

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Thelin 100 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

100 mg szitaxentán-nátrium filmtablettánként.

Segédanyagok:

166,3 mg laktóz-monohidrátot is tartalmaz.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta

Kapszula alakú, sárgás-narancssárgás filmbevonatú tablettá, egyik oldalán T-100 jelzéssel.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A WHO funkcionális besorolása szerint III. osztályba tartozó pulmonalis artériás hypertoniában (PAH) szenvedő betegek kezelése, a fizikai terhelhetőség javítása érdekében. A gyógyszer hatékonyan bizonyult elsődleges pulmonalis hypertoniában és kötőszöveti betegséggel összefüggésben kialakuló pulmonalis hypertoniában.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelés kizárólag a PAH kezelésében jártas orvos kezdeményezése és ellenőrzése mellett történhet.

A Thelint szájon át kell bevenni, naponta egyszer, 100 mg adagban. A tablettá étkezéstől függetlenül bevehető, a napszakra való tekintet nélkül.

Ha a beteg klinikai állapota még 12 hetes Thelin kezelés után is romlik, más kezelési eljárás alkalmazását kell mérlegelni. Mindazonáltal, bár számos beteg a kezelés első 12 hetében nem reagált a Thelinre, a 24. hétre a gyógyszerválasz kedvező volt, ezért mérlegelni kell a kezelés további 12 hétig történő folytatását.

Nagyobb adagok alkalmazása nem jelent olyan mértékű előnyt, amely ellensúlyozná a mellékhatások, különösen a májkárosodás fokozott kockázatát (lásd a 4.4 pont).

A kezelés abbahagyása

A szitaxentán-nátrium szedésének hirtelen abbahagyásával kapcsolatban korlátozottak a tapasztalatok. Akut rebound-effektus (a tünetek hirtelen rosszabbodása a kezelés abbahagyását követően) jelentkezését nem figyelték meg.

Adagolás májkárosodás esetén:

Nem végeztek vizsgálatokat már előzőleg fennálló májkárosodásban szenvedő betegekkel. A Thelin alkalmazása ellenjavallt olyan betegeknél, akik máj aminoszén-szintje a kezelés megkezdése előtt magas (magasabb, mint a normálérték felső határának 3-szorosa) vagy direkt bilirubinszintje a kezelés megkezdése előtt meghaladja a normálérték felső határának 2-szeresét (lásd 4.3 pont).

Adagolás vesekárosodás esetén:

Vesekárosodás esetén nincs szükség az adagolás módosítására.

Gyermekek és serdülők (18 év alatt):

A Thelin nem javallott 18 év alatti serdülők és gyermekek számára a biztonságossági és a hatékonysági adatok hiánya miatt.

Időskor:

65 év feletti betegeknél nincs szükség az adagolás módosítására.

Alkalmazása egyéb gyógyszereket is szedő betegeknél:

A Thelin és egyéb PAH terápia (pl.: epoprosztenol, szildenafilfil, iloproszt) együttes alkalmazásának biztonságosságára és hatékonyságára vonatkozóan nem végeztek kontrollált klinikai vizsgálatokat. Ezért egyidejű alkalmazás esetén körültekintéssel kell eljárni.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával, vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Enyhe vagy súlyos májkárosodás (Child-Pugh A-C).

Emelkedett aminoszféraz szintek a kezelés megkezdése előtt (az aszpartát-aminotranszféraz (ASAT) és/vagy alanin-aminotranszféraz (ALAT) szintje meghaladja a normálérték felső határának 3-szorosát).

Emelkedett, a normálérték felső határának 2-szeresét meghaladó direkt bilirubinszint a kezelés megkezdése előtt.

Egyidejű alkalmazás ciklosporin A-val (lásd 4.5 pont).

Szoptatás (lásd 4.6 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A Thelin monoterápia hatékonysága nem bizonyított a NYHA/WHO szerinti IV. osztályba sorolt PAH-ban szenvedő betegeknél. Mérlegelni kell a betegség súlyos fázisában javasolt kezelésre (pl.: epoprosztenolra) való átállást, ha a klinikai állapot romlik (lásd - 4.2 pont).

Májfunkció:

A PAH összefüggésben van a kóros májműködéssel. Az endothelin receptor antagonisták csoportja összefüggésbe hozható a kóros májműködés kialakulásával.

A Thelin kezeléssel együtt járó ASAT és/vagy ALAT szint emelkedés a kezelés korai és későbbi szakaszában egyaránt előfordulhat, általában lassan alakul ki, és jellemzően tünetmentes. A klinikai vizsgálatok során, a monitorozásra és a kezelés megszakítására vonatkozó irányelvek betartása esetén, ezek a változások általában reverzibilisek voltak. A máj aminoszféraz szint emelkedése a szitaxentán-nátrium kezelés folytatásával spontán módon reverzibilissé válhat.

A hepatotoxicitás mechanizmusa nem ismert teljes mértékben, és az endothelin receptor antagonisták között eltérő lehet. A szitaxentán-kezelés megkezdésekor megfelelő körültekintéssel kell eljárni azoknál a betegeknél, akik az egyéb endothelin receptor antagonistákat szedését emelkedett májenzimszintek miatt hagyták abba (lásd 4.8 pont).

Tekintettel arra, hogy a kezelés következtében fellépő ASAT és/vagy ALAT szint emelkedése súlyos májkárosodás jele lehet, a máj aminoszén-szinteket a kezelés megkezdése előtt, majd azt követően havonta meg kell határozni. Ha a kezelés megkezdése előtt az ASAT és/vagy ALAT szint meghaladja a normálérték felső határának 3-szorosát, vagy a direkt bilirubinszint a normálérték felső határának 2-szeresét, a Thelin alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Javaslatok a kezelés hatására megemelkedett ALAT/ASAT szint esetén:

Ha az ALAT/ASAT értékek az alábbi szintek fölé emelkednek, akkor a megfelelő változtatások adóttak a monitorozás vagy a kezelés tekintetében.

A normálérték felső határának 3-szorosát meghaladó, de 5-szörösét nem elérő érték esetén:

Újabb májfunkciós vizsgálattal igazolni kell az eredményt. Ha az eredmény helyessége igazolódik, a Thelin adásának folytatására vagy felfüggesztésére vonatkozó döntést egyénenként kell meghozni. A továbbiakban minimum kéthetente kell ellenőrizni az aminoszén-szinteket. Ha az aminoszén-szintek visszaállnak a kezelés előtti értékekre, az alább leírt állapotoknak megfelelően mérlegelni kell a kezdeti kezelési séma visszaállítását.

A normálérték felső határának 5-szörösét meghaladó, de 8-szorosát nem elérő érték esetén:

Újabb májfunkciós vizsgálattal igazolni kell; ha megerősítést nyer, akkor a kezelést le kell állítani, és legalább kéthetente ellenőrizni kell az aminoszén-szinteket, amíg vissza nem térnek a normálértékekre. Ha az aminoszén-szintek visszaállnak a kezelés előtti értékekre, akkor mérlegelhető a Thelin kezelés újrakezdése, az alábbiakban ismertetett feltételek mellett.

A normálérték felső határának 8-szorosát meghaladó érték esetén:

A kezelést le kell állítani, és a Thelin nem adható újra.

Ha a máj aminoszén szint emelkedése a májkárosodás klinikai tüneteinek megjelenésével jár együtt (például hányinger, hányás, anorexia, laz hasi fájdalom, sárgaság vagy szokatlan levertség, illetve kimerültség), illetve az össz bilirubinszint a normálérték felső határának kétszeresét meghaladó szintre emelkedik, akkor a kezelést le kell állítani, és a Thelin alkalmazását véglegesen el kell vetni.

A kezelés újrakezdése:

A Thelin kezelés újrakezdése csak akkor jöhet szóba, ha a Thelin kezelés előnye nagyobb, mint a lehetséges kockázat abban az esetben, ha a máj aminoszén szintje a kezelés előtti értéktartományban van. Hapatológiai szakvélemény kérése ajánlott. A kezelés újrakezdése esetén a 4.2 pontban leírt irányelveket kell követni. Az aminoszén szintet 3 nappal a kezelés újrakezdése után, majd újabb 2 hét múlva, a továbbiakban pedig a fenti javaslatok szerinti gyakorisággal ellenőrizni kell.

Meglévő májkárosodás:

Nem végeztek vizsgálatokat már előzőleg fennálló májkárosodásban szenvedő betegekkel. A Thelin alkalmazása ellenjavallt olyan betegeknek, akik máj aminoszén szintje a kezelés megkezdése előtt magas (magasabb, mint a normálérték felső határának (ULN) 3-szorosa, vagy direkt bilirubinszintje a kezelés megkezdése előtt emelkedett, meghaladja a normálérték felső határának 2-szeresét, lásd 4.3 pont).

Vérzés

A Thelin szedése fokozott vérzési kockázattal jár, főként orr- és ínyvérzés formájában.

K vitamin antagonisták

A Thelin emeli a K vitamin antagonisták mint például a warfarin, acenokumarol és a fenprokumon plazmaszintjét (lásd 4.5 pont).

Organikus anion transzporter polipeptideket (Organic Anion Transporting Polypeptides, OATP) gátló gyógyszerek

Az erős OATP-gátlókkal (pl. egyes sztatinok, proteináz gátlók és tuberkulosztatikumok) való kölcsönhatás mértéke nem ismert. Mivel emiatt megemelkedhet a szitaxentán-nátrium plazmaszintje, azokat a betegeket, akiknél ezt a kombinációt kell alkalmazni, szoros megfigyelés alatt kell tartani, a szitaxentán-nátrium mellékhatásainak esetleges megjelenése miatt (lásd 4.5 pont).

Orális fogamzásgátló szerek

A Thelin orális fogamzásgátlókkal együtt alkalmazva fokozza az ösztrogén expozíciót (lásd 4.5 pont). Ezért különösen dohányzó nők esetén a thromboembolia kockázata fokozott. Tekintettel arra, hogy a thromboembolia kockázata elméletileg fokozottabb, a K vitamin antagonisták hagyományos együttadása megfontolandó.

Terhesség

Az esetleges teratogenitás miatt a Thelin nem alkalmazható fogamzóképes nőknél, kivéve ha megbízható fogamzásgátló módszert alkalmaznak. Szükség esetén terhességi vizsgálatot kell végezni (lásd 4.6 pont).

Pulmonalis veno-occlusiv betegség (Pulmonary veno-occlusive disease, PVOD). Pulmonalis veno-occlusiv betegséggel társuló pulmonalis hypertóniában szenvedő betegeknél a Thelin alkalmazására vonatkozóan nem áll rendelkezésre adat. Azonban ezen betegeknél vazodilatátorok (elsősorban prosztaciklinek) alkalmazásakor életveszélyes pulmonalis oedema eseteiről számoltak be. Következésképpen pulmonalis hypertóniában szenvedő betegeknél ha a Thelin alkalmazásakor a pulmonalis oedema jelei alakulnak ki, gondolni kell a társuló veno-occlusiv betegség lehetőségére is.

Hemoglobin koncentráció

A Thelin-kezelés a hemoglobin dóziszfüggő csökkenésével társult (lásd 4.8 pont). A hemoglobin koncentráció legjobban a kezelés első néhány hetében csökkent; és a hemoglobin szint a Thelin-kezelés 4. hetére stabilizálódott. A hemoglobin szintet a kezelés előtt, a kezelés megkezdése után 1 és 3 hónappal, majd ezt követően háromhavonta tanácsos ellenőrizni. Ha a hemoglobin koncentráció jelentős mértékű csökkenése alakul ki, akkor további vizsgálatokat kell végezni az okok illetve a specifikus kezelés szükségességének megállapítása céljából.

Segédanyagok

A Thelin tableta laktóz-monohidrátot tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktóz intoleranciában, Lapp laktáz-hiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

A szitaxentán-nátrium a májban a citokróm P450 CYP 2C9 és CYP3A4/5 izoenzimek által metabolizálódik. A szitaxentán-nátrium gátolja a CYP2C9, illetve kisebb mértékben a CYP2C19, CYP3A4/5 és a CYP2C8 izoenzimek aktivitását. Szitaxentán-nátriummal együtt alkalmazva megemelkedhet azoknak a gyógyszereknek a plazmaszintje, amelyek elsősorban a CYP2C9 által metabolizálódnak. A CYP2C19, illetve a CYP3A4/5 izoenzimek révén metabolizálódó gyógyszerekkel együtt adva várhatóan nem alakul ki klinikailag szignifikáns kölcsönhatás. A szitaxentán-nátrium nem befolyásolja a p-glikoprotein transzporter aktivitását, de feltételezik, hogy a szitaxentán-nátrium az OATP transzporter fehérjék szubsztrátja.

Egyéb gyógyszerek hatása a Thelinre:

Organikus anion transzporter polipeptid (OATP) gátlók: Az erős OATP-gátló ciklosporin-A-val történő egyidejű alkalmazása a szitaxentán C_{min} -értékének 6-szoros, az AUC-értékének 67%-os emelkedését eredményezte, ezért szisztémás ciklosporin-A kezelésben részesülő betegeknél a Thelin alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont). A ciklosporin-A clearance-e nem változott.

Az egyéb OATP-gátlókkal (egyres HMG-CoA-reduktáz-inhibitorok, pl. atorvasztatin; proteáz-gátlók, pl. ritonavir; tuberkulosztatikumok, pl. rifamicin) kialakuló kölcsönhatás mértéke nem ismert, de a

szitaxentán plazmaszintjének emelkedését eredményezheti. Ennek a klinikai jelentősége nem ismert. A kombinációt igénylő betegeket szorosan ellenőrizni kell. Továbbá a közepesen erős OATP-gátló nelfinavirral és az alacsony affinitású OATP-gátló pravasztatinnal végzett klinikai kölcsönhatás vizsgálatok a szitaxentán plazmaszintjeiben nem eredményeztek klinikailag jelentős változást.

Flukonazol (CYP2C19, CYP2C9 és CYP3A4/5 inhibitor): A Thelin és a flukonazol egyidejű alkalmazása a szitaxentán-nátrium clearance-ét nem befolyásolta.

Ketokonazol (CYP3A4/5 szubsztrát és inhibitor): Thelinnel történő egyidejű alkalmazása nem okozott klinikailag jelentős változást sem a szitaxentán-nátrium, sem a ketokonazol clearance-ében.

Nelfinavir (CYP2C19 és CYP3A4/5 szubsztrát): Thelinnel történő egyidejű alkalmazása nem okozott klinikailag jelentős változást sem a szitaxentán-nátrium, sem a nelfinavir clearance-ében. A nelfinavir clearance-e nem változott klinikailag szignifikáns mértékben egy gyenge CYP2C19 metabolizáló beteg esetén.

A Thelin hatása más gyógyszerekre:

Warfarin (K vitamin antagonist, CYP2C9 szubsztrát): A szitaxentán-nátriummal történő egyidejű alkalmazása az S-warfarin expozíció 2,4-szeres emelkedését eredményezte. A warfarint szitaxentán-nátriummal együtt kapó betegeknél már alacsonyabb antikoaguláns adagokkal elérhető a megfelelő szintű véralvadás (cél INR – Nemzetközi Normalizációs Ráta). Hasonló véralvadásgátló hatásfokozódás várható warfarin analógokkal, például acenokumarollal, fenpropukumonnal és fluindionnal. Ha szitaxentán-nátriumot szedő betegnél K vitamin antagonistával történő kezelést kezdenek, tanácsos a lehető legalacsonyabb adaggal indítani. K vitamin antagonistát szedő betegeknél a szitaxentán-nátrium kezelés megkezdésekor tanácsos csökkenteni a K-vitamin antagonistá adagját. Az INR értéket minden esetben rendszeres időközönként ellenőrizni kell. A K-vitamin antagonistá adagját kis lépcsőkben szabad emelni, a megfelelő cél INR érték eléréséig. Ha az INR-t nem ellenőrzik megfelelően és a megnövekedett K-vitamin expozíció felderítetlen marad, súlyos vagy életveszélyes vérzéses epizódok jelentkezhetnek.

Orális fogamzásgátlók (CYP3A4/5 szubsztrát): A Thelin és az Ortho-Novum 1/35 (1 mg noretindron/0,035 mg etinil-ösztadiol) egyidejű alkalmazása az etinil-ösztadiol (CYP3A4/5 szubsztrát) expozíció 59%-os, a noretindron (CYP3A4/5) expozíció 47%-os emelkedését eredményezte. A szitaxentán-nátrium azonban nem befolyásolta az orális fogamzásgátlók ovuláció gátló hatását, melyet a plazma folliculus stimuláló hormon (FSH), a luteinizáló hormon (LH) és a progeszteron koncentrációja alapján állapítottak meg (lásd 4.4 pont).

Szildenafil (CYP3A4 szubsztrát): Egyszeri 100 mg sildenafil és Thelin egyidejű alkalmazása a sildenafil C_{max} értéket 18%-kal, az AUC_{∞} értékét 28%-kal emelte meg. Az aktív metabolit, az n-dezmetil-szildenafil C_{max} -, illetve az AUC -értékei nem változtak. A sildenafil plazma koncentrációjának ezen változásait nem tartották klinikailag szignifikánsak. A szildenafildal való kölcsönhatás súlyos lehet, ha a biztonságos szintnél alacsonyabb hypotensio alakul ki. A vizsgálati eredmények arra utalnak, hogy a szitaxentán-nátriummal történő egyidejű alkalmazása során nem szükséges a sildenafil adagjának módosítása.

Nifedipin (CYP3A4/5 szubsztrát): A Thelinnel történő egyidejű alkalmazásakor a nifedipin clearance-e nem változott klinikailag jelentős mértékben. Ezt csak alacsony dózisu nifedipinnel vizsgálták. Ezért a nifedipin magasabb adagjainál az expozíció növekedése nem zárható ki.

Omeprazol (a CYP2C19 szubsztrátja): A Thelin és omeprazol együttadása 30%-kal növelte az omeprazol AUC_{0-24} értékét, míg a C_{max} változatlan maradt. Az AUC változása nem volt klinikailag szignifikáns.

Digoxin (p-glikoprotein szubsztrát): A Thelin együttadása nem módosította a digoxin farmakokinetikáját, amely azt jelzi, hogy nincs hatással a p-glikoprotein transzporterre.

Nem végeztek klinikai kölcsönhatás vizsgálatokat CYP2C8 szubsztrátokkal. Ezért ilyen gyógyszerek együttadása esetén a kölcsönhatás nem zárható ki.

4.6 Terhesség és szoptatás

Terhesség

A szitaxentán-nátrium terhesség idején történő alkalmazásával kapcsolatban nem állnak rendelkezésre emberre vonatkozó adatok. A szitaxentán-nátrium patkányokban teratogénnek mutatkozott (lásd 5.3 pont). Emberekben a lehetséges hatások nem ismertek. A Thelin terhesség alatt nem alkalmazható, kivéve, ha feltétlenül szükséges, pl. egyértelműen nincs más kezelési lehetőség.

Szoptatás

A szitaxentán-nátrium kimutatható volt a szitaxentán-nátriummal kezelt nőtény patkányok által szoptatott utódok plazmájában, amely azt jelzi, hogy a szitaxentán-nátrium megjelenik az anyatejben. Nem ismert, hogy a szitaxentán-nátrium kiválasztódik-e az emberi anyatejbe. A Thelin kezelés idején nem szabad szoptatni.

Fogamzóképes nők

A teratogenitás lehetősége miatt fogamzóképes nők esetében a kezelés nem alkalmazható, kivéve, ha megbízható fogamzásgátló módszereket alkalmaznak. Szükség esetén terhességi vizsgálatot kell végezni.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A készítménynek a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták. A készítmény ismert mellékhatása a szédülés, amely befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Általános leírás:

A Thelin biztonságosságát több mint 1200 PAH-ban szenvedő betegnél végzett klinikai vizsgálatokban valamint a forgalomba hozatalt követő biztonságossági adatokból értékelték. Pulmonalis artériás hypertóniában (PAH) szenvedő betegeknél végzett placebo-kontrollos vizsgálatokban a javasolt adagok mellett jelentkező, feltehetően a Thelin kezelésnek tulajdonítható leggyakoribb mellékhatások a fejfájás (a betegek 15%-ánál), és a perifériás ödéma (a betegek 9%-ánál), illetve az orrdugulás (a betegek 9%-ánál) voltak.

Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra. A jelentős előfordulási gyakoriságok: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$) és nagyon ritka ($\leq 1/10\ 000$).

Mellékhatások

Szervrendszer / mellékhatások	Gyakoriság
<i>Vérképzőszerbi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek</i>	
Hemoglobin csökkenés (ritkán anaemiát eredményezhet), hematokrit csökkenés	Nem gyakori
<i>Idegrendszeri betegségek és tünetek</i>	
Fejfájás	Nagyon gyakori
Insomnia, szédülés	Gyakori
<i>Érbetegségek és tünetek</i>	
Ínyvérzés, kipirulás	Gyakori

<i>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek</i>	
Orrdugulás, epistaxis	Gyakori
<i>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</i>	
hányinger, székrekedés, felhasi fájdalom, hányás, dyspepsia és hasmenés	Gyakori
<i>Máj- és epebetegségek illetve tünetek</i>	
A máj aminoszterázok emelkedése, a bilirubin emelkedése (máj transzamináz emelkedéssel társuló)	Gyakori
Szimptomás hepatitis	Ritka
<i>A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei</i>	
Kiütés (különböző típusúak és megjelenésűek)	Ritka
<i>A csont-izomrendszer és a kötőszövet betegségei és tünetei</i>	
Izomgörcsök	Gyakori
<i>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók</i>	
Fáradtság, oedema (leggyakrabban perifériás)	Gyakori
<i>Laboratóriumi vizsgálatok eredményei</i>	
INR emelkedés (egyidejű K-vitamin antagonistá terápia esetén), protrombin-ido (PT) emelkedés (egyidejű K-vitamin antagonistá terápia esetén)	Gyakori

Emelkedett máj aminoszteráz szintek (lásd 4.4 pont)

Az ASAT és ALAT szintek emelkedése kapcsolatban van a szitaxentán-nátriummal. A fázis-2-es és fázis-3-as, szájon át adagolt gyógyszeres vizsgálatokban, pulmonalis artériás hipertóniában szenvedő betegeken, az ALAT és/vagy ASAT szintek a normálérték felső határának háromszorosát meghaladó emelkedése volt megfigyelhető a placebóval kezelt betegek 5%-ánál (n=155) és a 100 mg Thelinnel kezelt betegek 7%-ánál (n=887). Az ALAT-nak a normálérték felső határának ötszörösét meghaladó emelkedése 4%-ban fordult elő a napi egyszeri 100 mg szitaxentánnal kezelt betegeknél (36/887) és 0,6%-ban a placebo csoportban (1/155).

A szitaxentán csoportba olyan betegek is tartoztak (n=53), akiknél egy másik endothelin receptor antagonistá kezelést hagytak abba kóros májfunkció miatt. Ennél a specifikus csoportnál az ASAT/ALAT normálérték felső határának háromszorosát meghaladó emelkedésének magasabb volt a kockázata (19%, n=10/53), ami azt mutatja, hogy megfelelő óvatossággal kell eljárni a szitaxentán megkezdésekor ennél a betegcsoportnál.

Hemoglobin szint csökkenés (lásd 4.4 pont)

A hemoglobin koncentráció átlagos összes csökkenése Thelinnel kezelt betegeknél 0,5 g/dl volt (váltás a kezelés végén). Placebóval kontrollált vizsgálatokban a hemoglobin szint jelentős csökkenését (a normál érték alsó határánál alacsonyabb kiindulási értékhez viszonyítva >15%-os csökkenés) figyelték meg a Thelinnel kezelt betegek (n=149) 7%-ánál, illetve a placebóval kezelt betegek (n=155) 3%-ánál. A Thelinnel kezelt betegek 60%-ánál, míg a placebóval kezelt betegek 32%-ánál figyelték meg legalább 1 g/dl mértékű hemoglobin koncentráció csökkenést.

A forgalomba hozatalt követő tapasztalatok: a forgalomba hozatalt követő időszak során ezidáig jelentett mellékhatások hasonlóak voltak a klinikai vizsgálatokban jelentettekhez. A szitaxentán-nátrium alkalmazását követően a transzamináz-szint a normálérték felső határának 8-szorosát meghaladó (ALAT és/vagy ASAT) és az összbilirubinszint a normálérték felső határának 2-szeresét meghaladó egyidejű emelkedésének eseteit jelentették. Ez májelégtelenséghez vezethet, mely halálos kimenetelű is lehet és alátámasztja a transzamináz- és bilirubinszintek rendszeres monitorozásának szükségességét.

4.9 Túladagolás

A Thelin túladagolás kezelésével kapcsolatosan nincsenek tapasztalatok. Túladagolás esetén tüneti és támogató kezelést kell alkalmazni.

Klinikai vizsgálatokban a Thelint 7 napon át, naponta 1000 mg adagban adták orálisan egészséges önkénteseknek. Ilyen adagolás mellett a leggyakoribb mellékhatás a fejfájás, a hányinger és a hányás voltak.

Egy nyílt hypertonia vizsgálatban, 10 páciens kapott naponta kétszer 480 mg-ot (ez a javasolt maximális humán dózis körülbelül tízszeresének megfelelő napi adag) maximum 2 hétig. A beszámolók szerint ezeknél a betegeknél a leggyakrabban előforduló mellékhatások az (egyes esetekben erős) fejfájás, perifériás ödéma és vérszegénység voltak, de egyik sem volt súlyos.

Egy nyílt PAH-vizsgálatban, a májelégtelenség egy halálos kimenetelű esetét jelentették napi 600 mg – napi kétszer 300 mg dózisban alkalmazott – szitaxentán krónikus adagolását követően.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinamikai tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Egyéb vérnyomáscsökkentők, ATC kód C02KX03.

Hatásmechanizmus:

Az endothelin-1 (ET-1) a tüdőben található hatékony vascularis parakrin és autokrin peptid, mely elősegítheti a fibrózis kialakulását, a sejtproliferációt, a cardialis hypertrophia kialakulását, valamint a remodelling folyamatot, és proinflammatorikus hatású. A pulmonalis artériás hipertóniában (PAH) szenvedő betegek, illetve más cardiovascularis és kötőszöveti betegségben (például scleroderma, akut és krónikus szívelégtelenség, myocardialis ischaemia, szisztémás hypertonia, atherosclerosis) szenvedők plazmájában és tüdőszövetében az ET-1 koncentrációja emelkedett, amelyből arra lehet következtetni, hogy az ET-1 szerepet játszik ezeknek a betegségeknek a pathogenezisében. PAH és szívelégtelenség esetén, endothelin receptor antagonistá hiányában, az ET-1 koncentrációjának emelkedése szoros összefüggésben van a betegségek súlyosságával és prognózisával. Emellett a PAH-ra jellemző a csökkent nitrogén-monoxid aktivitás is.

Az ET-1 a simaizomsejtek felületén jelenlévő endothelin A (ETA) és az endotheliális sejtek felületén lévő endothelin B (ETB) receptorokon keresztül fejti ki hatásait. Az ETA receptorhoz kötődő ET-1 elsődlegesen érszűkületet és az ér struktúrájának átalakulását (vascularis remodelling) okozza, míg az ETB receptor kötődés az ET-1 kiürülését, értágító/sejtproliferációt gátló hatásokat vált ki, részben a nitrogén-monoxid és prosztaciklin felszabadulásnak köszönhetően.

A Thelin egy hatékony (Ki 0,43 nM) és nagymértékben szelektív ETA antagonistá (körülbelül 6500-szor erősebben kötődik az ETA receptorokhoz, mint az ETB-hez).

Hatásosság

Két randomizált, kettős-vak, multicentrikus, placebo-kontrollált vizsgálatot végeztek a gyógyszer hatékonyságának igazolására. A 178 beteget érintő STRIDE-1 vizsgálatban kétféle orálisan adott Thelin adagot (naponta egyszer 100, illetve naponta egyszer 300 mg) hasonlítottak össze placebóval, 12 hetes kezelés során. A 246 beteg bevonásával elvégzett, 18 hetes STRIDE-2 vizsgálatban az alábbi 4 kezelési csoport szerepelt: placebo naponta egyszer, 50 mg Thelin naponta egyszer, 100 mg Thelin naponta egyszer, és nyíltan adott boszentán naponta kétszer (a hatékonyságot értékelő személy nem volt tisztában azzal, hogy az utóbbi kezelést kik kapták; az adagolás az engedélyezett beteg tájékoztató szerint történt). A STRIDE-4 vizsgálatba 98 beteget randomizáltak, akik 18 héten keresztül napi egyszer 50 mg vagy 100 mg szitaxentán-nátriumot vagy placebót kaptak. A hatásossági végpontok minden vizsgálatban a maximális értéket megközelítő (szubmaximális) fizikai terhelhetőség, a WHO

funkcionális stádium, a klinikai állapot rosszabbodásáig eltelt idő volt, valamint a STRIDE-1 vizsgálatban használt hemodinamikai paraméterek voltak. .

A betegek közepes, illetve súlyos (NYHA/WHO szerinti funkcionális besorolás II-IV.) PAH-ban szenvedtek, amelynek oka idiopathiás pulmonalis artériás hipertonia (más néven elsődleges pulmonalis hipertonia), kötőszöveti betegség (CTD) vagy congenitalis szívbetegség volt (CHD).

Ezekben a vizsgálatokban a vizsgálati gyógyszert a betegek alkalmazott terápiája mellett adták, amelynek keretében a betegek digoxint, véralvadásgátlót, vizelethajtót, oxigént és értágítókat (pl.: kalciumcsatorna gátlókat, ACE-gátlókat) kaphattak. A májbetegségben szenvedő, illetve nem hagyományos pulmonalis artériás hipertonia kezelésben (pl.: iloproszt) részesülő betegeket nem vonták be a vizsgálatba.

Maximális értéket megközelítő (szubmaximális) fizikai terhelhetőség: Ezt a 6 perc alatt megtett távolsággal mérték (6-perces járás teszt) és a STRIDE-1 vizsgálatban a 12. héten, a STRIDE-2 és a STRIDE-4 vizsgálatban a 18. héten értékelték. A Thelin-kezelés a STRIDE-1 és STRIDE-2 vizsgálatokban egyaránt szignifikáns mértékben javította a fizikai terhelhetőséget. A járástávolság placebóra korrigált növekedése a teljes kohorszban a kiindulási értékhez viszonyítva a STRIDE-1 vizsgálatban 35 méter ($p=0,006$; ANCOVA) és a STRIDE-2 vizsgálatban 31 méter ($p<0,05$; ANCOVA) volt. A STRIDE-4 vizsgálatban a placebóra korrigált járástávolság statisztikailag nem szignifikáns ($p=0,2078$), átlagosan 24,3 méteres növekedését mértek a teljes kohorszban. A STRIDE-1 és STRIDE-2 vizsgálatokba bevont, kötőszöveti betegséggel társult PAH-ban szenvedők között a placebo-csoporthoz viszonyítva statisztikailag szignifikáns különbséget figyeltek meg a szitaxentan kezelteknél (37,73 méter, $p<0,05$).

Hemodinamikai paraméterek: Ezeket a STRIDE-1 vizsgálatban a funkcionális besorolás szerinti II. és III. stádiumba sorolt betegeknél értékelték. Tizenkét hét eltelével a placebóval összehasonlítva a Thelin-kezelés hatására a pulmonalis vascularis rezisztencia (PVR) és a cardialis-index (CI) statisztikailag szignifikáns javulást mutatott (lásd alább).

A PVR és a CI kiindulási értékekhez viszonyított változása a 12. héten, funkcionális besorolás szerint – STRIDE-1: szitaxentan 100 mg vs. placebo összehasonlításban

Funkcionális besorolás	A placebótól való medián eltérés (95% CI)	p-érték
PVR ($\text{dyn}\cdot\text{sec}/\text{cm}^5$)		
II	-124 (-222,7; -17,8)	0,032
III	-241,2 (-364,6; -136,4)	<0,001
CI ($\text{l}/\text{min}/\text{m}^2$)		
II	0,5 (0,2; 0,8)	0,003
III	0,3 (0,1; 0,5)	0,015

A szisztémás vascularis rezisztencia 12 hetes kezelést követően javult ($-276 \text{ dyn}\cdot\text{sec}/\text{cm}^5$ (16%)). A 3 Hgmm átlagos pulmonalis artériás vérnyomás csökkenés statisztikailag nem volt szignifikáns.

Nem ismert, hogy a Thelin milyen hatással van a betegség kimenetelére.

Funkcionális besorolás: 100 mg-os szitaxentan-nátrium kezelés mellett a PAH tüneteinek csökkenését észlelték. A funkcionális besorolást illetően mindegyik vizsgálat során (STRIDE-1, STRIDE-2 és STRIDE-4) javulás volt tapasztalható.

Hosszútávú túlélés: Nem állnak rendelkezésre olyan randomizált vizsgálatok, amelyek a szitaxentan-nátrium kezelésnek a túlélésre gyakorolt kedvező hatását igazolják. A STRIDE-2 vizsgálatban végig résztvevő betegek azonban részt vehettek nyílt vizsgálatokban (STRIDE-2X és STRIDE-3). Összesen 145 beteget kezeltek 100 mg szitaxentan-nátriummal és a hosszútávú túlélési státuszukat legalább a 3. évig értékelték. Ebben a betegcsoportban a Kaplan-Meier módszerrel becslött 1-éves túlélés 96%, a 2-éves túlélés 85%, a 3-éves túlélés 78% volt. Ezek a becslések hasonlóak voltak a CTD-vel társult PAH-ban szenvedő betegeknél is a Thelinnel kezelt alcsoportban (1-éves túlélés

98%, 2-éves túlélés 78%, 3-éves túlélés 67%). A becsléseket befolyásolhatta az új vagy további PAH-kezelések megkezdése, amely egy év alatt a betegek 24%-ánál fordult elő.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

A szitaxentán-nátrium szájon át történő bevételt követően gyorsan felszívódik. A pulmonalis artériás hipertóniában szenvedő betegeknél a maximális plazma koncentráció rendszerint 1-4 órán belül alakul ki. A Thelin abszolút biohasznosulása 70 és 100% között van. Magas zsiradéktartalmú étellel bevéve a szitaxentán felszívódása (C_{max}) 43%-kal csökkent a T_{max} pedig megnyúlt (kétszeresére nőtt) az éhgyomorra mért értékekhez képest, de a felszívódás mértéke nem változott.

Eloszlás

A szitaxentán-nátrium több mint 99%-ban kötődik plazmafehérjékhez, főként albuminhoz. A kötődés mértéke a klinikailag releváns tartományon belül független a koncentrációtól. A szitaxentán-nátrium nem jut be a vörösvérsejtekbe, és nincs annak jele, hogy átjutna a vér-agy gáton.

Lebomlás és kiürülés

Egészséges önkéntesekben, szájon át történő bevitelt követően a szitaxentán-nátrium nagymértékben metabolizálódik. Legjellemzőbb bomlástermékei minimum tizedannyira hatékony ET_A antagonisták, mint a szitaxentán-nátrium standard *in vitro* hatékonyság vizsgálatban. A szitaxentán-nátriumot *in vitro* a CYP2C9 és a CYP3A4/5 izoenzimek bontják le.

Humán máj mikroszómákkal, illetve primer hepatocitákkal elvégzett *in vitro* vizsgálatok azt mutatják, hogy a szitaxentán-nátrium gátolja a CYP2C9, és kisebb mértékben a CYP2C8, CYP2C19 és a CYP3A4/5 izoenzimek aktivitását.

A szájon át bevett adagnak mintegy 50-60%-a a vizelettel ürül, a maradék pedig a széklettel. Az adagnak kevesebb, mint 1%-a ürül változatlan formában. A végső eliminációs felezési idő ($t_{1/2}$) 10 óra. Önkéntesekben az egyensúlyi plazma koncentráció körülbelül 6 óra alatt alakul ki.

A javasolt napi egyszeri 100 mg adag többszöri alkalmazása esetén sem figyeltek meg váratlan felhalmozódást a plazmában. 300 mg vagy afeletti adagok esetében azonban a nem lineáris farmakokinetika eredményeképp a szitaxentán-nátrium plazma koncentrációja aránytalanul magasabb.

Különleges betegcsoportok:

A populációs farmakokinetikai elemzések eredményei és a több vizsgálatból összesített farmakokinetikai adatok alapján azt találták, hogy a nemnek, a rassznak, az életkornak nincs klinikailag szignifikáns hatása a szitaxentán-nátrium farmakokinetikájára.

Májműködési zavar

A májkárosodásnak a szitaxentán-nátrium farmakokinetikájára gyakorolt hatását nem vizsgálták. Lásd a 4.3 pontot.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Ismételt dózisú toxicitási vizsgálatokban, egerekben, patkányokban és kutyákban adagtól függő máj elváltozásokat (súly, centrilobularis hypertophia, esetenként necrosis), a máj lebontó enzimjeinek indukcióját, illetve az erythron paraméterek enyhe csökkenését figyelték meg. Nagy adagokban, az adagtól függő prothrombin idő (PI) és aktivált parciális thromboplastin idő (APTI) növekedést is megfigyeltek, főként patkányokban, illetve coagulopathiát (vérzéseket) patkányokban és kutyákban, de egerekben nem. Ezen eredmények jelentősége emberben nem ismert.

Testicularis tubularis atrophia volt megfigyelhető patkányon, de egérben és kutyán nem. A 26-hetes vizsgálatban a mérsékelttől a kifejezettig terjedő diffúz, tubulus seminiferus atrophia fordult elő igen csekély gyakorisággal, míg a 99-hetes vizsgálatban dózisfüggő, enyhén emelkedett gyakoriságú, a

minimálistól az enyhéig terjedő szintű focalis atrophia jelent meg a human expozíciónál 29-94-szer nagyobb dózisok esetében.

A reprodukciós toxicitást csak patkányban értékelték. A Thelin nem volt hatással sem a hímek sem a nőstények fertilitására.

A Thelin teratogénnek bizonyult a patkányon alkalmazott legalacsonyabb dózisban, mely a humán expozíciónál több mint 30-szor nagyobb dózissal felelt meg. A fej, száj, pofa és a nagyerek adagtól függő elváltozásait figyelték meg. A NOAEL értéket nem határozták meg. A Thelin alkalmazása nőstény patkányoknál a vemhesség utolsó szakaszától kezdve a szoptatás idején végig csökkentette az utódok túlélését, illetve a herék tubularis aplasiáját, valamint a vagina késleltetett megnyílását okozta a legalacsonyabb vizsgált adagoknál (az emberben alkalmazott adag 17 – 45-szöröse). Az anyának beadott nagyobb adagok esetén a máj megnagyobbodott/kóros alakú lett, a hallási funkciók később alakultak ki, a fityma elválása később következett be, és csökkent a beágyazódott embriók száma.

In vitro és *in vivo* genetikai toxicitás vizsgálatok nem igazoltak klinikailag releváns genotoxicitást.

A Thelin nem bizonyult rákkeltő hatásúnak, amikor 97-99 héten át adták patkányoknak, illetve 6 hónapon át p53(+/-) transzgenicus egereknek.

6 GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tabletta mag:

Mikrokristályos cellulóz (E460)

Laktóz-monohidrát

Hipromellóz (E464)

Karboximetil-keményítő-nátrium

Magnézium-sztearát (E470b)

Vízmentes dinátrium-hidrogén-foszfát (E339)

Aszkorbil-palmitát (E304)

Dinátrium-EDTA

Nátrium-dihidrogén-foszfát (E339)

Filmbevonat:

Sztearinsav (E570b)

Hipromellóz (E464)

Mikrokristályos cellulóz (E460)

Titán-dioxid (E171)

Sárga vas-oxid-dihidrát (E172)

Vörös vas-oxid-dihidrát (E172)

Talkum (E553b)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

24 hónap

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

14 db tablettát tartalmazó PVC/ACLAR/papírhátú alumínium buborékfólia.
Egy doboz 14 db, 28 db, 56 db vagy 84 db tablettát tartalmaz.
28 db tablettát tartalmazó nagy sűrűségű polietilén (HDPE) tartály.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Nincsenek különleges előírások.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Pfizer Limited
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Egyesült Királyság

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMAI

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. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

2006. augusztus 10.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel kapcsolatos részletes tájékoztató megtalálható az Európai Gyógyszerügynökség honlapján: <http://www.ema.europa.eu/>.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÁSI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**
- B. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT
FELTÉTELEK**

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÁSI ENGEDÉLY JOGOSULTJI

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

Pfizer Service Company
Hoge Wei 10
B-1930
Zaventem
Belgium

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT FELTÉTELEK

- **A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁRA NÉZYÉ KÖTELEZŐ FORGALMAZÁSI ÉS RENDELHETŐSÉGI FELTÉTELEK ILLETTÉ KORLÁTOZÁSOK**

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2)

- **FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK, TEKINTÉVEL A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÁSOS HASZNÁLATÁRA**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja felügyeleti programot készít a következő információk gyűjtéséhez: a Thelin-nel kezelt betegek demográfiai adatai, valamennyi mellékhatás és a Thelin-kezelés megszakításának oka. A felügyeleti program részleteit minden tagországban, a termék piacra kerülése előtt egyeztetni kell az illetékes nemzeti hatóságokkal.

A Forgalomba hozatali Engedély Jogosultja az illetékes nemzeti hatóságokkal egyeztetni az ellenőrzött disztribúciós rendszer részleteit, és a programot az országos követelményekhez igazítja, valamint biztosítja, hogy valamennyi orvos, aki Thelin-t szándékozik felírni, rendelkezzen a következő adatokat tartalmazó orvosi információk csomagjával:

- Termékinformáció
- Orvosi információ a Thelin-ről
- Beteg információs kártya
- Beteg-partner információs kártya

A Thelin-re vonatkozó információknak a következő elemeket kell tartalmaznia:

- A Thelin teratogén hatású
 - Termékeny korban lévő nők esetében hatékony fogamzásgátlási módszer alkalmazása
 - Lehetséges kölcsönhatás szájon át szedendő fogamzásgátlókkal és a tromboemboliák nagyobb kockázata
 - Tanácsadás szükséges nő betegek esetében a teratogenitásról, a fogamzásgátlásról, ha kell, a terhességi vizsgálat szükségességéről, valamint arról, hogy mit kell tenni terhesség bekövetkezése esetén
 - A teherbeesett betegek beutalása teratológushoz vagy teratológiai jártassággal rendelkező orvoshoz, valamint diagnózis értékelése és tanácsadás

- A Thelin hepatotoxikus hatása
 - A kezelés előtt és közben májfunkció-tesztet kell végezni
 - A kórtörténetben szereplő májkárosodás (Child-Pugh A-C stádium) ellenjavallatot képez
 - A kezelést megelőzően mért emelkedett, a normálérték felső határának 2-szeresét meghaladó direkt bilirubinszint ellenjavallatot képez
 - Szoros megfigyelés szükséges, ha a májenzimértékek a normálérték felső határának 3-szorosát meghaladják:
 - A normálérték felső határának 3-szorosát meghaladó, de 5-szörösét el nem érő érték esetén: újabb májfunkciós vizsgálattal igazolni kell az eredményt. Ha az eredmény helyessége igazolódik, a Thelin adásának folytatására vagy felfüggesztésére vonatkozó döntést egyénenként kell meghozni. A továbbiakban minimum kéthetente kell ellenőrizni az aminotranszferáz-szinteket. Ha az aminotranszferáz-szintek visszaállnak a kezelés előtti értékekre, mérlegelni kell a kezdeti kezelési séma visszaállítását.
 - A normálérték felső határának 5-szörösét meghaladó, de 8-szorosát el nem érő érték esetén: újabb májfunkciós vizsgálattal igazolni kell; ha megerősítést nyer, akkor a kezelést le kell állítani, és legalább kéthetente ellenőrizni kell az aminotranszferáz-szinteket, amíg vissza nem térnek a normálértékekre. Ha az aminotranszferáz-szintek visszaállnak a kezelés előtti értékekre, akkor mérlegelhető a Thelin-kezelés újrakezdése.
 - A normálérték felső határának 8-szorosát meghaladó érték esetén: A kezelést le kell állítani, és a Thelin nem adható újra.
- A Thelin kezelés gyakran okozza a hemoglobin-szint és az ehhez tartozó vörös vértest-paraméterek csökkenését
 - A kezelés kezdete előtt, majd klinikailag szükséges időközönként teljes vérvizsgálatot kell végezni
- A Thelin hatása a vézésre
 - A warfarinnal és a K-vitamin antagonistákkal való kölcsönhatás megnövekedett INR-értékhez vezet
 - A sitaxentan terápia megkezdéséig csökkenteni kell a K-vitamin antagonistá dózist
 - A K-vitamin antagonistá kezelés csökkentett dózissal kell megkezdni, ha a beteg már szedi a sitaxentan nátriumot
 - Rendszeres INR vizsgálat szükséges
 - Legyen tudatában a vézés fokozott kockázatának, és ennek megfelelően végezzen vizsgálatokat
 - Fokozott orr- és ínyvézési kockázat
- Kölcsönhatás áll fenn a ciklosporin A-val, amely a Thelin nagyobb vérkoncentrációjához vezethet a vérben, és növeli a mellékhatások kockázatát.
- A Thelin biztonsági adatbázisa korlátozott és az orvosok számára ajánlott a betegek felügyeleti programba történő felvétele jelentős gyógyszer mellékhatások előfordulására vonatkozó ismeretek növelése céljából. A felügyeleti program során az orvosoknak jelteniük kell a súlyos mellékhatásokat. Bizonyos, az alábbiakban felsorolt mellékhatásokat azonnal, míg más nem súlyos mellékhatásokat háromhavonta kell jelteni.

Az összegyűjtött információnak tartalmazni kell:

- Anonimizált beteg adatok – beteg kora, neme és PAH etiológiája
- Egyidejűleg alkalmazott kezelések
- A kezelés megszakításának oka
- Mellékhatások
- Súlyos mellékhatások
- A májenzimértékek a normálérték felső határának 3-szorosát meghaladó emelkedése

- A direkt bilirubinszint a normálérték felső határának 2-szeresét meghaladó emelkedése
- Anémia
- Vérzés
- Terhesség és kimenetele
- Tüdőödéma (venookkluzív betegséggel összefüggésben)
- Feltételezett kölcsönhatások
- Az alkalmazási előírás (SPC) alapján em várt mellékhatások

A beteg információs kártyán a következő információt kell feltüntetni

- A Thelin magzatkárosító hatású
- Termékeny korban lévő nők esetében hatékony fogamzásgátlási módszer alkalmazása szükséges, és a gyógyszer felírása előtt a betegnek értesítenie kell orvosát, ha a terhesség fennállása valószínűsíthető
- A nő betegeknek azonnal fel kell keresniük kezelőorvosukat, ha felmerül a terhesség gyanúja.
- A Thelin májkárosító hatású és rendszeres vérvizsgálatot kell végezni
- A betegeknek minden mellékhatásról értesíteniük kell az orvosukat
- Az orvossal közölni kell a Thelin szedésének tényét

A beteg-partner információs kártyán a következő információt kell feltüntetni:

- A Thelin magzatkárosító hatású és a termékeny korban lévő nők esetében hatékony fogamzásgátlási módszer alkalmazása szükséges

EGYÉB FELTÉTELEK

Farmakovigilancia rendszer

A forgalomba hozatali engedély jogosultja a forgalmazást megelőzően és a forgalmazás során biztosítja a forgalomba hozatali engedély iránti kérelem 1.8.1 moduljában bemutatott, 1.1 verzióinak megfelelő farmakovigilancia-rendszer meglétét és működését.

Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja vállalja, hogy a forgalomba hozatali engedély iránti kérelem 1.8.2 moduljában bemutatott kockázatkezelési terv (Risk Management Plan, RMP) 5 verziójának, valamint az RMP CHMP által jóváhagyott minden soron következő aktualizálásának megfelelően elvégzi a farmakovigilancia tervben részletesen leírt vizsgálatokat és további farmakovigilancia tevékenységeket.

Az emberi felhasználásra szánt gyógyszerekkel kapcsolatos kockázatkezelési rendszerekre vonatkozó CHMP iránymutatás értelmében a frissített kockázatkezelési tervet a következő esedékes időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéssel (PSUR) egyidejűleg kell benyújtani.

Továbbá frissített kockázatkezelési tervet kell benyújtani:

- ha új információ áll rendelkezésre, ami kihathat az érvényben lévő biztonságossági specifikációra, farmakovigilancia tervre vagy a kockázatminimalizálási tevékenységekre;
- a farmakovigilancia vagy a kockázatminimalizálás jelentős állomásának elérését követő 60 napon belül;
- az Európai Gyógyszerügynökség kérésére.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

III. MELLÉKLET

CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

BUBORÉKFÓLIA DOBOZA

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Thelin 100 mg filmtabletta
Szitaxentán-nátrium

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

100 mg szitaxentán-nátrium tablettánként

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagként laktóz-monohidrátot is tartalmaz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

14 db filmtabletta buborékfóliában
28 db filmtabletta buborékfóliában
56 db filmtabletta buborékfóliában
84 db filmtabletta buborékfóliában

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TÖVÉBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható: {ÉÉÉÉ/HH}

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Pfizer Limited
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Egyesült Királyság

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/06/353/001 (14 db filmtabletta buborékfóliában)
EU/1/06/353/002 (28 db filmtabletta buborékfóliában)
EU/1/06/353/003 (56 db filmtabletta buborékfóliában)
EU/1/06/353/004 (84 db filmtabletta buborékfóliában)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.: {szám}

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Szitaxentán

A gyártáskor Braille írással feltüntetendő.

A BUBORÉKFÓLIÁN VAGY A SZALAGFÓLIÁN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

PVC/ACLAR/papírhátú alumínium buborékfólia

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Thelin 100 mg filmtabletta
Szitaxentán-nátrium

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Pfizer Limited

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.: {ÉÉÉÉ/HH}

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.: {szám}

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Tartály címke (fix-a-form)

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Thelin 100 mg filmtabletta
Szitaxentán-nátrium

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

100 mg szitaxentán-nátrium tablettánként

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagként laktóz-monohidrátot tartalmaz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

28 db filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Pfizer Limited
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Egyesült Királyság

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/06/353/005

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Szitaxentán

A gyártáskor Braille írással feltüntetendő.

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

BETEGTÁJÉKOZTATÓ: INFORMÁCIÓK A FELHASZNÁLÓ SZÁMÁRA

Thelin 100 mg filmtabletta Szitaxentán-nátrium

Mielőtt elkezdene szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon orvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Thelin és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Thelin szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Thelint?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Thelint tárolni?
6. További információk

1. MILYEN TÍPUSÚ GYÓGYSZER A THELIN ÉS MILYEN BETEGSÉGEK ESETÉN ALKALMAZHATÓ?

A Thelin pulmonális artériás hipertónia (PAH) esetén csökkenti a vérerekben megemelkedett vérnyomást. A pulmonális artériás hipertónia kifejezés azt jelenti, hogy a szív nehezen tudja a tüdő felé pumpálni a vért. A Thelin azáltal csökkenti a vérnyomást, hogy kitágítja az ereket, így a szíve hatékonyabban tudja kipumpálni a vért. Így több tevékenységet könnyebben fog tudni ellátni.

2. TUDNIVALÓK A THELIN SZEDÉSE ELŐTT

Ne szedje a Thelint:

- ha **allergiás** (túlérzékeny) a szitaxentán-nátriumra vagy a tablettá bármely egyéb összetevőjére;
- ha **súlyos májproblémái** vannak;
- ha **májenzim szintjei megemelkedtek** (vérvizsgálatok eredménye alapján);
- ha **ciklosporin A-t** szed (ezt a gyógyszert pikkelysömör és reumás ízületi gyulladás kezelésére, valamint máj- illetve vesetranszplantátumok kilökődésének megakadályozására használják);
- ha **szoptat** (kérjük, olvassa el a „Terhesség és szoptatás” c. bekezdést alább);
- ha **gyermek vagy serdülő** és még nem múlt el 18 éves.

A Thelin fokozott elővigyázatossággal alkalmazható:

- ha Ön fogamzóképes vagy **terhes** (kérjük, olvassa el a „Terhesség és szoptatás” c. bekezdést alább);
- ha **májpanaszai vannak** vagy olyan tünetei, amelyek összefüggésben lehetnek a májával (lásd „A májproblémák kivizsgálása” c. bekezdést alább);
- ha **véralvadásgátlókat** (pl.: warfarin, acenokumarol, fenprokumon vagy fluindion) **szed, vagy kezd szedni** a vérrög képződés megelőzése érdekében. Elképzelhető, hogy ezeknek a gyógyszereknek az adagolását az orvosnak módosítania kell.
- Ha **sztatint szed** (pl. pravasztatint vagy szimvasztatint).
- Ha **nagy adagban szed nifedipint**.

Amennyiben a fentiek bármelyike vonatkozik Önre, tájékoztassa kezelőorvosát, mielőtt elkezdni szedni a Thelint.

Mielőtt elkezdni szedni a Thelint, illetve a kezelés alatt bizonyos időközönként a következő két vérvizsgálatot végzik majd el Önnél.

Májproblémák kivizsgálása:

A Thelin befolyásolhatja a májműködést. Kezelőorvosa a szitaxentán-nátrium kezelés megkezdése előtt és a kezelés idején vérvizsgálatokkal ellenőrzi, hogy a mája megfelelően működik-e. Nagyon fontos, hogy ezeket a vizsgálatokat a kezelés idején havonta elvégezzék, még akkor is, ha Ön teljesen panaszmentes.

Ha az alábbi tüneteket észleli:

- émelygés (hányinger)
- rosszullet (hányás)
- étvágycsökkenés
- láz
- szokatlan kimerültség
- gyomorfájás (hasi fájdalom)
- a bőr és a szem besárgulása (sárgaság)

azonnal forduljon kezelőorvosához. Ezek a tünetek a kóros májműködés jelei lehetnek.

A vérszegénység kivizsgálása:

Ezt a vizsgálatot, a kezelést megelőzően, majd a Thelin tabletta szedésének megkezdését követő első és harmadik hónapban végzik el. Ezután, a vizsgálatot háromhavonta ismétlik ezzel ellenőrizve, hogy nem alakult-e ki vérszegénység (a vörösvérsejtek számának csökkenése).

Saját biztonsága érdekében ezeknek a vérvizsgálatoknak az elvégzése nagyon fontos.

A kezelés ideje alatt alkalmazott egyéb gyógyszerek

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről. Idetartoznak a vény nélkül kapható gyógyszerek, gyógynövények és vitaminok is.

Ezek a gyógyszerek befolyásolhatják a Thelin hatását.

Ne szedjen Thelint, ha Cyclosporin A kezelés alatt áll.

A Thelin használatával óvatosnak kell lenni, ha K vitamin antagonistákat (pl.: warfarin, acenokumarol, fenprokumon vagy flumadion) szed, vagy kezd szedni.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Ha szédülést érez, ne vezessen gépjárművet, illetve ne kezeljen gépeket.

Terhesség és szoptatás

Amennyiben Ön fogamzóképes, akkor a Thelin szedése alatt hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmaznia. Kezelőorvosa meg fogja mondani Önnek, hogy melyek a megfelelő fogamzásgátlási módszerek. Orvosa javasolhatja, hogy a Thelin szedése idején havonta végezzen terhességi tesztet.

Ha menstruációja kimarad, vagy úgy érzi, hogy terhes, azonnal forduljon kezelőorvosához. Ő a Thelin szedésének abbahagyását javasolhatja. **Haladéktalanul tájékoztassa kezelőorvosát, ha terhes, illetve, ha a közeljövőben teherbe kíván esni.**

A gyógyszer szedése alatt **ne szoptasson**; mivel nem ismeretes, hogy a készítmény bejut-e az anyatejbe.

Fontos információk a Thelin egyes összetevőiről

A Thelin tablettát laktóz-monohidrátot tartalmaz. Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdni szedni ezt a gyógyszert.

3. HOGYAN KELL SZEDNI A THELINT?

A szokásos adag naponta egyszer 100 mg.

A Thelin tablettát kizárólag az orvos által előírt adagban és ideig szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

- **Igyekezzen minden nap ugyanabban az időben bevenni a tablettát**, így kevésbé felejtí el. A tablettát egészben, vízzel kell lenyelni. A tablettát étkezéstől függetlenül bevehető.

Egy nap ne vegyen be egy tablettánál többet. Elképzelhető, hogy a Thelint egy-két hónapig kell szednie, mire hatásait észlelni fogja.

Ha az előírtnál több Thelint vett be

Ha azt veszi észre, hogy több Thelin tablettát vett be, mint amennyit kezelőorvosa előírt (vagy valaki más vette be az Önnek felírt Thelin tablettát), haladéktalanul forduljon kezelőorvosához. Ha nem tudja elérni kezelőorvosát, akkor keresse fel a legközelebbi kórházat és vigye magával a gyógyszer dobozát.

Ha elfelejtette bevenni a Thelint

Ha kihagyott egy adagot, akkor vegye be, amint eszébe jut, de **egy nap folyamán ne vegyen be két tablettát.**

Ha abbahagyja a Thelin szedését

A kezelés abbahagyása előtt beszéljen kezelőorvosával.

Ha bármilyen további kérdése van a készítmény alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg orvosát vagy gyógyszerészét.

4. LEHETSÉGES MELLÉKHATÁSOK

Mint minden gyógyszer, így a Thelin is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Nagyon gyakori mellékhatások (10 beteg közül több mint 1-nél jelentkezhetnek):

- fejfájás

Gyakori mellékhatások (100 beteg közül több mint 1-nél jelentkezhetnek):

- a karok és a lábak megduzzadása
- álmosság
- orrdugulás és orrvérzés
- ínyvérzés
- émelygés és/vagy hányás, székrekedés, gyomorfájás, emésztési zavar és hasmenés
- kivörösödés
- izomgörcs
- szédülés
- kimerültség
- a véralvadási idő megnyúlása,
- a bőr vagy a szem sárgás elszíneződése (sárgaság) és tartós hányinger és/vagy hányás, ami a májfunkció megváltozását jelezheti.

Ritka mellékhatások (1000 beteg közül ritkábban, mint 1-nél jelentkezhetnek):

- májkárosodás,
- kiütés,
- vérszegénység (alacsony vörösvértest szám).

A májproblémákkal kapcsolatos részleteket lásd a „Májproblémák kivizsgálása” c. bekezdésben, a 2. pont alatt.

Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét.

5. HOGYAN KELL A THELINT TÁROLNI?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A buborékfólián, tartályon, illetve a dobozon (Felhasználható:) feltüntetett lejárati idő után ne szedje a Thelint. A lejárati idő a megadott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

A gyógyszereket nem szabad a szennyvízzel vagy a háztartási hulladékkal együtt eltávolítani. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy sürgőssé vált gyógyszereit miként semmisítse meg. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. TOVÁBBI INFORMÁCIÓK

Mit tartalmaz a Thelin

- A **készítmény hatóanyaga** a szitaxentán-nátrium.

Egyéb összetevők:

- A **tabletta mag** összetevői: mikrokristályos cellulóz (E460), laktóz-monohidrát, hipromellóz (E464), karboximetil-keményítő-nátrium, magnézium-sztearát (E470b), vízmentes dinátrium-hidrogén-foszfát (E339), aszkorbil-palmitát (E304), dinátrium-EDTA és nátrium-dihidrogén-foszfát (E339).
- A **filmbevonat** összetevői: sztearinsav (E570b), hipromellóz (E464), mikrokristályos cellulóz (E460), titán-dioxid (E171), sárga vas-oxid-dihidrát (E172), vörös vas-oxid-dihidrát (E172) és talkum (E553b).

Milyen a Thelin tabletták külleme és mit tartalmaz a csomagolás

A Thelin 100 mg filmtabletta sárga vagy narancssárga, kapszula alakú tabletták egyik oldalán T-100 jelzéssel.

A Thelin 14x, 28x, 56x és 84x buborékfóliás kiszereleésben vagy 28 tablettát tartalmazó tartályban kerül forgalomba.

Nem feltétlenül mindegyik kiszereleés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és gyártó

A forgalomba hozatali engedély jogosultja:

Pfizer Limited
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Egyesült Királyság

Gyártó:

Pfizer Service Company
Hoge Wei 10
B-1930
Zaventem
Belgium

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjához helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

Pfizer Hellas A.E.
Τηλ: +30 210 6785800

España

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

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

V.J. Salomons Pharma Ltd.
Tel : +356 (0)1 22 01 74

Nederland

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

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

GEO. PAVLIDES & ARAOUZOS LTD,
Τηλ: +35722818087

Latvija

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

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filiales Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: + 386 (0)1 52 11 400

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

A betegtájékoztató engedélyezésének dátuma:

A gyógyszerrel kapcsolatos részletes tájékoztató megtalálható az Európai Gyógyszerügynökség honlapján: <http://www.ema.europa.eu/> . Itt megtalálhatóak ritka betegségekről és kezelésekről szóló honlapok linkjei is.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt