

**I PIELIKUMS**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Vyndaqel 20 mg mīkstās kapsulas

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra mīkstā kapsula satur 20 mg mikronizēta tafamidis meglumīna (*Tafamidis meglumine*), kas atbilst 12,2 mg tafamidis.

### Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Katra mīkstā kapsula satur ne vairāk kā 44 mg sorbīta (E420).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Mīkstā kapsula

Dzeltena, necaurspīdīga, iegarenas formas (apmēram 21 mm) kapsula ar sarkanu uzrakstu "VYN 20".

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Vyndaqel lieto transtiretīna amiloidozes ārstēšanai pieaugušiem pacientiem ar 1. pakāpes simptomātisku polineuropātiju, lai aizkavētu perifērus nervu sistēmas bojājumus.

### 4.2. Devas un lietošanas veids

Terapija jāuzsāk un jāturpina transtiretīna amiloidozes polineuropātijas ārstēšanā pieredzējuša speciālista uzraudzībā.

### Devas

Ieteicamā tafamidis meglumīna deva ir 20 mg vienu reizi dienā iekšķīgai lietošanai.

Ja pēc kapsulas norīšanas sākas vemšana, un tiek atrasta nesagremota Vyndaqel kapsula, jālieto Vyndaqel papildu deva, ja iespējams. Ja kapsula netiek atrasta, papildu deva nav nepieciešama, un zāles jāturpina lietot nākamajā dienā, kā iepriekš paredzēts.

### Īpašas populācijas

#### *Gados vecāki cilvēki*

Pieejamie dati par gados vecākiem pacientiem ir ļoti ierobežoti.

Gados vecākiem pacientiem (≥ 65 gadiem) nav nepieciešama devas pielāgošana.

## *Aknu un nieru darbības traucējumi*

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem vai vieglas un vidēji smagas pakāpes aknu darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama. Tafamidis meglumīna lietošana nav pētīta pacientiem ar smagas pakāpes aknu darbības traucējumiem, tāpēc, lietojot zāles šai pacientu grupai, nepieciešama īpaša piesardzība (skatīt 5.2. apakšpunktu).

## *Pediātriskā populācija*

Nav būtiskas pieredzes tafamidis lietošanai pediātriskā populācijā.

## Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Mīkstās kapsulas jānorij veselas tukšā dūšā vai ēšanas laikā, tās nedrīkst košļāt vai griezt.

### **4.3. Kontrindikācijas**

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu un/vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

### **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Sievietēm reproduktīvā vecumā tafamidis meglumīna lietošanas laikā jāizmanto atbilstoša kontracepcijas metode un jāturpina to izmantot 1 mēnesi pēc tafamidis meglumīna lietošanas pārtraukšanas (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Tafamidis meglumīns jāpievieno TTR iedzimtās amiloidozes polineuropātijas (TTR-FAP) pacientu standarta terapijai. Šīs standarta terapijas ietvaros ārstam ir jānovēro pacients, turpinot izvērtēt citu terapiju nepieciešamību, ieskaitot aknu transplantāciju. Tā kā nav pieejami dati par tafamidis meglumīna lietošanu pēc aknu transplantācijas, pacientiem, kuriem tiek veikta aknu transplantācija, jāpārtrauc tafamidis meglumīna lietošana.

Vyndaqel satur sorbītu (E420). Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu fruktozes nepanesamību.

### **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Klīniskajos pētījumos veselīgiem brīvprātīgajiem tafamidis meglumīns neierosināja un neinhibēja citohroma P450 enzīmu CYP3A4.

*In vitro* rezultāti neliecina par tafamidis meglumīna būtisku inhibējošu ietekmi uz citohroma P450 enzīmiem CYP1A2, CYP3A4, CYP3A5, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 un CYP2D6.

*In vitro* pētījumi ar tafamidis meglumīnu liecina, ka maz ticams, ka tafamidis meglumīns klīniski nozīmīgā koncentrācijā varētu izraisīt zāļu mijiedarbību ar UDP-glikuronoziltransferāzes (UGT), P-gp transportvielu vai organisko anjonu transporta polipeptīdu transportvielu (OATB1B1 un 1B3) substrātiem.

Tomēr *in vitro* tafamidis meglumīns inhibē BCRP (*breast cancer resistant protein* – krūts vēža rezistences proteīns) ar  $IC_{50}=1,16 \mu M$  un var izraisīt savstarpēju zāļu mijiedarbību klīniski nozīmīgā koncentrācijā ar šīs transportvielas substrātiem (piemēram, metotreksātu, rosuvastatīnu, imatinibu). Tāpat tafamidis meglumīns inhibē vielu uzņemšanas transportvielu OAT1 un OAT3 (organisko anjonu transportvielas) ar attiecīgi  $IC_{50}=2,9 \mu M$  un  $IC_{50}=2,36 \mu M$ , un var izraisīt savstarpēju zāļu mijiedarbību klīniski nozīmīgā koncentrācijā ar šo transportvielu substrātiem (piemēram, nesteroidiem pretiekaisuma līdzekļiem, bumetanīdu, furosemīdu, lamivudīnu, metotreksātu, oseltamivīru, tenofovīru, ganciklovīru, adefovīru, cidofovīru, zidovudīnu, zalcitabīnu).

