensiossa.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoito tulee aloittaa vain pulmonaalihypertension hoitoon perehtyneen lääkärin määräyksestä ja toteuttaa hänen valvonnassaan.

Thelin pitää ottaa suun kautta 100 mg:n annoksena kerran vuorokaudessa. Se voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa mihin vuorokaudenaikaan tahansa.

Muita hoitovaihtoehtoja on harkittava, jos kliininen tila huononee vähintään 12 viikon Thelin-hoidosta huolimatta. Joukolla potilaita, joilla ei saatu vastetta 12 viikon Thelin-hoidon jälkeen, ilmeni kuitenkin hyvä vaste 24 viikon kuluttua, joten voi olla syytä harkita hoidon jatkamista toiset 12 viikkoa.

Suuremmat annokset eivät antaneet lisähyötyä, joka olisi riittävän suuri, jotta suurentunut haittavaikutusriski (etenkin maksavaurio) olisi perusteltavissa (ks. kohta 4.4).

Hoidon keskeyttäminen

Sitaksentaaninatriumlääkityksen äkillisestä keskeyttämisestä ei ole paljon kokemuksia. Ei ole havaittu viitteitä siitä, että potilaan tila huononisi äkillisesti.

Annostelu potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta:

Tutkimuksia ei ole suoritettu potilailla, joilla on ennestään ollut maksan vajaatoiminta. Thelinin käyttö on vasta-aiheista potilailla, joilla maksan aminotransferaasipitoisuudet ovat suurentuneet ennen hoidon aloittamista (>3 x viitearvojen yläraja, ULN, Upper Limit of Normal) tai joilla on suurentunut konjugoituneen bilirubiinin pitoisuus (>2 x ULN) ennen hoidon aloittamista (ks. kohta 4.3).

Annostelu potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta:

Annosta ei tarvitse muuttaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Käyttö lapsilla ja nuorilla (<18 vuotta).

Theliniä ei suositella lapsille ja alle 18-vuotiaille nuorille, koska tiedot turvallisuudesta ja tehosta puuttuvat.

Läkkäät potilaat:

Annosta ei tarvitse muuttaa yli 65-vuotiailla potilailla.

Käyttö potilailla, jotka käyttävät muita lääkkeitä:

Thelinin tehoa ja turvallisuutta ei ole tutkittu kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa silloin, kun samanaikaisesti käytetään muita pulmonaalihypertension hoitoon käytettäviä lääkkeitä (esim. epoprostenoli, sildenafili, iloprosti). Sen vuoksi kehoitetaan noudattamaan varovaisuutta, jos näitä lääkkeitä on tarkoitus annostella samanaikaisesti.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille.

Lievä tai vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokat A-C).

Ennen hoidon aloittamista koholla olevat aminotransferaasit (aspartaattiaminotransferaasi (ASAT) ja/tai alaniiniaminotransferaasi (ALAT) > kolme kertaa viitealueen yläraja).

Kohonnut konjugoitunut bilirubiini >2 x ULN (viitearvojen yläraja) ennen hoidon aloittamista.

Samanaikainen siklosporiini A:n anto (ks. kohta 4.5).

Imetys (ks. kohta 4.6).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitukset

Thelinin tehoa monoterapiana ei ole osoitettu potilailla, joilla on NYHA/WHO:n toimintakykyluokan IV mukainen pulmonaalihypertensio. Jos potilaan kliininen tila huononee, on harkittava vaihtamista sellaiseen hoitoon, jota suositellaan sairauden vaikean vaiheen hoitoon (esim. epoprostenoli) (ks. kohta 4.2).

Maksan toiminta:

Kohonneeseen keuhkovaltimopaineeseen on todettu liittyvän maksan toimintahäiriöitä.

Endoteliinireseptorisalpaajat on luokkana liitetty maksan toiminnan häiriöihin.

Thelinin antoon liittyvää ASAT:n ja/tai ALAT:n pitoisuuksien nousua esiintyy sekä hoidon varhais- että myöhäisvaiheessa; se etenee yleensä hitaasti eikä yleensä aiheuta oireita. Kliinisissä tutkimuksissa nämä muutokset olivat yleensä palautuvia, kun seuranta ja hoidon keskeyttämistä koskevia ohjeita noudatettiin. Maksan aminotransferaasiarvot voivat palautua spontaanisti sitaksentaaninatriumhoitoa jatkettaessa.

Maksatoksisuuden mekanismia ei ole täysin selvitetty, ja se saattaa eri endoteliinisalpaajilla olla erilainen. Asianmukaista varovaisuutta on noudatettava aloitettaessa sitaksentaani potilaille, jotka ovat keskeyttäneet toisen endoteliinireseptorisalpaajan käytön poikkeavien maksaentsyymiarvojen vuoksi (ks. kohta 4.8).

Koska hoidon aikana ilmenevä ASAT- ja/tai ALAT-pitoisuuksien nousu on merkki mahdollisesta vakavasta maksavauriosta, maksan aminotransferaasipitoisuudet pitää mitata ennen hoidon aloittamista ja sen jälkeen kuukausittain. Jos ASAT- ja/tai ALAT-pitoisuudet ovat ennen hoidon aloittamista >3 kertaa viitearvojen ylärajaa suuremmat tai jos konjugoituneen bilirubiinin pitoisuus on >2 x ULN (viitearvojen yläraja), sitaksentaanin käyttö on vasta-aiheinen (ks. kohta 4.3).

Suosituksia siinä tapauksessa, että ALAT-/ASAT-pitoisuudet nousevat hoidon aikana:

Jos ALAT-/ASAT-pitoisuudet nousevat seuraavana mainituille tasoille, seurantaa tai hoitoa on muutettava

>3 ja ≤5 x ULN: Varmista tulos toisella maksaentsyymikokeella; jos tulokset varmistuvat, tee päätös Thelin-hoidon jatkamisesta tai lopettamisesta yksilökohtaisesti. Jatka aminotransferaasien seurantaa vähintään kahden viikon välein. Jos aminotransferaasipitoisuudet palautuvat hoitoa edeltäneelle tasolle, harkitse alkuperäisen hoito-ohjelman aloittamista uudelleen jäljempänä mainituilla ehdoilla.

>5 ja ≤8 x ULN: Varmista tulos toisella maksaentsyymikokeella; jos tulokset varmistuvat, lopeta hoito ja seuraa aminotransferaasipitoisuuksia vähintään kahden viikon välein, kunnes arvot ovat palanneet normaaleiksi. Jos aminotransferaasipitoisuudet palautuvat hoitoa edeltäneelle tasolle, voidaan harkita Thelinin aloittamista uudestaan jäljempänä mainituilla ehdoilla.

>8 x ULN: Hoito on lopetettava eikä Thelinin aloittamista uudestaan pidä harkita.

Jos maksatransferaasipitoisuuksien nousuun liittyy maksavauriosta johtuvia oireita (esim. pahoinvointi, oksentelu, ruokahaluttomuus, kuume, vatsakivut, keltaisuus tai poikkeava voimattomuus tai väsymys) tai kokonaisbilirubiinipitoisuuden nousu >2 kertaa viitearvojen ylärajaa suuremmaksi, hoito pitää lopettaa eikä Thelinin aloittamista uudestaan pidä harkita.

Hoidon aloittaminen uudestaan:

Thelin-hoidon aloittamista uudestaan pitäisi harkita vain, jos Thelin-hoidon mahdolliset hyödyt ovat suuremmat kuin mahdolliset riskit ja maksan aminotransferaasiarvot ovat hoitoa edeltäneellä tasolla. On suositeltavaa konsultoida maksasairauksien hoitoon perehtynyttä lääkäriä. Hoidon uudelleen aloittamisessa on otettava huomioon kohdassa 4.2 esitetyt ohjeet. Aminotransferaasipitoisuudet pitää tarkistaa kolmen vuorokauden sisällä hoidon uudelleenaloittamisesta ja sitten uudelleen kahden viikon kuluttua ja sen jälkeen yllä mainittujen suositusten mukaisesti.