Nav veikti pētījumi par citu zāļu mijiedarbību ar tafamidis meglumīnu.

#### **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

##### Sievietes reproduktīvā vecumā

Sievietēm reproduktīvā vecumā atbilstoša kontracepcijas metode jāizmanto ne tikai tafamidis meglumīna lietošanas laikā, bet arī vienu mēnesi pēc terapijas pārtraukšanas, jo zāļu eliminācijas pusperiods ir garš.

##### Grūtniecība

Nav datu par tafamidis meglumīna lietošanu sievietēm grūtniecības laikā. Eksperimentos ar dzīvniekiem konstatēta attīstības toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Tafamidis meglumīnu nav ieteicams lietot grūtniecības laikā un sievietēm reproduktīvā vecumā, ja netiek lietoti kontracepcijas līdzekļi.

##### Barošana ar krūti

Pieejamie farmakodinamiskas/toksikoloģiskie dati dzīvniekiem liecina par tafamidis izdalīšanos pienā. Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/bērniem. Tafamidis meglumīnu nedrīkst lietot barošanas ar krūti laikā.

##### Fertilitāte

Neklīniskajos pētījumos fertilitātes traucējumi netika konstatēti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

#### **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Nav veikti pētījumi par tafamidis ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Saskaņā ar farmakodinamisko un farmakokinētisko raksturojumu, tafamidis meglumīns neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

#### **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

##### Drošuma profila kopsavilkums

Kopējie klīniskie dati atspoguļo tafamidis meglumīna 20 mg iedarbību uz 127 pacientiem ar TTR amiloidozes polineuropātiju. Zāles lietoja vienu reizi dienā vidēji 538 dienas (15 līdz 994 dienas). Nevēlamās blakusparādības parasti bija vieglas vai mēreni smagas.

##### Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Blakusparādības uzskaitītas atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu funkcionālajām klasēm un sastopamības biežumam, izmantojot standarta klasifikāciju: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ), bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ) un retāk ( $1/1000$  līdz  $< 1/100$ ). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā. Tālāk esošajā tabulā ir redzamas blakusparādības, par kurām ziņots klīniskajā programmā- 3. fāzes dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā (Fx-005).

<b>Orgānu sistēmu klase</b>	<b>Ļoti bieži</b>
Infekcijas un infestācijas	Urīnceļu infekcija
	Maksts infekcija
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Caureja
	Sāpes vēdera augšdaļā

## Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontakttinformāciju.

### **4.9. Pārdozēšana**

#### Simptomi

Nav saņemti ziņojumi par akūtas pārdozēšanas gadījumiem. Klīniskajos pētījumos veseliem brīvprātīgajiem augstākā lietotā tafamidis deva bija 480 mg vienā devā un 60 mg vienu reizi dienā divas nedēļas. Ziņotās ar ārstēšanu saistītās nevēlamās blakusparādības bija vieglas līdz vidēji smagas. Tās bija šādas: galvassāpes, miegainība, sāpes muskuļos, bezmiegs, miežagrauds, fotosensitivitātes reakcijas un presinkope.

#### Ārstēšana

Pārdozēšanas gadījumā jāveic standarta pasākumi, atbilstoši nepieciešamībai.

## **5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

### **5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: Citi nervu sistēmu ietekmējoši līdzekļi, ATĶ kods: N07XX08

#### Darbības mehānisms

Tamifidis meglumīns ir specifisks transtiretīna stabilizators.

#### Farmakodinamiskā iedarbība

TTR amiloidozes polineuropātija ir multifaktoriāla, progresējoša deģeneratīva aksonu neiropātija, kam raksturīgi sensori, motori un autonomi bojājumi. TTR amiloidozes polineuropātijas, kas zināma arī kā TTR ģimenes amiloidozes polineuropātija (TTR-FAP), progresijas ātrumu patoģenētiski ierobežojošs faktors ir transtiretīna tetramēra sadalīšanās monomēros. Salikti monomēri daļēji denaturējas un veido alternatīvi saliktus monomēriskus amiloidogēnus starpproduktus. Šie starpprodukti apvienojas šķīstošos oligomēros, pro-šķiedrās, šķiedrās un amiloīda pavedienos. Tafamidis atsevišķi saistās pie transtiretīna dabiskās tetramēriskās formas divām tiroksīna saistīšanās vietām, novēršot tā sadalīšanos par monomēriem. Inhibējot transtiretīna tetramēra sadalīšanos monomēros, tafamidis palēnina slimības progresiju.

#### Klīniskā efektivitāte un drošums

Galvenais tafamidis meglumīna pētījums bija 18 mēnešus ilgs, daudzcentru randomizēts dubultmaskēts placebo kontrolēts pētījums, kurā izvērtēja tafamidis meglumīna efektivitāti un drošumu, lietojot pa 20 mg vienu reizi dienā 128 pacientiem ar TTR amiloidozes polineuropātiju un V30M mutāciju, slimība bija galvenokārt 1. smaguma pakāpes (ikdienā pārvietojoties nav nepieciešama palīdzība). Primārais galarezultāts bija *Apakšējo ekstremitāšu neiropatisko bojājumu punktu izvērtējuma skala (NIS-LL)* – apakšējo ekstremitāšu neiroloģiskie bojājumi ārsta vērtējumā un *Norfolkas dzīves kvalitātes – diabētiskās neiropatijas skala (Norfolk QOL-DN - kopējo dzīves kvalitātes punktu skaits (TQOL) pacienta vērtējumā)*. Pārējie galarezultāta rādītāji ietvēra lielo nervu šķiedru saliktu punktu skaitu (neirāla vadīšana, vibrācijas sliekšnis un sirdsdarbības atbildes reakcija uz dziļu elpošanu –HRDB) un sīko nervu šķiedru funkcijas (karstuma, sāpju un aukstuma sajūtu

sliexsnis un HRDB) un barojuma novērtējums, izmantojot modificētu ķermeņa masas indeksa rādītāju ( $m\check{K}MI = \check{K}MI \times \text{seruma albumīns g/L}$ ). 86 pacienti no 91 pabeidza 18 mēnešu terapijas kursu un pēc tam tika iekļauti atklāta dizaina pētījuma pagarinājumā, kur visi saņēma 20 mg tafamidis meglumīna vienu reizi dienā vēl 12 mēnešus.

Pēc 18 mēnešus ilgas terapijas tafamidis meglumīna grupā biežāk novēroja NIS-LL atbildes reakciju (NIS-LL izmaiņas mazākas par 2 punktiem). Iepriekš precizētu analīžu galarezultāti atspoguļoti zemāk redzamā tabulā:

<b>Vyndaqel vs placebo: NIS-LL un TQOL 18. mēnesī (Pētījums Fx-005)</b>		
	<b>Placebo</b>	<b>Vyndaqel</b>
<b>Iepriekš precizēta ITT (<i>intention-to-treat</i>) analīze</b>	<b>N=61</b>	<b>N=64</b>
NIS-LL atbildes reakcija (% pacientu)	29,5%	45,3%
Starpība (Vyndaqel mīnus placebo)	15,8%	
95% TI starpībai (p-vērtība)	-0,9%, 32,5% (0,068)	
TQOL izmaiņas, salīdzinot ar sākotnēju mazāko kvadrātsakni (SE)	7,2 (2,36)	2,0 (2,31)
Starpība ( <i>Mazākā kvadrātsakne</i> (SE))	-5,2 (3,31)	
95% TI starpībai (p-vērtība)	-11,8, 1,3 (0,116)	
<b>Iepriekš precizēta izvērtējamās efektivitātes analīze</b>	<b>N=42</b>	<b>N=45</b>
NIS-LL atbildes reakcija (% pacientu)	38,1%	60,0%
Starpība (Vyndaqel mīnus placebo)	21,9%	
95% TI starpībai (p-vērtība)	1,4%, 42,4% (0,041)	
TQOL izmaiņas, salīdzinot ar sākotnēju mazāko kvadrātsakni (SE)	8,9 (3,08)	0,1 (2,98)
Starpība ( <i>Mazākā kvadrātsakne</i> (SE))	-8,8 (4,32)	
95% TI starpībai (p-vērtība)	-17,4, -0,2 (0,045)	
Iepriekš precizētā <i>Intention-to-treat</i> NIS-LL atbildes reakcijas analīzē pacientus, kas aknu transplantācijas dēļ pārtrauca pētījumu ātrāk par 18 mēnešiem, ieskaitīja kategorijā – bez atbildes reakcijas. Iepriekš precizētā efektivitātes analīzē izmantoja to pacientu datus, kas pabeidza 18 mēnešu ilgu terapijas kursu pēc protokola.		

Sekundārie galarezultāti liecina par to, ka tafamidis meglumīna grupā novēroja mazāk izteiktu nervu sistēmas bojājumu un labāku barojumu ( $m\check{K}MI$ ), salīdzinot ar placebo, kas parādīti sekojošā tabulā.

<b>Sekundārie galarezultāti, izmaiņas no sākotnējā stāvokļa līdz 18. mēnesim (<i>Mazākā kvadrātsakne</i> (SE)) (Standarta Novirze) (Ārstēšanai paredzētā populācija (<i>Intent-to-Treat</i>)) (Fx-005 pētījums)</b>				
	Placebo N=61	Vyndaqel N=64	p- vērtība	Vyndaqel % izmaiņas vs placebo
NIS-LL izmaiņas, salīdzinot ar sākotnējiem rādītājiem <i>Mazākā kvadrātsakne</i> (SE)	5,8 (0,96)	2,8 (0,95)	0,027	-52%
Izmaiņas lielajās nervu šķiedrās, salīdzinot ar sākotnējiem rādītājiem <i>Mazākā kvadrātsakne</i> (SE)	3,2 (0,63)	1,5 (0,62)	0,066	-53%
Izmaiņas mazajās nervu šķiedrās, salīdzinot ar sākotnējiem rādītājiem <i>Mazākā kvadrātsakne</i> (SE)	1,6 (0,32)	0,3 (0,31)	0,005	-81%
$m\check{K}MI$ izmaiņas, salīdzinot ar sākotnējiem rādītājiem <i>Mazākā kvadrātsakne</i> (SE)	-33,8 (11,8)	39,3 (11,5)	<0,0001	NP
$m\check{K}MI$ rādītājs iegūts no seruma albumīna un ķermeņa masas indeksa.				

NP=Nav piemērojams

Pamatojoties uz atkārtotu mainīgā mērījumu analīzi ar izmaiņām salīdzinājumā ar sākotnējo rādītāju kā atkarīgo mainīgo un nestrukturēto kovariances matricu, ārstēšanu, mēnesi un ārstēšanu pa mēnešiem kā fiksētiem efektiem un indivīdu kā modeļa nejaušo efektu.

Atklātā pētījuma pagarinājumā, NIS-LL izmaiņu rādītāji pētījuma pagarinājuma 12 mēnešu laikā bija līdzīgi rādītājiem, ko novēroja pacientiem, kuri tika randomizēti un ārstēti ar tafamidis iepriekšējo 18 mēnešu laikā.

Kaut arī pieejamo datu daudzums ir ierobežots (viens atklāta dizaina pētījums ar 21 pacientu), ņemot vērā tafamidis darbības mehānismu un TTR stabilizācijas rezultātus, sagaidāms, ka tafamidis meglumīns ir piemērots lietošanai pacientiem ar 1. pakāpes TTR amiloidozes polineuropātiju, ko izraisa mutācijas (ne V30M).

Tafamidis ietekme uz sirds slimības progresēšanu līdz šim nav pietiekami izskaidrota.

Novērots, ka vienreizēja supratrapeitiska 400 mg liela perorāla tafamidis šķīduma deva veseliem brīvpārīgajiem nerādīja QTc intervāla pagarināšanos.

Eiropas Zāļu aģentūra ir atbrīvojusi no pienākuma iesniegt tafamidis meglumīna pētījumu rezultātus visās pediatrikās populācijas apakšgrupās ar iedzimtu ģimenes amiloidozes polineuropātiju (skatīt 4.2. apakšpunktu par lietošanu pediatrikās populācijā).

Šīs zāles ir reģistrētas „izņēmuma kārtā”.

Tas nozīmē, ka sakarā ar šīs slimības retumu nav bijis iespējams iegūt pilnīgu informāciju par šīm zālēm.

Eiropas Zāļu aģentūra ik gadu pārbaudīs visu jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo zāļu aprakstu.

## **5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

### Uzsūkšanās

Pēc iekšķīgas mīkstās kapsulas lietošanas maksimālā plazmas koncentrācija ( $C_{max}$ ) tiek sasniegta vidēji ( $t_{max}$ ) 2 stundas pēc zāļu lietošanas tukšā dūšā. Lietojot vienlaikus ar ēdienu, samazinās uzsūkšanās ātrums, bet ne apjoms. Šie dati apstiprina tafamidis lietošanas iespēju gan tukšā dūšā, gan ēšanas laikā.

### Izkliede

Tafamidis plazmā labi saistās ar olbaltumvielām (99,9%). Sadalījuma tilpums līdzsvara stāvoklī ir 25,7 litri.

### Biotransformācija un eliminācija

Tafamidis biliāras ekskrecijas pierādījumi cilvēkam nav skaidri formulēti. Pamatojoties uz pirmsklīnisko pētījumu datiem, uzskata, ka tafamidis metabolizējas glikuronidācijas ceļā un izdalās ar žulti. Šis biotransformācijas ceļš cilvēkam ir ticams, jo apmēram 59% no kopējās uzņemtās devas izdalās ar fēcēm un apmēram 22% ar urīnu. Veseliem subjektiem pēc tafamidis meglumīna lietošanas pa 20 mg vienu reizi dienā 14 dienas vidējais līdzsvara eliminācijas pusperiods bija 59 stundas, un vidējais kopējais klīrenss bija 0,42 l/h.

### Devas un laika linearitāte

Lietojot tafamidis meglumīna pa 15, 30 vai 60 mg vienu reizi dienā 14 dienas, novēroja devas atkarīgu  $C_{max}$  un zemlīknes laukuma ( $AUC$ ) palielināšanos devām 15 mg un 30 mg. Mazāk izteiktu

proporcionalitāti devai novēroja devām 30 mg un 60 mg, kas liecina par absorbcijas piesātinājumu devās, kas pārsniedz 30 mg.

Farmakokinētiskie rādītāji bija līdzīgi pēc vienreizējas 20 mg lietošanas un atkārtotām 20 mg devām. Tas liecina par to, ka tafamidis metabolisms netiek ierosināts vai kavēts.

Lietojot tafamidis meglumīna pa 20 mg vienu reizi dienā 14 dienas, konstatēja, ka līdzsvara stāvoklis tiek sasniegts 14. dienā.  $C_{max}$  un  $C_{min}$  bija attiecīgi 2,7 un 1,6 mikrogrami/ml.

### Īpašas populācijas

#### *Aknu darbības traucējumi*

Farmakokinētiskie dati liecina par samazinātu tafamidis sistēmisko iedarbību (apmēram par 40%) un paaugstinātu kopējo klīrensu (0,52 l/h vs 0,31 l/h) pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (*Child-Pugh* punktu skaits 7-9, ieskaitot), salīdzinot ar veselīgiem subjektiem. Tas skaidrojams ar lielāku tafamidis frakciju, kas nav saistīta ar olbaltumvielām. Tā kā pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem ir zemāks TTR līmenis nekā veselīgiem subjektiem, devas pielāgošana nav nepieciešama, jo tafamidis daudzums, kas saistās ar mērķa proteīnu TTR ir pietiekams, lai stabilizētu TTR tetramēru. Nav zināma tafamidis iedarbība uz pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem.

#### *Nieru darbības traucējumi*

Tafamidis nav īpaši pētīts pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, taču uzskata, ka devas pielāgošana pacientiem ar nieru darbības traucējumiem nav nepieciešama.

#### *Gados vecāki cilvēki*

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētiskiem pētījumiem, pacientiem, kuri vecāki par 60 gadiem, nieru klīrenss līdzsvara stāvoklī ir par 19% zemāks, salīdzinot ar subjektiem, kuri ir jaunāki par 60 gadiem. Tomēr šis klīrensa atšķirības nav klīniski nozīmīgas, un līdzsvara stāvoklī šim klīrensa atšķirībām nebūs klīniskas nozīmes.

### **5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, fertilitātes un agrīno embriionālo attīstību, genotoksicitāti un iespējamu kancerogenitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Atkārtotu devu toksicitātes pētījumos dažādām dzīvnieku sugām, aknas tika identificētas kā toksicitātes mērķa orgāns. Ietekme uz aknām tika novērota pie lielākām (>3) devām nekā noteiktās devas cilvēkam un pārsvarā bija atgriezeniska.

Pētījumos par toksisku ietekmi uz attīstību trušiem ar  $AUC_{0-24}$ , kas 3,2 reizes pārsniedza šo rādītāju līdzsvara stāvoklī cilvēkam, nedaudz biežākas konstatēja skeleta koplības un variācijas, dažām mātītēm abortu un augļa masas samazināšanos.

Perinatālās un postnatālās attīstības pētījumos ar tafamidis kucēniem, kuru mātes grūsnības un zīdīšanas laikā tika ārstētas ar tafamidis devām 15 un 30 mg/kg, novēroja samazinātu dzīvildzi un samazinātu masu. Samazināta augļa masa tēviņiem bija saistīta ar aizkavētu dzimumbriešanu (priekšādiņas atdalīšanos) un sliktiem mācīšanās un atmiņas testa rezultātiem. Mātītēm, kuras grūsnības un zīdīšanas laikā ārstētas ar tafamidis 5 mg/kg (cilvēkam ekvivalenta deva 0,8 mg/kg), F1 paaudzes pēcnācējiem dzīvotspējas un augšanas NOEL deva bija apmēram 4,6 reizes augstāka par ieteicamo devu.



## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

#### Kapsulas apvalks

Želatīns (E441)  
Glicerīns (E422)  
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)  
Sorbitāns  
Sorbīts (E420)  
Mannīts (E421)  
Titāna dioksīds (E171)  
Attīrīts ūdens

#### Kapsulas saturs

Makrogols 400 (E1521)  
Sorbitāna monooleāts (E494)  
Polisorbāts 80 (E433)

#### Uzdrukas tinte (Opacode violeta)

Etilspirts  
Izopropilspirts  
Attīrīts ūdens  
Makrogols 400 (E1521)  
Polivinilacetāta ftalāts  
Propilēnglikols (E1520)  
Karmīns (E120)  
Briljanzilais FCF (E133)  
Amonija hidroksīds (E527) 28%

### **6.2. Nesaderība**

Nav piemērojama.

### **6.3. Uzglabāšanas laiks**

18 mēneši

### **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

### **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

Aizvalcētā iepakojumā divi polivinilhlorīda/alumīnija blisteri, katrā pa 15 mīkstām kapsulām.

Iepakojumā 30 vai 90 mīkstās kapsulas.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

### **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos**

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

## **7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Beļģija

## **8. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/11/717/001  
EU/1/11/717/002

## **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2011. gada 16. novembris  
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2016. gada 22. jūlijs

## **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu/>.

## **II PIELIKUMS**

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**
- E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM, KAS REĢISTRĒTAS „IZŅĒMUMA KĀRTĀ”**

## **A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Penn Pharmaceutical Services Limited.  
Units 23-24, Tafarnaubach Industrial Estate  
Tafarnaubach  
Tredegar  
Gwent  
NP22 3AA  
Lielbritānija

vai

Millmount Healthcare Limited  
Block-7, City North Business Campus,  
Stamullen,  
Co. Meath,  
Īrija

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

## **B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

## **C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

## **D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2 modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Papildināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

- **Riska mazināšanas papildu pasākumi**

Ārstu informācijas bukletam ir jāsaturs sekojošas galvenās norādes:

- Nepieciešamība informēt pacientus par nopietniem riskiem, kas saistīti ar Vyndaqel terapiju, un atbilstošiem piesardzības pasākumiem šo zāļu lietošanas laikā, īpaši nepieciešamību izsargāties no grūtniecības, lietojot drošu kontracepcijas metodi.
- Pacienti jāinformē par nepieciešamību sazināties ar savu ārstu par nevēlamām blakusparādībām. Ārstiem un farmaceitiem jāziņo par nevēlamām blakusparādībām saistībā ar Vyndaqel lietošanu, jo saistībā ar transtiretīna amiloidozes reto izplatību ir pieejama ierobežota informācija par klīnisko drošību.
- Ārsti jābudina pacientus ievadīt Transtiretīna amiloidozes galarezultāta novērojuma reģistrā (*Transthyretin Amyloidosis Outcome Survey (THAOS)*) un jānodrošina ar informāciju, kā pacienti ievadāmi šajā starptautiskajā slimības reģistrā.
- Jāinformē par to, ka izstrādāta programma „Novērojumi par Tafamidis ietekmi uz grūtniecību” (*Tafamidis Enhanced Surveillance for Pregnancy Outcomes (TESPO)*), un jānodrošina ar informāciju, kā ziņot par grūtniecības iestāšanos sievietēm, kuras lieto Vyndaqel.

**E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM, KAS REĢISTRĒTAS „IZŅĒMUMA KĀRTĀ”**

Tā kā šī ir reģistrācija „izņēmuma kārtā” un saskaņā ar EK Noteikumu Nr. 762/2004 14(8). pantu, RAĪ noteiktajā laika posmā jāveic šādi pasākumi:

Apraksts	Paredzētais beigu datums
Plānotā pēcreģistrācijas apakšpētījuma par THAOS reģistru ietvaros, reģistrācijas apliecības īpašniekam jāizvērtē Vyndaqel ietekme uz ne-V30M pacientu slimības progresēšanu un tā ilgtermiņa drošumu kā norādīts ar <i>CHMP</i> saskaņotajā protokolā. RAĪ ikgadējas novērtēšanas ietvaros jāiesniedz savākto datu pārskats.	Ikgadēja pārskatīšana

### **III PIELIKUMS**

#### **MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## **A. MARĶĒJUMA TEKSTS**

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA****KARTONA KASTĪTE****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Vyndaqel 20 mg mīkstās kapsulas  
Tafamidis meglumine

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

Katra mīkstā kapsula satur 20 mg tafamidis meglumīna, kas atbilst 12,2 mg tafamidis.

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Kapsula satur sorbītu (E420). Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

30 mīkstās kapsulas  
90 mīkstās kapsulas

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Iekšķīgai lietošanai  
Atvērt šeit

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS****8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.



**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM (JA PIEMĒROJAMS)**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Beļģija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)**

EU/1/11/717/001  
EU/1/11/717/002

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Vyndaqel

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC: {numurs}  
SN: {numurs}  
NN: {numurs}

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**

Aizvalcēta blistera plāksnīte ar 30 Vyndaqel 20 mg mīkstajām kapsulām

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Vyndaqel 20 mg mīkstās kapsulas  
Tafamidis meglumine

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Pfizer Europe MA EEIG (kā Reģistrācijas apliecības īpašnieka logo)

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

Lai izņemtu kapsulu, spiediet no šīs puses

Pēc kapsulas izņemšanas aiztaisiet iepakojumu

Vilkt šeit

No 1. līdz 30. dienai

## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

### Vyndaqel 20 mg mīkstās kapsulas Tafamidis meglumine

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir Vyndaqel un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Vyndaqel lietošanas
3. Kā lietot Vyndaqel
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Vyndaqel
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

#### **1. Kas ir Vyndaqel un kādam nolūkam to lieto**

Vyndaqel aktīvā viela ir tafamidis.

Vyndaqel ir zāles, ko lieto slimības, ko sauc par transtirefīna (TTR) amiloidozes polineuropātiju, ārstēšanai. Šo slimību sauc arī par TTR ģimenes amiloidozes polineuropātiju. TTR amiloidozes polineuropātiju izraisa olbaltumvielas transtirefīna funkcijas traucējumi. TTR ir olbaltumviela, kas organismā darbojas kā citu vielu, piemēram, hormonu, nesējs.

Pacientiem ar šo slimību TTR sadalās un var veidot šķiedras, ko sauc par amiloīdu. Amiloīds var izgulsnēties ap Jūsu nerviem un citās vietās Jūsu organismā, traucējot to darbību. Amiloīds izraisa šīs slimības simptomus.

Vyndaqel var novērst TTR sadalīšanos un amiloīda depozītu veidošanos. Šīs zāles lieto, lai ārstētu pieaugušus šīs slimības pacientus ar nervu bojājumu (cilvēki ar simptomātisku polineuropātiju), lai kavētu slimības progresēšanu.

#### **2. Kas Jums jāzina pirms Vyndaqel lietošanas**

**Nelietojiet Vyndaqel šādos gadījumos**

Ja Jums ir alerģija pret tafamidis meglumīnu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

## **Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms Vyndaqel lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

- Sievietēm, kurām var iestāties grūtniecība, atbilstoša kontracepcijas metode jāizmanto ne tikai Vyndaqel lietošanas laikā, bet arī mēnesi pēc Vyndaqel lietošanas pārtraukšanas. Nav datu par Vyndaqel lietošanu sievietēm grūtniecības laikā.

## **Bērni un pusaudži**

Bērniem un pusaudžiem nav TTR amiloidozes polineuropātijas simptomu. Tāpēc Vyndaqel netiek lietots bērniem un pusaudžiem.

## **Citas zāles un Vyndaqel**

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam, ja lietojat kādas no šīm zālēm:

- nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi;
- diurētiskie līdzekļi (piem., furosemīds, bumetanīds);
- pretvēža zāles (piem., metotreksāts, imatinibs);
- statīni (piem., rosuvastatīns);
- pretvīrusu zāles (piem., oseltamivīrs, tenofovīrs, ganciklovīrs, adefovīrs, cidofovīrs, zidovudīns, zalcitabīns).

## **Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte**

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

- Vyndaqel nedrīkst lietot grūtniecības un bērna barošanas ar krūti laikā.
- Ja Jums var iestāties grūtniecība, Vyndaqel lietošanas laikā un mēnesi pēc terapijas pārtraukšanas Jums jāizmanto atbilstoša kontracepcijas metode.

## **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Lai gan nav veikti pētījumi par Vyndaqel ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus, tiek uzskatīts, ka Vyndaqel neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

## **Vyndaqel satur sorbītu**

Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

## **3. Kā lietot Vyndaqel**

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Ieteicamā deva ir viena Vyndaqel kapsula (20 mg tafamidis meglumīna) vienu reizi dienā.

Ja pēc kapsulas norīšanas Jums sākas vemšana, un Jūs varat atrast nesagremotu Vyndaqel kapsulu, tai pašā dienā jālieto papildus deva, ja iespējams. Ja kapsulu nevarat atrast, papildus Vyndaqel deva nav nepieciešama, zāles jāturpina lietot nākamā dienā kā iepriekš paredzēts.

Lietošanas veids

Vyndaqel ir paredzēts iekšķīgai lietošanai.

Mīkstā kapsula jānorij vesela, to nedrīkst sadrupināt vai sagriezt.

Kapsulu var lietot tukšā dūšā vai ēšanas laikā.

#### **Ja esat lietojis Vyndaqel vairāk nekā noteikts**

Nelietojiet vairāk Vyndaqel kapsulu nekā ārsts Jums norādījis. Ja esat lietojis vairāk kapsulu nekā vajadzīgs, sazinieties ar savu ārstu.

#### **Ja esat aizmirsis lietot Vyndaqel**

Ja esat aizmirsis lietot devu, lietojiet kapsulu, tiklīdz atceraties. Ja atceraties 6 stundu laikā pirms nākamās devas, izlaidiet aizmirsto devu un lietojiet nākamo devu parastajā laikā. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

#### **Ja Jūs pārtraucat lietot Vyndaqel**

Nepārtrauciet Vyndaqel lietošanu, pirms tam nekonsultējoties ar ārstu. Tā kā Vyndaqel darbojas, stabilizējot TTR olbaltumvielas, zāļu lietošanas pārtraukšana ietekmēs olbaltumvielu stabilitāti, un Jūsu slimība var progresēt.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet savam ārstam vai farmaceitam.

### **4. Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ļoti bieži (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- caureja;
- urīnceļu infekcija (var būt šādi simptomi: sāpes vai dedzināšanas sajūta urinēšanas laikā vai bieža vajadzība urinēt);
- maksts infekcija sievietēm;
- sāpes kuņģī vai vēderā.

#### **Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

### **5. Kā uzglabāt Vyndaqel**

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz blistera un kartona kastītes pēc "EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

## 6. Iepakojuma saturs un cita informācija

### Ko Vyndaqel satur

- Aktīvā viela ir tafamidis. Viena kapsula satur 20 mg tafamidis meglumīna, kas atbilst 12,2 mg tafamidis.
- Citas sastāvdaļas ir želatīns (E441), glicerīns (E422), sorbīts (E420), mannīts (E421), sorbitāns, dzeltenais dzelzs oksīds (E172), titāna dioksīds (E171), attīrīts ūdens, makrogols 400 (E1521), sorbitāna monooleāts (E494), polisorbāts 80 (E433), etilspirts, izopropilspirts, polivinilacetāta ftalāts, propilēnglikols (E1520), karmīns (E120), briljantzilais FCF (E133) un amonija hidroksīds (E527).

### Vyndaqel ārējais izskats un iepakojums

Vyndaqel mīkstās kapsulas ir dzeltenas, necaurspīdīgas, iegarenas formas (apmēram 21 mm) kapsulas ar sarkanu uzrakstu "VYN 20". Tās pieejamas blisterī pa 15 mīkstām kapsulām. Katrā aizvalcētā iepakojumā ir divi blisteri. Vienā iepakojumā atrodas 30 vai 90 mīkstās kapsulas. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

#### Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Beļģija

#### Ražotājs

Penn Pharmaceutical Services Limited.  
Units 23-24, Tafarnaubach Industrial Estate  
Tafarnaubach  
Tredegar  
Gwent  
NP22 3AA  
Lielbritānija

vai

Millmount Healthcare Limited  
Block-7, City North Business Campus,  
Stamullen,  
Co. Meath,  
Īrija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

#### België/Belgique/Belgien

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

#### Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  
Tel. +3705 2514000

#### България

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

#### Luxembourg/Luxemburg

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

#### Česká Republika

Pfizer PFE, spol. s r.o.  
Tel: +420 283 004 111

#### Magyarország

Pfizer Kft.  
Tel: +36 1 488 3700

**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: +372 666 7500

**Ελλάδα**

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.,  
Τηλ.: +30 210 67 85 800

**España**

Pfizer, S.L.  
Télf: +34 91 490 99 00

**France**

Pfizer  
Tél +33 (0)1 58 07 34 40

**Hrvatska**

Pfizer Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 3908 777

**Ireland**

Pfizer Healthcare Ireland  
Tel: +353 1800 633 363 (toll free)  
Tel: +44 (0)1304 616161

**Ísland**

Icepharma hf.  
Tel: +354 540 8000

**Italia**

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

**Κύπρος**

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH),  
Τηλ: +357 22 817690

**Latvija**

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

**Malta**

V.J. Salomone Pharma Ltd.  
Tel :+356 21220174

**Nederland**

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

**Norge**

Pfizer Norge 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**

Pfizer Biofarmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda  
Tel: +351 21 423 5500

**România**

Pfizer Romania S.R.L  
Tel: +40 (0)21 207 28 00

**Slovenija**

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

**Slovenská Republika**

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

**Suomi/Finland**

Pfizer Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

**Sverige**

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

**United Kingdom**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0)1304 616161

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}**

Šīs zāles ir reģistrētas „izņēmuma kārtā”.



Tas nozīmē, ka sakarā ar šīs slimības retumu nav bijis iespējams iegūt pilnīgu informāciju par šīm zālēm.

Eiropas Zāļu aģentūra ik gadu pārbaudīs visu jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo lietošanas instrukciju.

### **Citi informācijas avoti**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>. Tur ir arī saites uz citām tīmekļa vietnēm par retām slimībām un to ārstēšanu.

Ja šī lietošanas instrukcija ir grūti saskatāma vai salasāma, vai Jūs vēlaties to saņemt citā formātā, lūdzu, sazinieties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējās pārstāvniecības biroju pa tālruni, kas norādīts šajā lietošanas instrukcijā.