Maksan vajaatoiminta ennen hoitoa

Tutkimuksia ei ole suoritettu potilailla, joilla on ennestään ollut maksan vajaatoiminta. Thelinin käyttö on vasta-aiheista potilailla, joilla maksan aminotransferaasit ovat koholla ennen hoidon aloittamista (>3 x ULN) tai joilla on suurentunut konjugoituneen bilirubiinin pitoisuus (>2 x ULN) ennen hoidon aloittamista (ks. kohta 4.3).

Verenvuoto

Thelinin käyttöön liittyy suurentunut verenvuodon riski, pääasiassa nenästä ja ikenistä.

K-vitamiiniantagonistit

Thelin suurentaa plasman K-vitamiiniantagonistien, kuten varfariinin, asenokumarolin ja fenprokumonin pitoisuuksia, ks. kohta 4.5.

OATP:tä (Organic Anion Transporting Polypeptides) estävät lääkkeet

Ei tiedetä, missä määrin yhteisvaikutuksia ilmenee voimakkaiden OATP-estäjien (esim. jotkut statiinit, proteinaasin estäjät, tuberkuloosilääkkeet) kanssa. Koska yhteisvaikutukset voisivat johtaa sitaksentaaninatriumin suurentuneisiin pitoisuuksiin plasmassa, potilaita, joita on tarpeen hoitaa tällaisella yhdistelmä-lääkityksellä, pitää seurata tarkkaan sitaksentaaninatriumin mahdollisten haittavaikutusten havaitsemiseksi (ks. kohta 4.5).

Suun kautta otettavat ehkäisyvalmisteet

Thelinin käyttö suurentaa altistumista estrogeenille, kun sitä annetaan samanaikaisesti suun kautta otettavien ehkäisyvalmisteiden kanssa (ks. kohta 4.5). Siksi erityisesti tupakoivilla naisilla on kohonnut tromboemolian riski. Koska tromboemolian riski on teoreettisesti suurentunut, perinteellistä yhteiskäyttöä K-vitamiini-antagonistien kanssa on harkittava.

Raskaus

Epämuodostumariskin vuoksi Theliniä ei saa aloittaa hedelmällisessä iässä oleville naisille jos he eivät käytä luotettavaa ehkäisy menetelmää. Tarvittaessa on suoritettava raskaudesta (ks. kohta 4.6).

Pulmonaalinen veno-okklusiivinen sairaus

Thelinin käytöstä potilaille, joilla pulmonaalihypertensioon liittyy pulmonaalinen veno-okklusiivinen sairaus, ei ole saatavilla tietoja. On kuitenkin raportoitu tapauksista, joissa on esiintynyt hengenvaarallinen keuhkopöhö, kun tällaisille potilaille oli käytetty vasodilaattoreita (etupäässä prostasykliiniä). Tämän vuoksi on huomioitava samanaikaisen veno-okklusiivisen sairauden mahdollisuus, jos Theliniä saavalle pulmonaalihypertensiota sairastavalle potilaalle ilmenee keuhkopöhön merkkejä.

Hemoglobiinipitoisuus

Thelin-hoitoon liittyi annoksesta riippuvainen hemoglobiinipitoisuuden pieneneminen (ks. kohta 4.8). Useimmiten hemoglobiinipitoisuuden lasku havaittiin muutaman viikon kuluessa hoidon aloittamisesta. Hemoglobiinipitoisuudet vakiintuivat neljän viikon sisällä Thelin-hoidon aloituksesta. On suositeltavaa, että hemoglobiinipitoisuudet tarkistetaan ennen hoitoa, yhden ja kolmen kuukauden kuluttua ja sen jälkeen joka 3. kuukausi. Jos hemoglobiinipitoisuus laskee huomattavasti, laskun syy ja spesifisen hoidon tarve pitää selvittää.

Apuaineet

Thelin-tabletit sisältävät laktoosimonohydraattia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasin puutos (Lapp lactase deficiency) tai glukoosi-galaktoosi-malabsorptio, ei pitäisi käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Sitaksentaaninatrium metaboloituu maksassa sytokromi P450-isoentsyymien CYP2C9 ja CYP3A4/5 välityksellä. Sitaksentaaninatrium on CYP2C9-estäjä ja vähemmässä määrin CYP2C19-, CYP3A4/5- ja CYP2C8-estäjä. Sitaksentaaninatriumin samanaikaisen annon aikana pääasiallisesti CYP2C9:n välityksellä metaboloituvien lääkkeiden pitoisuudet plasmassa saattavat kasvaa. CYP2C19- tai CYP3A4/5-entsyymien välityksellä metaboloituvien lääkkeiden samanaikaisen annon ei odoteta aiheuttavan kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia. Sitaksentaaninatrium ei vaikuta p-glykoproteiinin kuljettajaan, mutta sen oletetaan olevan OATP-kuljettajaproteiinien substraatti.

Muiden lääkevalmisteiden vaikutukset Theliniin

OATP-estäjät: Siklosporiini A:n (OATP:n voimakas estäjä) samanaikainen anto suurensi sitaksentaanin C_{\min} -arvon kuusinkertaiseksi, ja AUC-arvo suureni 67 %. Thelinin käyttö on siksi vasta-aiheista potilaille, jotka saavat siklosporiini A:ta systeemisesti (ks. kohta 4.3). Siklosporiini A:n puhdistuma pysyi muuttumattomana.

Ei tiedetä, missä määrin yhteisvaikutuksia ilmenee muiden OATP-estäjien kanssa (jotkut HMG-CoA-reduktaasin estäjät, esim. atorvastatiini; proteaasin estäjät, kuten ritonaviiri; tuberkuloosilääkkeet, kuten rifamysiini), mutta yhteisvaikutukset voisivat johtaa sitaksentaanin suurentuneisiin pitoisuuksiin plasmassa. Tämän kliinistä merkitystä ei tiedetä. Potilaita, joita on tarpeen hoitaa tällaisella yhdistelmä-lääkityksellä, on seurattava tarkkaan. Kliiniset interaktiotutkimukset nelfinaviirillä (kohtalaisen voimakas OATP-estäjä) ja pravastatiinilla (OATP-estäjä, jolla on pieni affiniteetti) eivät johtaneet kliinisesti merkittäviin muutoksiin sitaksentaanin plasmapitoisuuksissa.

Flukonatsoli (CYP2C19-, CYP2C9- ja CYP3A4/5-entsyymien estäjä): Thelinin ja flukonatsolin yhteiskäyttö ei vaikuttanut sitaksentaaninatriumin puhdistumaan.

Ketokonatsoli (CYP3A4/5-entsyymin substraatti ja estäjä): Yhteiskäyttö Thelinin kanssa ei muuttanut sitaksentaaninatriumin eikä ketokonatsolin puhdistumaa kliinisesti merkittävästi.

Nelfinaviiri (CYP3A4/5- ja CYP2C19-entsyymien substraatti): Yhteiskäyttö Thelinin kanssa ei muuttanut sitaksentaaninatriumin eikä nelfinaviirin puhdistumaa kliinisesti merkittävästi. Nelfinaviirin puhdistuma ei muuttunut kliinisesti merkittävästi yhdellä henkilöllä, joka luokiteltiin CYP2C19:n suhteen hitaaksi metaboloijaksi.

Thelinin vaikutukset muihin lääkevalmisteisiin

Varfariini (K-vitamiiniantagonisti, CYP2C9-entsyymin substraatti): Sitaksentaaninatriumin samanaikainen anto johti seerumin varfariinialtistuksen 2,4-kertaistumiseen. Varfariinia käyttävien potilaiden terapeutinen antikoagulaatiotaso (INR-tavoitetaso, International Normalised Ratio) saavutetaan pienemmillä antikoagulanttiannoksilla sitaksentaaninatriumin samanaikaisen käytön aikana. On odotettavissa, että samanlainen suurentunut antikoagulaatiovaikutus saavutetaan varfariinin kaltaisilla valmisteilla, asenokumaroli, fenpropokumoni ja fluindioni mukaan lukien. Kun sitaksentaaninatriumia käyttävälle potilaalle aloitetaan K-vitamiiniantagonistihoito, on suositeltavaa aloittaa pienimmällä saatavana olevalla annoksella. Jos potilas jo käyttää jotakin K-vitamiiniantagonistia, on suositeltavaa pienentää K-vitamiiniantagonistin annosta sitaksentaaninatriumlääkitystä aloitettaessa. Kaikissa tapauksissa INR-arvoa pitää seurata säännöllisesti. K-vitamiiniantagonistin annosta pitää suurentaa vähän kerrallaan INR-tavoitearvon saavuttamiseksi. Jos INR-arvoa ei seurata asianmukaisesti ja lisääntynyt altistus K-vitamiiniantagonisteille jää havaitsematta, voi ilmetä vakavia tai hengenvaarallisia verenvuotoja.

Suun kautta otettavat ehkäisyvalmisteet (CYP3A4/5-entsyymin substraatti): Thelinin ja Ortho-Novum 1/35-valmisteiden (1 mg noretindronia/0,035 mg etinyyliestradiolia) samanaikainen anto johti 59 % suurempaan altistukseen etinyyliestradiolille (CYP3A4/5-entsyymin substraatti) ja 47 % suurempaan altistukseen noretindronille (CYP3A4/5). Sitaksentaaninatrium ei kuitenkaan vaikuttanut suun kautta otettavan ehkäisyvalmisteiden ovulaatiota estävään tehoon plasman FSH-, LH- ja progesteronipitoisuuksien perusteella arvioituna (ks. kohta 4.4).

Sildenafilfiili (CYP3A4-entsyymin substraatti): Yksi 100 mg:n sildenafiliannos annettuna samanaikaisesti Thelinin kanssa suurensi sildenafiliilin C_{max} -arvoa 18 % ja AUC_{∞} -arvoa 28 %. Aktiivisen metaboliitin, n-desmetyylisildenafilin, C_{max} - ja AUC -arvot pysyivät ennallaan. Näitä plasman sildenafiliilipitoisuuksien muutoksia ei pidetty kliinisesti merkittävinä. Yhteisvaikutus sildenafiliilin kanssa voi olla vakava, jos verenpaine on vaarallisen alhainen. Tutkimustulosten perusteella sildenafiliilin annosta ei näyttäisi olevan tarpeen muuttaa, kun sitä annetaan samanaikaisesti sitaksentaaninatriumin kanssa.

Nifedipiini (CYP3A4/5-entsyymin substraatti): Nifedipiinin puhdistuma ei muuttunut kliinisesti merkittävästi, kun sitä annettiin samanaikaisesti Thelinin kanssa. Tutkimus suoritettiin vain pienillä nifedipiiniannoksilla. Sen vuoksi suuremmilla nifedipiiniannoksilla altistuksen suurenemista ei voida poissulkea.

Omepratsoli (CYP2C19-entsyymin substraatti): Thelinin käyttö yhdessä omepratsolin kanssa suurensi omepratsolin AUC₀₋₂₄-arvoa 30 %:lla; C_{max} pysyi ennallaan. AUC-arvon muutosta ei pidetty kliinisesti merkittävänä.

Digoksiini (p-glykoproteiinin substraatti): Samanaikainen anto Thelinin kanssa ei muuttanut digoksiinin farmakokinetiikkaa, mikä merkitsee sitä, että sillä ei ole vaikutusta p-glykoproteiinin kuljettajaan.

CYP2C8-entsyymin substraattien kanssa ei suoritettu kliinisiä yhteisvaikutustutkimuksia. Sen vuoksi yhteisvaikutuksia sellaisten lääkeaineiden kanssa ei voida sulkea pois.

4.6 Raskaus ja imetys

Raskaus

Tietoja, jotka koskevat sitaksentaaninatriumin käyttöä ihmisellä raskauden aikana, ei ole käytettävissä. Sitaksentaaninatriumilla oli teratogeenisiä vaikutuksia rotilla (ks. kohta 5.3). Mahdollisia vaikutuksia ihmisillä ei kuitenkaan tunneta. Thelinia ei pidä käyttää raskauden aikana ellei se ole aivan välttämätöntä, eli jos vaihtoehtoisia hoitomuotoja ei ole saatavana.

Imetys

Sitaksentaaninatriumia havaittiin sitaksentaaninatriumia saaneiden imettävien naaraspuolisten rottien poikasten plasmassa, mikä merkitsee sitä, että sitaksentaaninatrium erittyy rottien maitoon. Ei tiedetä, erittyykö sitaksentaaninatrium äidinmaitoon. Naisten ei pidä imettää Thelin-hoidon aikana.

Hedelmällisessä iässä olevat naiset

Hoitoa ei pidä aloittaa hedelmällisessä iässä olevilla naisilla epämuodostumariskin vuoksi, elleivät he käytä luotettavaa ehkäisyä. Tarvittaessa on suoritettava raskaustesti.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Heitehuimaus on tiedossa oleva haittavaikutus, joka voi vaikuttaa ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Yleiskuvaus

Thelinin turvallisuutta on arvioitu kliinisissä tutkimuksissa yli 1200:lla pulmonaalihypertensiota sairastavalla potilaalla, sekä **markkinoilletulon jälkeen saatujen turvallisuustietojen** perusteella. Lumekontrolloiduissa tutkimuksissa, joissa keuhkovaltimoiden kohonnutta painetta hoidettiin suositellulla annoksella, yleisin lääkityksen aiheuttama haittavaikutus, jonka arveltiin ainakin mahdollisesti olevan yhteydessä Thelin-hoitoon, oli päänsärky 15 %:lla potilaista ja perifeerinen turvotus ja nenän tukkoisuus (kumpaakin) 9 %:lla potilaista.

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä. Esiintymistiheydet ilmoitetaan seuraavasti: *hyvin yleinen* ($\geq 1/10$), *yleinen* ($> 1/100$, $< 1/10$), *melko harvinainen* ($> 1/1000$, $\leq 1/100$), *harvinainen* ($> 1/10000$, $\leq 1/1000$), *hyvin harvinainen* ($\leq 1/10000$).

Haittavaikutukset

Elinjärjestelmä / Haittavaikutus	Esiintymistiheys
<i>Veri ja imukudos</i>	
Hemoglobiinin lasku (joka harvoin johtaa anemiaan), hematokriitin pieneneminen	Melko harvinainen
<i>Hermosto</i>	
Päänsärky	Hyvin yleinen
Unettomuus, heitehuimaus	Yleinen
<i>Verisuonisto</i>	
Ienverenvuoto, ihon punoitus	Yleinen
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>	
Nenän tukkoisuus, nenäverenvuoto	Yleinen
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	
Pahoinvointi, ummetus, ylävatsakivut, oksentelu, ruoansulatushäiriöt ja ripuli	Yleinen
<i>Maksa ja sappi</i>	
Kohonneet maksan aminotransferaasipitoisuudet, bilirubiinipitoisuuden nousu (johon liittyy maksan aminotransferaasipitoisuuden nousu)	Yleinen
Oireinen hepatiitti	Harvinainen
<i>Iho ja ihonalainen kudος</i>	
Ihottuma (erityyppisiä ja vaativia)	Harvinainen
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>	
Lihaskouristukset	Yleinen
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	
Väsymys, turvotus (useimmiten perifeerinen)	Yleinen
<i>Tutkimukset</i>	
INR-arvon suureneminen (samanaikaisen K-vitamiiniantagonistihoidon yhteydessä). Protrombiiniajan piteneminen (samanaikaisen K-vitamiiniantagonistihoidon yhteydessä).	Yleinen

Maksan aminotransferaasipitoisuuksien kasvu (ks. kohta 4.4)

Sitaksentaaninatriumin käyttöön liittyy ASAT- ja/tai ALAT-pitoisuuksien lisääntyminen. Kliinisten tutkimusten vaiheissa 2 ja 3 (suun kautta tapahtunut annostus) pulmonaalihypertensiota sairastaneilla potilailla havaittiin kohonneita ALAT- ja/tai ASAT-pitoisuuksia (>3 kertaa viitealueen yläraja) 5 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista (N=155) ja 7 %:lla potilaista, jotka saivat 100 mg Thelinia (N=887). Viitealueen ylärajan >5 kertaa ylittäviä ALAT-pitoisuuksia oli 4 %:lla potilaista, jotka saivat sitaksentaania 100 mg kerran vuorokaudessa (36/887); niitä todettiin 0,6 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista (1/155).

Sitaksentaania saaneiden potilaiden joukossa oli sellaisia (N=53), jotka olivat keskeyttäneet toisen endoteliinireseptorisalpaajan käytön maksan toimintahäiriöiden vuoksi. Tällä nimenomaisella ryhmällä oli suurempi (19 %, N=10/53) ALAT- ja/tai ASAT-pitoisuuksien nousun kehittymisriski >3 kertaa viitealueen ylärajan yläpuolelle, mikä osoittaa, että aloitettaessa sitaksentaania tällaisille potilaille on noudatettava asianmukaista varovaisuutta.

Pienentynyt hemoglobiinipitoisuus (ks. kohta 4.4)

Thelinillä hoidetuilla potilailla hemoglobiinipitoisuuden kokonaismäärä väheni keskimäärin 0,5 g/dl (muutos hoidon päättymiseen asti). Lumekontrolloiduissa tutkimuksissa huomattava hemoglobiinipitoisuuden lasku (>15 % väheneminen lähtötasosta (<viitearvon alaraja)) todettiin 7 %:lla Thelinillä hoidetuista potilaista (N=149) ja 3 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista (N=155). Vähintään 1 g/dl suuruinen hemoglobiinipitoisuuden pieneneminen todettiin 60 %:lla Thelinillä hoidetuista potilaista, kun taas vastaavansuuruinen pieneneminen todettiin 32 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista.

Kokemukset valmisteen markkinoilletulon jälkeen

Valmisteen markkinoilletulon jälkeen raportoidut haittavaikutukset ovat olleet samankaltaisia kuin kliinisissä tutkimuksissa raportoidut. Sitaksentaaninatriumin annon jälkeen on raportoitu tapauksia, joissa maksan aminotransferaasit (ALAT ja/tai ASAT) > 8 x ULN (viitearvojen yläraja) ja kokonaisbilirubiini >2 x ULN ovat olleet samanaikaisesti koholla. Tämä saattaa johtaa maksan toimintahäiriöön, joka voi olla kuolemaan johtava, ja siksi aminotransferaasi- ja bilirubiiniarvojen säännöllisen seurannan tarve korostuu.

4.9 Yliannostus

Thelinin yliannoksen hoidosta on ole nimenomaisia kokemuksia. Yliannoksen sattuessa on annettava oireenmukaista ja peruselintointoja tukevaa hoitoa.

Kliinisten tutkimusten aikana Thelinia annettiin päivittäin suun kautta 1000 mg/vrk seitsemän vuorokauden ajan terveille vapaaehtoisille tutkimushenkilöille. Tämän annoksen aiheuttamat yleisimmät haittavaikutukset olivat päänsärky, pahoinvointi ja oksentelu.

Avoimessa verenpaineitutkimuksessa 10 potilasta sai 480 mg kahdesti vuorokaudessa (noin 10-kertainen päivittäinen annos verrattuna suurimpaan ihmisille suositeltuun annokseen) enintään kahden viikon ajan. Päänsärky (joista jotkut olivat vaikeita), perifeerinen turvotus ja anemiat olivat useimmin raportoituja haittavaikutuksia näillä potilailla. Yhtäkään näistä haittavaikutuksista ei pidetty vakavana.

Avoimessa tutkimuksessa pulmonaalihypertensiota sairastavilla potilailla on ilmoitettu yksi kuolemaan johtanut maksan vajaatoimintatapaus pitkäaikaisen sitaksentaaniannostelun jälkeen annostuksella 600 mg vuorokaudessa kahteen 300 mg:n annokseen jaettuna.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: muut verenpainelääkkeet, ATC-koodi: C02KX03

Vaikutustapa

Endoteliini-1 (ET-1) on voimakas vaskulaarinen parakriininen ja autokriininen keuhkoissa sijaitseva peptidi, joka myös voi aiheuttaa fibroosia, solujen proliferaatiota, sydämen hypertrofiaa ja kudosten uudelleenmuotoutumista. Se on tulehdusta edistävä. ET-1-pitoisuudet plasmassa ja keuhkoissa ovat suurentuneet potilailla, joilla on pulmonaaliarteriahypertensio (PAH), sekä muissa sydän- ja verisuonisairauksissa sekä sidekudossairauksissa, mm. sklerodermassa, akuutissa ja kroonisessa sydämen vajaatoiminnassa, sydänlihaksen iskemiassa, systeemisessä verenpainetaudissa ja ateroskleroosissa, minkä vuoksi on mahdollista, että ET-1 on osallisena näiden tilojen patogeenisissä. PAH:ssa ja sydämen vajaatoiminnassa endoteliinireseptoriantagonismin puuttuessa, suurentuneet ET-1-pitoisuudet korreloivat voimakkaasti sairauden vaikeusasteen ja ennusteen kanssa. Sen lisäksi PAH:lle on ominaista typpioksidiväpöä vähentyminen.

ET-1:n vaikutukset välittyvät endoteliini A -reseptorien (ETA) kautta, joita on sydämen lihassolujen pinnalla ja endoteliini B -reseptoreiden (ETB) kautta, joita on endoteelisolujen pinnalla. ET-1:n sitoutuminen ETA-reseptoreihin aiheuttaa pääasiassa vasokonstriktion ja verisuonten uudelleenmuotoutumista, kun taas sitoutuminen ETB-reseptoreihin poistaa endoteliini-1:tä ja aiheuttaa vasodilatorisia ja antiproliferatiivisia vaikutuksia osittain typpioksidin ja prostasykliinin vapautumisen ansiosta.

Thelin on voimakas (Ki 0,43 nM) ja erittäin selektiivinen ETA-antagonisti (noin 6500 kertaa ETA-selektiivisempi verrattuna ETB:hen).

Teho

Tehon osoittamiseksi suoritettiin kaksi satunnaistettua, lumekontrolloitua, kaksoissokkoutettua monikeskustutkimusta. STRIDE-1:ssä, jossa oli mukana 178 potilasta, verrattiin kahta suun kautta otettua Thelin-annosta (100 mg kerran vuorokaudessa ja 300 mg kerran vuorokaudessa) lumelääkkeeseen 12 viikon hoitajakson aikana. STRIDE-2-tutkimuksessa, joka kesti 18 viikkoa, ja jossa oli mukana 246 potilasta, oli neljä hoitoaaraa: lumelääke kerran vuorokaudessa, Thelin 50 mg kerran vuorokaudessa, Thelin 100 mg kerran vuorokaudessa ja avoin bosentaanilääkitys kahdesti vuorokaudessa (tehon arviointi oli sokkoutettu; hyväksytyyn pakkausselosteen mukainen annostus).

STRIDE-4-tutkimukseen osallistui 98 potilasta, jotka oli satunnaistettu saamaan 50 mg tai 100 mg sitaksentaaninatriumia tai lumelääkettä kerran vuorokaudessa 18 viikon ajan. Tehon päätetapahtumina olivat submaksimaalinen suorituskyky, WHO:n toimintakykyluokka ja aika kliinisen tilan huononemiseen kaikissa tutkimuksissa, sekä hemodynamiikka STRIDE-1-tutkimuksessa.

Potilailla oli kohtalainen tai vaikea (NYHA/WHO:n toimintakykyluokka II-IV) PAH, joka johtui idiopaattisesta pulmonaaliarteriahypertensiosta (IPAH, jota myös kutsutaan primaariseksi pulmonaalihypertensioksi), sidekudossairaudesta tai synnynnäisestä sydänviasta.

Näissä tutkimuksissa tutkimuslääkettä annettiin potilaan nykyisen lääkityksen lisäksi, joka mahdollisesti koostui digoksiinin, antikoagulanttien, diureettien, hapen ja vasodilaattoreiden yhdistelmästä (esim. kalsiumkanavaestäjät, ACE-estäjät). Potilaita, joilla oli maksasairaus ei otettu mukaan tutkimukseen eikä potilaita, jotka käyttivät tavanomaisia poikkeavia hoitoja pulmonaalihypertension hoitoon (esim. iloprostia).

Submaksimaalinen suorituskyky: Tämä määritettiin mittaamalla kuudessa minuutissa kävelty matka (kuuden minuutin kävelytesti) 12 viikon kuluttua STRIDE-1-tutkimuksessa ja 18 viikon kuluttua STRIDE-2 ja STRIDE-4-tutkimuksissa. Sekä STRIDE-1- että STRIDE-2-tutkimuksessa Thelin-hoito paransi suorituskykyä merkittävästi. Lumekorjattu kävelymatkojen pituuden lisäys koko

tutkimuskohortissa verrattuna lähtötasoon oli 35 metriä (p=0,006; ANCOVA) ja 31 metriä (p<0,05; ANCOVA). STRIDE-4-tutkimuksessa havaittiin koko tutkimuskohortissa lumekorjattu keskimääräinen parannus 24,3 metriä (p = 0,2078), joka ei ollut tilastollisesti merkitsevä. Potilailla, joilla oli sidekudossairauteen liittyvä PAH STRIDE-1 ja STRIDE-2-tutkimuksissa, havaittiin tilastollisesti merkitsevä ero lumeeseen verrattuna (37,73 metriä, p<0,05).

Hemodynaamiset parametrit: STRIDE-1-tutkimuksessa määritettiin hemodynaamisia parametreja toimintakykyluokkaan II ja III kuuluvilta potilailta. Verrattuna lumelääkkeeseen Thelin paransi tilastollisesti merkitsevästi pulmonaalista verisuonivastusta (PVR) ja sydämen minuutti-indeksiä (CI) 12 viikon hoidon jälkeen (ks. alla).

Pulmonaalisen verisuonivastuksen ja sydänindeksin muutos lähtötilanteeseen verrattuna viikolla 12 toimintakykyluokittain – STRIDE 1: Sitaksentaani 100 mg vs lumelääke

Toimintakyky-luokka	Mediaani ero lumelääkkeeseen (95% CI)	P-arvo
PVR (dyne*sec/cm ⁵)		
II	-124 (-222.7, -17.8)	0.032
III	-241.2 (-364.6, -136.4)	< 0.001
CI (l/min/m ²)		
II	0.5 (0.2, 0.8)	0.003
III	0.3 (0.1, 0.5)	0.015

Systeeminen verisuonivastus (-276 dyne*sec/cm⁵ (16 %)) parani 12 hoitoviikon jälkeen. Keuhkovaltimopaineen keskimääräinen lasku, 3 mmHg (6 %), ei ollut tilastollisesti merkitsevä.

Thelinin vaikutusta sairauden kulkuun ei tunneta.

Toimintakykyluokka: PAH:n oireet vähenivät sitaksentaaninatrium 100 mg hoidolla. Toimintakykyluokan parantumista havaittiin kaikissa tutkimuksissa (STRIDE-1, STRIDE-2 ja STRIDE-4).

Pitkäaikaiseloönjääminen: Satumaistettuja tutkimuksia, joissa olisi osoitettu sitaksentaaninatriumhoidon myönteinen vaikutus eloonjäämiseen, ei ole tehty. Potilaille, jotka suorittivat loppuun STRIDE-2-tutkimuksen, tarjottiin kuitenkin mahdollisuus osallistua avoimiin tutkimuksiin (STRIDE-2X ja STRIDE-3). Kaikkiaan 145 potilaalle annettiin 100 mg sitaksentaaninatriumia ja heidän pitkäaikaista eloonjäämistään arvioitiin vähintään 3 vuotta. Tässä kokonaispopulaatiossa yhden, kahden ja kolmen vuoden sitaksentaaninatriumhoidon jälkeen Kaplan-Meier-eloonjäämisennuste oli 96 %, 85 % ja 78 %. Nämä eloonjäämisennusteet olivat samanlaisia sidekudossairauteen liittyvää PAH:ta sairastavien, Thelinillä hoidettujen potilaiden alaryhmässä (98 %, 78 % ja 67 %). Ennusteisiin on voinut vaikuttaa uudet PAH-hoidot tai lisähoidot, joita 24 % potilaista sai yhden vuoden jälkeen.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Sitaksentaaninatrium imeytyy nopeasti suun kautta annettuna. Pulmonaalihypertensiota sairastavilla potilailla huippupitoisuudet plasmassa saavutetaan yleensä 1-4 tunnin kuluessa. Thelinin absoluuttinen biologinen hyötyosuus on 70-100 %. Kun lääkettä annettiin erittäin rasvaisen aterian yhteydessä, Thelinin imeytymisnopeus (C_{max}) hidastui 43 %:lla ja T_{max} viivästyi (kaksinkertaisesti) verrattuna lääkkeen antoon paasto-olosuhteissa, mutta imeytymisen määrä pysyi samana.

Jakautuminen

Sitaksentaaninatrium sitoutuu yli 99-prosenttisesti plasman proteiineihin, etupäässä albumiiniin. Sitoutumisen määrä on riippumaton pitoisuudesta kliinisesti merkittävällä alueella. Sitaksentaaninatrium ei tunkeudu punasoluihin eikä näytä läpäisevän veri-aivoestettä.

Metabolia ja eliminaatio

Annettaessa suun kautta terveille vapaaehtoisille tutkimushenkilöille, sitaksentaaninatrium metaboloituu suuressa määrin. Yleisimpien metaboliittien ETA-antagonistivaikutus on vakioidussa *in vitro* -aktiivisuustestissä vähintään 10 kertaa heikompi kuin sitaksentaaninatriumin. Sitaksentaaninatrium metaboloituu *in vitro* CYP2C9- ja CYP3A4/5-entsyymien vaikutuksesta.

In vitro -tutkimuksissa, joissa käytettiin ihmisen maksan mikrosomeja tai primaarisia hepatosyyttejä, on osoitettu, että sitaksentaaninatrium estää CYP2C9-entsyymiä ja vähemmässä määrin CYP2C8-, CYP2C19- ja CYP3A4/5-entsyymejä.

Noin 50-60 % suun kautta annetusta annoksesta erittyy virtsaan, kun taas muu osa erittyy ulosteen kautta. Alle 1 % tästä annoksesta erittyy muuttumattomana aktiivisena aineena. Terminaalinen eliminaation puoliintumisaika ($t_{1/2}$) oli 10 tuntia. Vakaa tila saavutetaan vapaaehtoisilla koehenkilöillä kuudessa päivässä.

Odottamatonta kertymistä plasmassa ei todettu kun 100 mg:n vuorokausiannos annettiin useana annoksena. Annoksen ollessa 300 mg tai sitä suurempi, ei-lineaarinen farmakokinetiikka johtaa kuitenkin suhteettoman suuriin sitaksentaaninatriumin plasmapitoisuuksiin.

Eriyiset potilasryhmät

Tutkimusjoukkoon kohdistuvaan farmakokineettiseen analyysiin ja useasta tutkimuksesta saatuja farmakokineettisiä tuloksia yhdistelemällä saatuihin tuloksiin perustuen todettiin, että sukupuoli, etninen tausta ja ikä eivät vaikuta merkittävästi sitaksentaaninatriumin farmakokinetiikkaan.

Maksan toiminnanvaja

Maksan toiminnanvajausten vaikutusta sitaksentaaninatriumin farmakokinetiikkaan ei ole selvitetty. (ks. kohta 4.3.)

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvan annon toksisuustutkimuksissa annoksen kokoon liittyviä maksamuutoksia (paino, sentrilobulaarinen hypertrofia, joskus nekroosi) maksan lääkeaineita metaboloivien entsyymien induktiota ja hieman pienentyneitä erytrosyyttien parametreja havaittiin hiirillä, rotilla ja koirilla. Suurilla annoksilla annoksen suuruudesta riippuvaista protrombiiniajan ja aktivoituneen partiaalisen protrombiiniajan pidentymistä havaittiin myös, varsinkin rotilla ja koagulopatiaa (verenvuotoja) rotilla ja koirilla, mutta ei hiirillä. Näiden löydösten merkitystä ihmiselle ei tiedetä.

Tubulaarista atrofiaa kiveksissä ilmeni rotilla, mutta ei hiirillä eikä koirilla. Tutkimuksessa, joka kesti 26 viikkoa, vähäisen tai kohtalaisen diffuusin siementiehyiden tubulaarisen atrofian ilmaantuvuus oli pieni. Sen sijaan 99 viikkoa kestävässä tutkimuksessa ilmeni annoksen suuruudesta riippuvaa vähäistä tai lievää fokaalista atrofiaa annoksilla, jotka vastasivat 29-94-kertaista altistusta ihmisellä.

Lisääntymistoksisuutta on tutkittu ainoastaan rotilla. Thelin ei vaikuttanut naaraiden ja koiraiden hedelmällisyyteen. Thelin oli rotille teratogeeninen alhaisimmalla testatulla annoksella, joka vastasi yli 30-kertaista altistusta ihmisellä. Annoksesta riippuvaisia pään, suun, kasvojen ja suurten verisuonten epämuodostumia esiintyi. NOAEL-arvoa ei ole määritetty.

Thelinin anto naarasrotille tiineyden loppuvaiheesta imetyksen loppumiseen saakka vähensi poikasten eloonjääntä ja aiheutti tubulaarista aplasiaa kiveksissä ja emättimen aukeamisen viivästyntä pienimmällä testatulla altistuksella (17-45 kertaa ihmiseen kohdistuva altistus). Emolle annetut suurehkot annokset aiheuttivat suuria ja poikkeavan muotoisia maksoja, kuulotoimintojen

kehittymisen viivästyistä, esinahan eriytymisen viivästyistä ja implantoituneiden sikiöiden määrän vähentymistä.

Perimään kohdistuvaa toksisuutta selvittävässä *in vitro*- ja *in vivo* -testeissä ei ilmennyt viitteitä kliinisesti merkittävästä genotoksisuudesta.

Thelin ei aiheuttanut syöpää, kun sitä annettiin rotille 97-99 viikon ajan tai annettaessa transgeenisille p53^(+/+)-hiirille kuuden kuukauden ajan.

6 FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

mikrokiteinen selluloosa (E460)
laktoosimonohydraatti
hypromelloosi (E464)
natriumtärkkelysglykolaatti
magnesiumstearaatti (E470b)
vedetön dinatriumfosfaatti (E339)
askorbyylipalmitaatti (E304)
dinatriumedetaatti
yksiemäksinen natriumfosfaatti (E339)

Kalvopäällyste:

steariinihappo (E570b)
hypromelloosi (E464)
mikrokiteinen selluloosa (E460)
titaanidioksidi (E171)
keltainen rautaoksidi (E172)
punainen rautaoksidi (E172)
talkki (E553b)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

24 kuukautta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

PVC/ACLAR/paperitaustaisia alumiiniläpipainopakkauksia, jotka sisältävät 14 tablettia.

Rasiat sisältävät 14, 28, 56 tai 84 tablettia.

HD-polyeteenistä valmistetut pullot sisältävät 28 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Pfizer Limited
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Iso-Britannia

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

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. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10.8.2006

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston kotisivuilta <http://www.ema.europa.eu/>, lisäksi linkkejä muille harvinaisten sairauksien ja harvinaislääkkeiden www-sivuille.

Lääkevalmisteita ei enää myyntilupaa

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTUSLUYAN HALTIJA**
- B. MYYNTILUPAAN LIITTYVÄT EHDOT**

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTUSLUPUIEN HALTIJAT

Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien haltijan nimet ja osoitteet

Pfizer Service Company
Hoge Wei 10
B-1930
Zaventem
Belgia

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. MYYNTILUPAAN LIITTYVÄT EHDOT

• MYYNTILUVAN HALTIJAA KOSKEVAT TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Rajoitettu lääkemääräys (Katso liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2)

• EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT KYSEISEN LÄÄKKEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

Myyntiluvan haltijan on käynnistettävä tutkimusohjelma, jossa kerätään seuraavat tiedot: Thelin-hoitoon määrättyjen potilaiden väestötiedot, Thelinin aiheuttamat haittavaikutukset sekä syyt hoidon keskeyttämiseen. Tutkimusohjelman yksityiskohdista on sovittava kunkin jäsenvaltion toimivaltaisten kansallisten viranomaisten kanssa, ja niiden toteutus on käynnistettävä ennen tuotteen markkinoille pääsyä.

Myyntiluvan haltijan on sovittava kontrolloidun lääkkeenjakelejärjestelmän yksityiskohdista toimivaltaisten kansallisten viranomaisien kanssa ja pantava tämä ohjelma kansallisesti täytäntöön. Näin varmistetaan ennen lääkkeen määräämistä, että kaikki lääkärit, jotka aikovat määrätä Theliniä, ovat saaneet lääkäreille jaettavan tietopakettin, johon sisältyy:

- Tuoteseloste
- Theliniä koskevaa informaatiota lääkärille
- Informaatiokortti potilaalle
- Informaatiokortti potilaan kumppanille

Lääkärille suunnatun informaation tulisi sisältää seuraavat perusasiat Thelinistä:

- Thelin on teratogeeni
 - Hedelmällisessä iässä olevien naisten tulee käyttää luotettavaa ehkäisyä.
 - Lääkkeellä on suun kautta otettavien ehkäisyvalmisteiden kanssa mahdollinen yhteisvaikutus, mikä lisää tromboembolismien riskiä.
 - Naispuolisille potilaille tulee antaa tietoa epämuodostumariskistä, ehkäisystä, tarpeen mukaan raskaustestin tarpeellisuudesta ja antaa ohjeita mahdollisen raskauden varalle.
 - Raskaana olevat potilaat tulee lähettää teratologiaan erikoistuneelle tai sillä alueella kokeneelle lääkärille sekä diagnosoida tutkimuksen ja neuvonnan varalle.
- Thelin on hepatotoksinen.
 - Maksan toiminta on tutkittava ennen hoitoa ja hoidon aikana.

- Lääke on vasta-aiheista potilaille, joilla on ollut maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokka A-C).
- Lääke on vasta-aiheista potilaille, joilla bilirubiinipitoisuudet ovat suurentuneet >2 x ULN (Upper Limit of Normal, viitearvojen ylära) ennen hoidon aloittamista.
- Seurantaa on tehostettava, jos maksaentsyymit ovat >3 x ULN:
 - >3 ja ≤ 5 x ULN: Varmista tulos toisella maksaentsyymikokeella; jos tulokset varmistuvat, tee päätös Thelin-hoidon jatkamisesta tai lopettamisesta yksilökohtaisesti. Jatka aminotransferaasien seurantaa vähintään kahden viikon välein. Jos aminotransferaasipitoisuudet palautuvat hoitoa edeltäneelle tasolle, harkitse alkuperäisen hoito-ohjelman aloittamista uudelleen.
 - >5 ja ≤ 8 x ULN: Varmista tulos toisella maksaentsyymikokeella; jos tulokset varmistuvat, lopeta hoito ja seuraa aminotransferaasipitoisuuksia vähintään kahden viikon välein, kunnes arvot ovat palanneet normaaleiksi. Jos aminotransferaasipitoisuudet palautuvat hoitoa edeltäneelle tasolle, voidaan harkita Thelinin aloittamista uudestaan.
 - >8 x ULN: Hoito on lopetettava eikä Thelinin aloittamista uudestaan pidä harkita.
- Thelin-hoito aiheuttaa usein hemoglobiinin laskua ja siihen liittyvän punasoluarvojen laskua.
 - Ennen lääkkeen käyttöä on tutkittava täydellinen verenkuva ja potilasta on seurattava kliinisesti sopivin väliajoin
- Thelinin vaikutus verenvuotoon
 - Varfariinin ja K-vitamiinin vastavaikuttajien yhteisvaikutus johtaa kasvaneeseen INR-arvoon.
 - K-vitamiinin vastavaikuttaja-annosta on pienennettävä aloitettaessa sitaksentaanihoito.
 - K-vitamiinin vastavaikuttajahoidon aloitetaan pienemmällä annoksella, jos potilas saa jo sitaksentaaninatriumia.
 - INR-arvoa on tarkkailtava säännöllisesti.
 - Verenvuodon mahdollisuus on tiedostettava ja tutkittava asianmukaisesti.
 - Suurentunut nenä- ja iänverenvuodon riski.
- Yhteisvaikutus siklosporini A:n kanssa saattaa johtaa korkeampaan Thelin-pitoisuuteen veressä ja siten lisääntyneeseen haittavaikutusriskiin.
- Tiedot Thelinin turvallisuudesta ovat rajoitettuja. Lääkäreitä kehoitetaan kirjaamaan potilaat tutkimusohjelmaan, jotta tärkeistä lääkkeiden haittavaikutuksista saataisiin tietoa. Tutkimusohjelman tulee ohjata lääkärit raportoimaan lääkkeiden vakavista haittavaikutuksista ja tietyistä alla luetelluista haittavaikutuksista välittömästi sekä muista, lievistä haittavaikutuksista kolmen kuukauden välein.

Kerättyyn tietoaineistoon tulee sisältyä:

- Anonymisoidut potilastiedot – ikä, sukupuoli ja keuhkovaltimon hypertension etiologia
- Samanaikainen muu lääkitys
- Keskeyttämisen syy
- Lääkkeiden haittavaikutukset
- Kaikki vakavat haittavaikutukset
- Maksaentsyymien lisääntyminen arvoon >3 x ULN
- Kohonnut konjugoitunut bilirubiini >2 x ULN
- Anemia
- Verenvuoto
- Raskaus ja synnytystiedot
- Keuhkopöhö (joka liittyy laskimoita tukkeaviin sairauksiin)

- Epäillyt yhteisvaikutukset
- Valmisteyhteenvedon mukaan odottamattomat haittavaikutukset

Potilaan informaatiokortissa tulee olla seuraavat tiedot:

- Thelin on teratogeeni
- On varmistettava, että hedelmällisessä iässä olevat naiset käyttävät tehokasta ehkäisyä ja että potilaat kertovat lääkäreilleen mahdollisesta raskaudesta ennen uutta lääkemääräystä.
- Naispuolisten potilaiden on otettava välittömästi yhteys hoitavaan lääkäriin, jos he epäilevät olevansa raskaana.
- Thelin on hepatotoksinen lääke. Potilaiden on käytävä säännöllisesti verikokeissa.
- Lääkärille on kerrottava kaikista haittavaikutuksista.
- Heidän on kerrottava hoitavalle lääkäreille, että he ottavat Theliniä

Potilaan kumppanin informaatiokortin tulee sisältää seuraava tieto:

- Thelin on teratogeeni. Hedelmällisessä iässä olevien naisten on käytettävä tehokasta ehkäisyä

MUUT EHDOT

Lääketurvajärjestelmä

Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että myyntilupahakemuksen moduulin 1.8.1. versiossa 2.0. kuvailtu lääketurvajärjestelmä on toimintavalmiina ja toiminnassa, ennen kuin valmiste tuodaan markkinoille sekä tuotteen markkinoillaolon ajan.

Riskienhallintasuunnitelma

Myyntiluvan haltija sitoutuu tekemään lääketurvasuunnitelmissa mainitut tutkimukset ja lääketurvatoiminnan lisätoimenpiteet, kuten on sovittu riskienhallintasuunnitelman versiossa 5, joka sisältyy myyntilupahakemuksen moduuliin 1.8.2, ja päivittämään tämän jälkeen riskienhallintasuunnitelmaa ihmislääkekomitean (CHMP) mahdollisten esitysten mukaisesti.

Päivitetty riskienhallintasuunnitelma, joka noudattaa ihmislääkekomitean (CHMP) ohjeistoa ihmisille tarkoitettuja lääkevalmisteita koskevista riskienhallintajärjestelmistä, on toimitettava samanaikaisesti seuraavan turvallisuuskatsauksen kanssa.

Lisäksi päivitetty riskienhallintasuunnitelma on toimitettava

- jos saadaan uutta tietoa joka voisi vaikuttaa tähänhetkisiin turvallisuustietoihin, lääketurvasuunnitelmaan tai riskienminimointitoimiin
- 60 päivän kuluessa tärkeän (lääketurvatoimintaan tai riskienminimointiin liittyvän) tapahtuman saattamisesta
- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä.

LIITE III
MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKIT

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUSRASIA

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Thelin 100 mg -kalvopäällysteiset tabletit
Sitaksentaaninatrium

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen tabletti sisältää 100 mg sitaksentaaninatriumia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosimonohydraattia

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

14 kalvopäällysteistä tablettia läpipainopakkauksessa
28 kalvopäällysteistä tablettia läpipainopakkauksessa
56 kalvopäällysteistä tablettia läpipainopakkauksessa
84 kalvopäällysteistä tablettia läpipainopakkauksessa

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI(ANTOREITIT)

Suun kautta
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP: {KK/VVVV}

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25 °C.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Pfizer Limited
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/06/353/001 (14 kalvopäällysteistä tablettia läpipainopakkauksessa)
EU/1/06/353/002 (28 kalvopäällysteistä tablettia läpipainopakkauksessa)
EU/1/06/353/003 (56 kalvopäällysteistä tablettia läpipainopakkauksessa)
EU/1/06/353/004 (84 kalvopäällysteistä tablettia läpipainopakkauksessa)

13. ERÄNUMERO

Lot: {numero}

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITUS

Reseptilääke

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

sitaksentaani

Kirjoitetaan pistekirjoituksella valmistamisen yhteydessä.

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

PVC/ACLAR/paperitaustaiset alumiiniset läpipainopakkaukset

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Theelin 100 mg -kalvopäällysteiset tabletit
Sitaksentaaninatrium

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Pfizer Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP: {KK/VVVV}

4. ERÄNUMERO

Lot: {numero}

5. MUUTA

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT
MERKINNÄT**

Pullon etiketti (Fix-a-Form)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Thelin 100 mg -kalvopäällysteiset tabletit
Sitaksentaaninatrium

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen tabletti sisältää 100 mg sitaksentaaninatriumia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosimonohydraattia

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

28 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:KK/VVVV

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25 °C.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Pfizer Limited
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/06/353/005

13. ERÄNUMERO

Lot:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

sitaksentaani

Kirjoitetaan pistekirjoituksella valmistamisen yhteydessä.

B. PAKKAUSSELOSTE

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

PAKKAUSSELOSTE

Thelin 100 mg kalvopäällysteiset tabletit Sitaksentaaninatrium

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty sinulle, eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heidän oireensa olisivat samat kuin sinun.
- Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle.

Tässä pakkausselosteessa esitetään:

1. Mitä Thelin on ja mihin sitä käytetään
2. Ennen kuin otat Thelinia
3. Miten Thelinia otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Thelinin säilyttäminen
6. Muuta tietoa

1. MITÄ THELIN ON JA MIHIN SITÄ KÄYTETÄÄN

Thelinia käytetään alentamaan kohonnutta keuhkovaltimoiden verenpainetta. Potilaalla on kohonnut keuhkovaltimopaine, kun sydämellä on vaikeuksia pumpata verta keuhkoihin. Thelin alentaa keuhkovaltimopainetta laajentamalla näitä verisuonia, jolloin sydän voi pumpata verta tehokkaammin. Tämä parantaa kuntoa ja suorituskykyä.

2. ENNEN KUIN OTAT THELINIÄ

Älä ota Thelinia:

- Jos olet **allerginen** (yliherkkä) sitaksentaaninatriumille tai muille näiden tablettien sisältämille aineosille.
- Jos sinulla on tai on ollut **vakava maksasairaus**.
- Jos verikokeissa on todettu **joidenkin maksaentsyymien pitoisuudet kohonneiksi**.
- Jos käytät **siklosporiini A** -nimistä lääkettä (jota käytetään psorin ja nivelreuman hoitoon ja maksa- ja muntaissierrojen jälkeen hylkimisreaktion ehkäisemiseksi).
- Jos **imetät** (lue jäljempänä kohta "Raskaus ja imetys").
- Jos olet **lapsi tai** alle 18-vuotias **nuori**.

Ole erityisen varovainen Thelinin suhteen:

- Jos voit tulla **raskaaksi** tai olet raskaana (lue jäljempänä kohta "Raskaus ja imetys").
- Jos sinulla **ilmenee maksaongelmia** tai oireita, jotka voivat olla maksaperäisiä (ks. jäljempänä kohta "Maksakokeet").
- Jos **otat tai olet ryhtymässä käyttämään verenohennuslääkkeitä** (esim. varfariinia, asenokumarolia, fenprokumonia tai fluindionia) veritulppien ehkäisemiseksi. Lääkärin täytyy ehkä muuttaa näiden lääkkeiden annostusta.
- Jos **otat statiinia** (esim. pravastatiinia tai simvastatiinia).
- Jos otat **suuria annoksia nifedipiiniä**.

Jos jokin yllä mainittu seikka koskee sinua, sinun pitää kertoa niistä lääkärille ennen kuin ryhdyt ottamaan Theliniä.

Ennen kuin ryhdyt ottamaan Theliniä, sinulle tehdään seuraavat kaksi verikoetta. Verikokeita otetaan säännöllisin välein myös hoidon aikana.

Maksakokeet

Thelin voi vaikuttaa maksaan. Lääkäri ottaa verikokeita maksan toiminnan tarkistamiseksi ennen sitaksentaaninatriumhoidon aloittamista ja sen aikana. On tärkeää, että nämä kokeet suoritetaan joka kuukausi hoidon aikana vaikka sinulla ei olisikaan oireita.

Jos sinulla ilmenee seuraavia oireita:

- pahoinvointi
- oksentelu
- ruokahaluttomuus
- kuume
- poikkeava väsymys
- vatsakivut
- ihon ja silmien keltaisuus

Ilmoita heti havaitsemistasi muutoksista lääkärille. Nämä voivat olla merkkejä maksan toiminnan häiriöstä.

Anemiatutkimukset

Tämä verikoe tehdään ennen hoitoa sekä kuukauden kuluttua ja kolmen kuukauden kuluttua Thelin-tablettihoidon aloittamisesta. Tämän jälkeen kokeet tehdään kolmen kuukauden välein mahdollisen anemian paljastamiseksi (punasolujen määrän väheneminen).

Oman turvallisuutesi vuoksi on tärkeää, että verikokeet tehdään säännöllisesti.

Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen otto

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä. Tämä koskee myös lääkkeitä, joita olet ostanut ilman reseptiä, yrttilääkkeitä ja vitamiineja.

Nämä lääkkeet voivat heikentää Thelinin tehoa.

Älä ota Theliniä, jos otat siltosporiini A:ta.

Thelinin käytössä on oltava varovainen, jos otat tai olet ryhtymässä käyttämään K-vitamiiniantagonisteja (esim. varfariinia, asenokumarolia, fenprokumonia tai fluindionia).

Ajaminen ja koneiden käyttö

Älä aja autoa tai käytä koneita, jos sinua huimaa.

Raskaus ja imetys

Jos on mahdollista, että voisit tulla raskaaksi, sinun täytyy käyttää tehokasta ehkäisyä käyttäessäsi Theliniä. Lääkärisi antaa neuvoja sopivista ehkäisymenetelmistä. Lääkäri voi suositella raskaustestien tekemistä kuukausittain käyttäessäsi Theliniä.

Jos kuukautisesi jäävät pois tai epäilet, että voisit olla raskaana, ota heti yhteys lääkäriin. Lääkäri voi määrätä, että sinun pitää lopettaa Thelinin ottaminen. **Kerro lääkärille, jos olet raskaana tai olet suunnitellut raskautta lähiaikoina.**

Älä imetä, jos otat tätä lääkettä, sillä sen erittymisestä äidinmaitoon ei ole tietoa.

Tärkeää tietoa Thelinin sisältämistä aineista

Thelin-tabletit sisältävät laktoosimonohydraattia. Jos et siedä joitakin sokereita, ota yhteys lääkäriin ennen kuin ryhdyt ottamaan Thelin-tabletteja.

3. MITEN THELINIÄ OTETAAN

Tavanomainen annos on 100 mg:n tabletti kerran vuorokaudessa.

Ota Thelinä juuri sen verran kuin lääkärisi on määrännyt. Tarkista annostusohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

- **Yritä** muistamisen helpottamiseksi **otaa tabletti aina samaan aikaan**. Niele tabletti kokonaisena veden kanssa. Ei ole väliä, otatko sen ruuan kanssa vai ilman ruokaa.

Älä ota enempää kuin yksi tabletti vuorokaudessa. Voi olla, että joudut ottamaan Thelinä kuukauden tai kaksi ennen kuin alat tuntea lääkkeen vaikutuksen.

Jos otat enemmän Thelinä kuin sinun pitäisi

Jos huomaat, että olet ottanut Thelin-tabletteja enemmän kuin lääkäri on määrännyt (tai jos joku muu on ottanut Thelin-tablettejasi), ota heti yhteys lääkäriisi. Jos et saa yhteyttä lääkäriisi, mene heti lähimpään sairaalaan ja ota lääkepakkaus mukaasi.

Jos unohdat ottaa Thelinä

Jos unohdat ottaa annoksen, ota unohtunut annos heti muistaessasi, mutta **älä ota kahta tablettia yhden vuorokauden aikana**.

Jos lopetat Thelinin oton

Keskustele lääkärin kanssa ennen lääkityksen lopettamista.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. MAHDOLLISET HAITTAVAIKUTUKSET

Kuten kaikki lääkkeet, Thelinin voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Hyvin yleisiä haittavaikutuksia (useammalla kuin yhdellä 10 potilaasta):

- päänsärky

Yleisiä haittavaikutuksia (useammalla kuin yhdellä 100 potilaasta):

- turvotus ylä- ja alaraajoissa
- unettomuus
- nenän tukkoisuus ja nenäverenvuoto
- ienverenvuoto
- pahoinvointi ja/tai oksentelu, ulostamisvaikeudet, mahakivut, ruuansulatushäiriöt ja ripuli
- ihon punoitus
- lihaskouristukset
- huimaus
- väsymys
- veri hyytyy hitaammin
- ihon tai silmien keltaisuus ja sitkeä pahoinvointi ja/tai oksentelu voivat olla merkkejä muutoksista maksan toiminnassa

Harvinaiset haittavaikutukset (harvemmalla kuin yhdellä 1000 potilaasta):

- maksavauriot
- ihottuma
- anemia (pieni verisolujen määrä)

Tarkempaa tietoa maksaongelmista voit lukea osan 2 kohdasta "Maksakokeet".

Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä pakkausselosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle.

5. THELININ SÄILYTTÄMINEN

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä Theliniä läpipainopakkaukseen, pulloon tai rasiaan merkityn viimeisen käyttöpäivän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alle 25 °C.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. MUUTA TIETOA

Mitä Thelin sisältää

- **Vaikuttava aine** on sitaksentaaninatrium.

Muut aineosat ovat:

- **Tabletin ydin** sisältää mikrokiteistä selluloosaa (E460), laktoosimonohydraattia, hypromelloosia (E464), natriumtärkkelysglykolaattia, magnesiumstearaattia (E470b), vedetöntä dinatriumfosfaattia (E339), askorbyylipalmitaattia (E304), dinatriumedetaattia ja yksiemäksistä natriumfosfaattia (E339).
- **Kalvopäällyste** sisältää steariinihappoa (E570b), hypromelloosia (E464), mikrokiteistä selluloosaa (E460), titaaniidioksidia (E171), keltaista rautaoksidia (E172), punaista rautaoksidia (E172) ja talkkia (E553b).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

Thelin-tablettien väri vaihtelee keltaisesta oranssiin; ne ovat kapselinmuotoisia tabletteja, joissa toisella puolella on merkintä T-100.

Thelin toimitetaan läpipainopakkauksissa, jotka sisältävät 14, 28, 56 tai 84 tablettia ja 28 tabletin pulloissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myytävänä.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Myyntiluvan haltija:

Pfizer Limited
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Iso-Britannia

Valmistaja:

Pfizer Service Company
Hoge Wei 10

B-1930
Zaventem
Belgia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

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.

Suomi/Finland
Pfizer Oy

Tel: +39 06 33 18 21

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

Tämä pakkausseloste on hyväksytty viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston kotisivuilta <http://www.ema.europa.eu/>, lisäksi linkkejä muille harvinaissairauksien ja harvinaislääkkeiden www-sivuille.

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa