

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1 NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Vyndaqel, 20 mg, kapsułki miękkie

2 SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka miękka zawiera 20 mg zmikronizowanego megluminianu tafamidisu, w ilości równoważnej 12,2 mg tafamidisu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda kapsułka miękka zawiera nie więcej niż 44 mg sorbitolu (E420).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3 POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka miękka

Kapsułki barwy żółtej, nieprzezroczyste, podłużne (około 21 mm) z czerwonym nadrukiem "VYN 20".

4 SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Vyndaqel jest wskazany w leczeniu amyloidozy transtyretynowej u dorosłych pacjentów z objawową polineuropatią stopnia 1. w celu opóźnienia wystąpienia obwodowych zaburzeń neurologicznych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być rozpoczynane i kontynuowane pod nadzorem lekarza posiadającego doświadczenie w leczeniu pacjentów z transtyretynową polineuropatią amyloidową.

Dawkowanie

Zalecana dawka megluminianu tafamidisu wynosi 20 mg doustnie, raz na dobę.

Jeśli po podaniu produktu leczniczego wystąpią wymioty, w których stwierdzono obecność nienaruszonej kapsułki produktu Vyndaqel, należy zastosować, o ile to możliwe, dodatkową dawkę produktu Vyndaqel. Jeśli nie stwierdzono obecności kapsułki, nie ma konieczności stosowania dodatkowej dawki. Kolejną dawkę produktu leczniczego należy przyjąć następnego dnia o wyznaczonej porze.

Specjalne populacje

Pacjenci w podeszłym wieku

Dane dotyczące stosowania u pacjentów w podeszłym wieku są bardzo ograniczone. Nie jest konieczne dostosowanie dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat).

Niewydolność wątroby i nerek

Nie jest konieczne dostosowanie dawkowania u pacjentów z niewydolnością nerek lub łagodną i umiarkowaną niewydolnością wątroby. Nie badano stosowania megluminianu tafamidisu u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby, dlatego zaleca się zachowanie ostrożności u tych pacjentów (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Stosowanie tafamidisu u dzieci i młodzieży nie jest właściwe.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Kapsułki miękkie należy połykać w całości, nie należy ich kruszyć ani dzielić, produkt może być przyjmowany z posiłkiem lub bez posiłku.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Kobiety w wieku rozrodczym podczas stosowania megluminianu tafamidisu powinny stosować odpowiednią antykoncepcję i kontynuować stosowanie odpowiedniej antykoncepcji przez 1 miesiąc po zakończeniu stosowania megluminianu tafamidisu (patrz punkt 4.6).

Megluminian tafamidisu należy dodać do standardowego leczenia pacjentów, u których występuje rodzinna polineuropatia amyloidowa TTR (TTR-FAP). Lekarze powinni monitorować pacjentów i stale prowadzić ocenę, czy potrzebne jest zastosowanie innej terapii, w tym przeszczepienia wątroby, jako części standardowego leczenia. Z powodu braku dostępnych danych dotyczących stosowania megluminianu tafamidisu u pacjentów po przeszczepieniu wątroby, należy przerwać stosowanie megluminianu tafamidisu w tej grupie pacjentów.

Produkt Vyndaqel zawiera sorbitol (E 420). Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

W badaniu klinicznym u zdrowych ochotników megluminian tafamidisu nie indukował i nie hamował enzymu CYP3A4 cytochromu P450.

Dane *in vitro* wykazały także, że megluminian tafamidisu nie hamuje znacząco enzymów cytochromu P450, takich jak: CYP1A2, CYP3A4, CYP3A5, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 oraz CYP2D6.

Badania *in vitro* sugerują, że mało prawdopodobne jest, aby przy klinicznie istotnych stężeniach megluminian tafamidisu powodował interakcje lekowe z substratami UDP-glukuronylotransferazy

(UGT), transporterami P-gp lub polipeptydami transportującymi aniony organiczne (OATP1B1 i 1B3).

Jednak w warunkach *in vitro* megluminian tafamidisu działa hamująco wobec transportera błonowego BCRP (ang. breast cancer resistance protein — białko oporności raka piersi) przy wartości $IC_{50} = 1,16 \mu M$, i przy istotnych klinicznie stężeniach może powodować interakcje międzylekowe z substratami tego transportera (np. metotreksatem, rosuwastatyną, imatynibem). Podobnie hamująco megluminian tafamidisu działa na transportery wychwyty OAT1 i OAT3 (ang. organic anion transporters — transportery anionów organicznych) przy wartościach IC_{50} równych odpowiednio $2,9 \mu M$ oraz $2,36 \mu M$, i przy istotnych klinicznie stężeniach może powodować interakcje międzylekowe z substratami tych transporterów (np. niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, bumetanidem, furosemidem, lamiwudyną, metotreksatem, oseltamiwirem, tenofowirem, gancyklowirem, adefowirem, cydofowirem, zydowudyną, zalcytabiną).

Nie wykonywano badań oceniających wpływ innych produktów leczniczych na megluminian tafamidisu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Z powodu długiego okresu półtrwania produktu, kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować antykoncepcję podczas leczenia megluminianem tafamidisu oraz przez miesiąc od zakończenia leczenia.

Ciąża

Nie ma danych dotyczących stosowania megluminianu tafamidisu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na rozwój (patrz punkt 5.3). Nie zaleca się stosowania megluminianu tafamidisu w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących antykoncepcji.

Karmienie piersią

Dostępne dane farmakodynamiczne/toksikologiczne uzyskane w badaniach na zwierzętach wykazały, że tafamidis przenika do mleka. Nie można wykluczyć ryzyka dla noworodków/niemowląt. Megluminianu tafamidisu nie należy stosować w okresie karmienia piersią.

Płodność

W badaniach nieklinicznych nie obserwowano zaburzeń płodności (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Na podstawie profilu farmakodynamicznego i farmakokinetycznego uważa się, że megluminian tafamidisu nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Sumaryczne dane kliniczne odzwierciedlają ekspozycję 127 pacjentów z transtyretynową (TTR) polineuropatią amyloidową na megluminian tafamidisu w dawce 20 mg, stosowany codziennie przez średnio 538 dni (zakres od 15 do 994 dni). Działania niepożądane miały w większości nasilenie łagodne lub umiarkowane.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniżej wymieniono działania niepożądane, uszeregowane według klasyfikacji układów i narządów MedDRA oraz kategorii częstości występowania według standardowej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) i niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane wymieniono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Działania niepożądane zgłaszane w programie klinicznym wymienione w poniższej tabeli odzwierciedlają częstości ich występowania w badaniu klinicznym III fazy prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, z grupą kontrolną otrzymującą placebo (Fx-005).

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie układu moczowego
	Zakażenie pochwy
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka
	Ból w nadbrzuszu

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Nie zgłaszano przypadków ostrego przedawkowania. W badaniach klinicznych z udziałem zdrowych ochotników największa podawana pojedyncza dawka tafamidisu wynosiła 480 mg oraz 60 mg przy stosowaniu raz na dobę przez dwa tygodnie. Zgłaszane działania niepożądane związane z leczeniem miały nasilenie od łagodnego do umiarkowanego i obejmowały: ból głowy, senność, ból mięśniowy, bezsenność, jęczmień, reakcje nadwrażliwości na światło, stan przedomdleniowy.

Leczenie

W przypadku przedawkowania należy zastosować standardowe leczenie podtrzymujące w zależności od potrzeb pacjenta.

5 WŁASCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki działające na układ nerwowy, kod ATC N07XX08

Mechanizm działania

Megluminian tafamidisu jest specyficznym stabilizatorem transtyretyny.

Działanie farmakodynamiczne

Transtyretynowa (TTR) polineuropatia amyloidowa jest wielokierunkową, progresywną, aksonalną, neuropatią degeneracyjną, charakteryzującą się zaburzeniem funkcji nerwów ruchowych, czuciowych i autonomicznych. Dysocjacja tetrameru transtyretyny do monomerów jest samoograniczającym się etapem w patogenezie transtyretynowej (TTR) polineuropatii amyloidowej, zwanej również rodzinną polineuropatią amyloidową TTR (TTR-FAP). Pofałdowane monomery podlegają częściowej denaturacji, dając alternatywnie pofałdowane, monomerowe, amyloidogenowe związki pośrednie.

Związki te następnie ulegają nieprawidłowej integracji w rozpuszczalne oligomery, profilamenty, filamenty i włókienka amyloidowe. Tafamidis wiąże się w sposób niekompetycyjny z dwoma miejscami wiążącymi tyroksynę na natywnej, tetramerycznej formie transtyretyny, zapobiegając jej dysocjacji do monomerów. Hamowanie dysocjacji tetrameru transtyretyny daje podstawę do zastosowania tafamidisu w celu spowolnienia progresji choroby.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Podstawowe badanie megluminianu tafamidisu było 18-miesięcznym, wielośrodkowym, randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniem z podwójnie ślełą próbą, w którym oceniano bezpieczeństwo i skuteczność megluminianu tafamidisu w dawce 20 mg stosowanej raz na dobę u 128 pacjentów z transtyretynową (TTR) polineuropatią amyloidową ze stwierdzoną mutacją V30M i głównie w 1. stadium choroby (rutynowo niewymagających pomocy w poruszaniu się). Pierwszorzędowe pomiary wyników końcowych były następujące: stopień upośledzenia sprawności kończyn dolnych wskutek neuropatii (ang. *Neuropathy Impairment Score of the Lower Limb, NIS-LL*) – w ocenie lekarza po przeprowadzeniu badania neurologicznego kończyn dolnych) oraz kwestionariusz jakości życia Norfolk – w neuropatii cukrzycowej (ang. *Norfolk Quality of Life - Diabetic Neuropathy, Norfolk QOL-DN*) – wynik końcowy zgłaszany przez pacjenta, ogólny wynik oceny jakości życia [TQOL]). Inne miary wyników końcowych obejmowały złożone wyniki funkcji włókien dużych nerwów (przewodzenie nerwowe, próg czucia wibracji oraz odpowiedź częstości rytmu serca na głębokie oddychanie (ang. *heart rate response to deep breathing, HRDB*) oraz włókien małych nerwów (ból po bodźcu cieplnym, próg chłodzenia oraz HRDB) oraz oceny stanu odżywienia za pomocą zmodyfikowanego wskaźnika masy ciała (ang. *modified body mass index, mBMI* – BMI pomnożone przez stężenie albuminy w surowicy wyrażone w g/L). 86 z 91 pacjentów ukończyło 18-miesięczny okres leczenia i następnie zostało włączonych do otwartego badania, w którym wszyscy przyjmowali raz na dobę 20 mg megluminian tafamidisu przez dodatkowe 12 miesięcy.

Po 18 miesiącach leczenia u większej liczby pacjentów leczonych megluminianem tafamidisu zaobserwowano odpowiedź na leczenie (NIS-LL Responders) (zmiana o mniej niż 2 punkty w skali NIS-LL). W poniższej tabeli przedstawiono wyniki wstępnie zdefiniowanych analiz pierwszorzędowych punktów końcowych:

Vyndaqel versus Placebo: NIS-LL i TQOL w 18 miesiącu (Badanie Fx-005)		
	Placebo	Vyndaqel
Wcześniej zdefiniowana analiza ITT (ang. <i>intent-to-treat</i>)	N=61	N=64
Pacjenci z odpowiedzią na leczenie, ocena w skali NIS-LL (ang. <i>Responders NIS-LL</i>) (% Pacjentów)	29,5%	45,3%
Różnica (Vyndaqel minus Placebo)	15,8%	
95% przedział ufności (CI) różnicy (wartość p)	-0,9%, 32,5% (0,068)	
TQOL Zmiana od wartości wyjściowej LSMean (błąd standardowy, SE)	7,2 (2,36)	2,0 (2,31)
Różnica w LSMeans (błąd standardowy, SE)	-5,2 (3,31)	
95% przedział ufności (CI) różnicy (wartość p)	-11,8, 1,3 (0,116)	
Wcześniej zdefiniowana, możliwa do oceny analiza skuteczności	N=42	N=45
Pacjenci z odpowiedzią na leczenie, ocenianej w skali NIS-LL (ang. <i>Responders NIS-LL</i>) (% Pacjentów)	38,1%	60,0%
Różnica (Vyndaqel minus Placebo)	21,9%	
95% przedział ufności (CI) różnicy (wartość p)	1,4%, 42,4% (0,041)	
TQOL Zmiana od wartości wyjściowej LSMean (błąd standardowy, SE)	8,9 (3,08)	0,1 (2,98)
Różnica w LSMeans (błąd standardowy, SE)	-8,8 (4,32)	
95% przedział ufności (CI) różnicy (wartość p)	-17,4, -0,2 (0,045)	

We wcześniej zdefiniowanej analizie ITT pacjentów odpowiadających na leczenie, ocenianej w skali NIS-LL (ang. *NIS-LL Responder*) osoby, które przerwały leczenie przed 18 miesiącem z powodu przeszczepu wątroby, zaliczono do kategorii nieodpowiadających na leczenie (ang. *non-responders*). We wcześniej zdefiniowanej, możliwej do oceny analizie skuteczności wykorzystano dane tych pacjentów, którzy ukończyli 18-miesięczny okres leczenia, zgodnie z protokołem.

Drugorzędowe punkty końcowe wykazały, że leczenie megluminianem tafamidisu powodowało poprawę funkcji neurologicznych oraz stanu odżywienia (mBMI) w porównaniu z placebo, jak przedstawiono w tabeli poniżej.

Zmiany drugorzędowych punktów końcowych LSMean od wartości wyjściowych do punktu czasowego po 18 miesiącach (Błąd standardowy) (populacja ITT) (Badanie Fx-005)				
	Placebo N=61	Vyndaqel N=64	Wartość P	Zmiana % w grupie Vyndaqel w porównaniu z Placebo
Zmiana od wyjściowej <i>LS Mean (SE)</i> w skali NIS-LL	5,8 (0,96)	2,8 (0,95)	0,027	-52%
Zmiana dot. dużych włókien w stosunku do wyjściowej <i>LSMean (SE)</i>	3,2 (0,63)	1,5 (0,62)	0,066	-53%
Zmiana dot. małych włókien w stosunku do wyjściowej <i>LSMean (SE)</i>	1,6 (0,32)	0,3 (0,31)	0,005	-81%
Zmiana mBMI w stosunku do wyjściowej <i>LSMean (SE)</i>	-33,8 (11,8)	39,3 (11,5)	<0,0001	Nie dotyczy
mBMI uzyskano z pomnożenia stężenia albuminy w surowicy przez Wskaźnik Masy Ciała (ang. Body Mass Index). Podstawą jest analiza wariancji w układzie powtarzanych pomiarów, gdzie zmiana w stosunku do wartości wyjściowej jest zmienną zależną, parametry niestrukturalne macierzy kowariancji, miesiąc, leczenie oraz leczenie w poszczególnych miesiącach są czynnikami stałymi, zaś pacjent jest zmienną losową modelu.				

W otwartym badaniu rozszerzonym, współczynnik zmian w wynikach w skali NIS-LL podczas 12 miesięcy leczenia był podobny do obserwowanego u pacjentów randomizowanych i leczonych tafamidisem w poprzednim 18-miesięcznym okresie badania z podwójnie ślełą próbą.

Chociaż dane są ograniczone (jedno otwarte badanie u 21 pacjentów), biorąc pod uwagę mechanizm działania tafamidisu oraz jego wpływ na stabilizację TTR, oczekuje się, że megluminian tafamidisu będzie przynosić korzyść pacjentom z transtyretynową (TTR) polineuropatią amyloidową 1. stopnia, spowodowaną mutacjami innymi niż V30M.

Wpływ tafamidisu na progresję choroby serca nie został jeszcze w wystarczający sposób scharakteryzowany.

Po jednorazowym podaniu doustnym roztworu tafamidisu w dawce przewyższającej terapeutyczną, wynoszącej 400 mg nie stwierdzono wydłużenia odstępu QTc u zdrowych ochotników.

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań megluminianu tafamidisu we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w rodzinnej postaci polineuropatii amyloidowej (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

Ten produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia w wyjątkowych okolicznościach.

Oznacza to, że ze względu na rzadkie występowanie choroby nie było możliwe uzyskanie pełnej informacji dotyczącej tego produktu leczniczego.

Europejska Agencja Leków dokona raz do roku przeglądu wszelkich nowych informacji i, w razie konieczności, ChPL zostanie zaktualizowana.

5.2 Właściwości farmokinetyczne

Wchłanianie

Po doustnym podaniu na czczo kapsułki miękkiej maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) jest osiągane po medianie czasu (t_{max}) 2 godziny. Jednoczesne spożywanie posiłku zmniejsza szybkość wchłaniania, ale nie wpływa na stopień wchłaniania. Wyniki tych badań uzasadniają możliwość podawania tafamidisu z posiłkiem lub bez posiłku.

Dystrybucja

Tafamidis w wysokim stopniu (99,9%) wiąże się z białkami osocza. Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosi 25,7 litrów.

Metabolizm i eliminacja

Nie ma wyraźnych dowodów, że tafamidis jest wydzielany razem z żółcią u ludzi. Dane przedkliniczne sugerują, że tafamidis jest metabolizowany na drodze glukuronidacji i wydzielany z żółcią. Przyjmuje się, że taka droga biotransformacji ma miejsce u ludzi, jako że około 59% całkowitej podanej dawki jest obecne w kale, a około 22% w moczu. Przy podawaniu megluminianu tafamidisu w dawce 20 mg na dobę przez 14 dni u zdrowych ochotników, średni okres półtrwania w stanie stacjonarnym wynosił 59 godzin, a średni całkowity klirens – 0,42 l/godz.

Liniowość dawki i czasu

Wyniki uzyskane przy stosowaniu megluminianu tafamidisu w dawce 15, 30 lub 60 mg raz na dobę przez 14 dni pokazały zależne od dawki wzrosty C_{max} oraz AUC pomiędzy dawkami wynoszącymi 15 mg i 30 mg oraz mniej niż proporcjonalny w stosunku do dawki, pomiędzy dawkami 30 i 60 mg, co wskazuje wysycenie procesu wchłaniania powyżej dawki 30 mg.

Parametry farmakokinetyczne były podobne po pojedynczym i powtarzanym podawaniu dawki 20 mg, co wskazuje na brak indukcji lub hamowania metabolizmu tafamidisu.

Wyniki przy podawaniu megluminianu tafamidisu w dawce 20 mg raz na dobę przez 14 dni pokazały, że stan stacjonarny był osiągany do 14 dnia. $C_{max(ss)}$ oraz $C_{min(ss)}$ wynosiły, odpowiednio, 2,7 i 1,6 µg/ml.

Specjalne populacje

Niewydolność wątroby

Dane farmakokinetyczne wskazywały zmniejszoną ekspozycję ogólnoustrojową (około 40%) oraz zwiększony całkowity klirens (0,52 l/godz. w porównaniu do 0,31 l/godz.) tafamidisu u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością wątroby (wskaźnik Child-Pugh wynoszący 7-9), w porównaniu z osobami zdrowymi, wskutek zwiększonej niezwiązanej frakcji tafamidisu. Ponieważ u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością wątroby stwierdza się mniejsze stężenia TTR niż u osób zdrowych, nie jest konieczne dostosowanie dawkowania, jako że stechiometria tafamidisu i jego docelowego białka TTR będzie wystarczająca dla stabilizacji tetrameru TTR. Nie jest znana ekspozycja na tafamidis u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby.

Niewydolność nerek

Tafamidisu nie badano w sposób specjalny u pacjentów z niewydolnością nerek, ale uważa się, że w tej grupie pacjentów nie jest konieczne dostosowanie dawki.

Osoby w podeszłym wieku

Na podstawie populacyjnych wyników farmakokinetycznych szacuje się, że u osób w wieku powyżej 60 lat klirens w stanie stacjonarnym jest przeciętnie o 19% mniejszy w porównaniu do osób przed 60 rokiem życia. Jednakże, różnica w klirensie nie jest znacząca klinicznie i nie powoduje klinicznie znaczących różnic w stężeniach leku w stanie stacjonarnym w porównaniu z grupą osób młodszych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, płodności i wczesnego rozwoju embrionalnego, genotoksyczności i rakotwórczości, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka. W badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym, wątroba okazała się docelowym organem dla działań toksycznych u poszczególnych gatunków badanych zwierząt. Oddziaływanie na wątrobę występowało przy dawkach powyżej poziomu ekspozycji u ludzi (>3), a skutki takiego oddziaływania były na ogół odwracalne.

W badaniach toksycznego wpływu na rozwój u królików zaobserwowano niewielki wzrost deformacji i zmienności w obrębie szkieletu, poronienia u kilku samic oraz zmniejszenie masy ciała płodu przy współczynniku AUC_{0-24} 3,2 razy większym niż AUC w stanie stacjonarnym u ludzi.

W badaniach rozwoju peri- i postnatalnego u szczurów otrzymujących tafamidis, zaobserwowano spadek przeżycia i zmniejszenie masy ciała młodych po podawaniu samicom w okresie ciąży i laktacji produktu w dawkach 15 i 30 mg/kg. Zmniejszenie masy ciała płodów samców wiązało się z opóźnionym dojrzewaniem płciowym (separacja napletka) oraz zaburzeniem wyników w teście wodnego labiryntu, oceniającego uczenie się i pamięć. NOAEL dla żywotności i wzrostu w pokoleniu F1 potomstwa matek, którym w okresie ciąży i laktacji podawano tafamidis, wynosił 5 mg/kg (dawka równoważna u ludzi =0,8 mg/kg); dawka ta jest blisko 4,6 razy większa niż zalecana dawka.

6 DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Otoczka kapsułki

Żelatyna (E441)
Gliceryna (E422)
Żelaza tlenek żółty (E172)
Sorbitan
Sorbitol (E420)
Mannitol (E421)
Tytanu dwutlenek (E171)
Woda oczyszczona

Zawartość kapsułki

Makrogol 400 (E1521)
Monooleinian sorbitanu (E494)
Polisorbat 80 (E433)

Barwnik nadruku (purpurowy Opacode)

Alkohol etylowy
Alkohol izopropylowy
Woda oczyszczona
Makrogol 400 (E1521)

Poliwinylowy octan ftalanu
Glikol propylenowy (E1520)
Karmina (E120)
Błękit brylantowy FCF (E133)
Wodorotlenek amonowy (E527) 28%

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

18 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Dwa blistry z polichlorku winylu/aluminium, każdy zawierający 15 kapsułek miękkich zapakowane w etui.

Wielkości opakowań: 30 lub 90 kapsułek miękkich.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7 PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8 NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9 DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16 listopada 2011
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 22 lipca 2016

**10 DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**
- E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU W SYTUACJI, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W WYJĄTKOWYCH OKOLICZNOŚCIACH**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

lub

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Ulotka Informacyjna dla Lekarza powinna zawierać następujące kluczowe informacje:

- Konieczność udzielenia pacjentom informacji o ważnych czynnikach ryzyka związanych z terapią produktem Vyndaqel i zachowaniu odpowiednich środków ostrożności w czasie stosowania produktu, obejmujących w szczególności informacje o unikaniu zachodzenia w ciążę oraz o potrzebie stosowania skutecznej antykoncepcji.
- Pacjentom należy doradzić, aby skontaktowali się z lekarzem w przypadku wystąpienia działań niepożądanych. Lekarze/farmaceuci powinni też zgłaszać działania niepożądane, w przypadku których zachodzi podejrzenie, że mają związek ze stosowaniem produktu Vyndaqel, gdyż wiedza na temat jego bezpieczeństwa klinicznego jest ograniczona, ponieważ amyloidoza transtyretynowa jest schorzeniem rzadkim.
- Zalecenie, aby lekarze włączali pacjentów do badania wyników końcowych amyloidozy transtyretynowej (ang. Transthyretin Amyloidosis Outcome Survey, THAOS), oraz przekazanie szczegółowych informacji o sposobie włączania pacjentów do tego międzynarodowego rejestru choroby.
- Istnienie i zakres programu wzmożonego nadzoru nad przebiegiem ciąży (ang. Tafamidis Enhanced Surveillance for Pregnancy Outcomes, TESPO) oraz szczegółowe informacje dotyczące zgłaszania ciąż u kobiet leczonych produktem Vyndaqel.

E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W WYJĄTKOWYCH OKOLICZNOŚCIACH

To pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostało udzielone w procedurze dopuszczenia w wyjątkowych okolicznościach i zgodnie z art.14 ust. 8 rozporządzenia (WE) Nr 726/2004, podmiot odpowiedzialny wykona następujące czynności, zgodnie z określonym harmonogramem:

Opis	Termin
W ramach planowanego badania po wprowadzeniu produktu do obrotu, obejmującego rejestr THAOS, podmiot odpowiedzialny będzie oceniać wpływ produktu Vyndaqel na progresję choroby i bezpieczeństwo w długim okresie czasu u pacjentów bez mutacji V30M, co wyszczególniono w protokole uzgodnionym z CHMP oraz podmiot odpowiedzialny będzie dostarczał uaktualnione raporty ze zgromadzonymi danymi w ramach corocznych ocen.	Ponowna ocena każdego roku

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKTUROWE****1 NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Vyndaqel 20 mg kapsułki miękkie
megluminian tafamidisu

2 ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka miękka zawiera 20 mg megluminianu tafamidisu, w ilości równoważnej 12,2 mg tafamidisu.

3 WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Kapsułka zawiera sorbitol (E 420). Więcej informacji znajduje się w ulotce dla pacjenta.

4 POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

30 kapsułek miękkich
90 kapsułek miękkich

5 SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne
Unieść tutaj

6 OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7 INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8 TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP):

9 WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

**10 SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA
NIEUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO
ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

11 NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12 NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13 NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14 OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15 INSTRUKCJA UŻYCIA

16 INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Vyndaqel

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

**MINIMUM INFORMACJI UMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB
OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

Blister zgrzewany zawierający 30 kapsułek miękkich po 20 mg produktu Vyndaqel

1 NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Vyndaqel 20 mg kapsułki miękkie
megluminian tafamidisu

2 NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Pfizer Europe MA EEIG (jako logo Pfizer)

3 TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4 NUMER SERII

Lot

5 INNE

Aby wyjąć kapsułkę, należy wypchnąć ją od tej strony

Zgiąć i ponownie zamknąć po wyjęciu kapsułki

Nacisnąć tutaj

Dzień 1 do Dnia 30

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Vyndaqel 20 mg kapsułki miękkie Megluminian tafamidisu

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Vyndaqel i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Vyndaqel
3. Jak przyjmować lek Vyndaqel
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Vyndaqel
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Vyndaqel i w jakim celu się go stosuje

Lek Vyndaqel zawiera substancję czynną tafamidis.

Lek Vyndaqel jest stosowany w leczeniu choroby zwanej transtyretynową (TTR) polineuropatią amyloidową, zwanej także rodzinną polineuropatią amyloidową TTR (TTR-FAP). Transtyretynowa polineuropatia amyloidowa jest spowodowana przez białko zwane TTR, którego funkcja jest nieprawidłowa. TTR jest białkiem, które transportuje w organizmie inne substancje, takie jak hormony.

U pacjentów z tą chorobą, TTR ulega rozpadowi, tworząc włókna zwane amyloidem. Amyloid może odkładać się wokół nerwów i w innych miejscach organizmu, upośledzając ich prawidłową funkcję. Ostatecznie amyloid powoduje objawy tej choroby.

Lek Vyndaqel może zapobiegać rozpadowi TTR i tworzeniu depozytów amyloidu. Lek ten jest stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z tą chorobą, u których doszło do zajęcia nerwów (osoby z objawową polineuropatią) w celu opóźnienia dalszych postępów choroby.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Vyndaqel

Kiedy nie przyjmować leku Vyndaqel

Jeśli pacjent ma uczulenie na megluminian tafamidisu lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Vyndaqel należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

- Kobiety w wieku rozrodczym podczas przyjmowania leku Vyndaqel oraz przez miesiąc po zakończeniu leczenia lekiem Vyndaqel powinny stosować antykoncepcję. Nie ma danych dotyczących stosowania leku Vyndaqel u kobiet w ciąży.

Dzieci i młodzież

U dzieci i młodzieży nie występują objawy transtyretynowej polineuropatii amyloidowej, dlatego leku Vyndaqel nie stosuje się u dzieci i młodzieży.

Lek Vyndaqel a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie, jeśli pacjent stosuje którykolwiek z poniższych leków:

- niesteroidowe leki przeciwzapalne
- leki moczopędne (np. furosemid, bumetanid)
- leki przeciwnowotworowe (np. metotreksat, imatynib)
- statyny (np. rosuwastatyna)
- leki przeciwwirusowe (np. oseltamiwir, tenofowir, gancyklowir, adefowir, cydofowir, lamiwudyna, zydowudyna, zalcytabina).

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

- Nie należy przyjmować leku Vyndaqel w okresie ciąży i karmienia piersią.
- Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować antykoncepcję podczas leczenia i przez miesiąc po jego zakończeniu.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwane maszyn

Uważa się, że lek Vyndaqel nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

Lek Vyndaqel zawiera sorbitol

Jeśli lekarz poinformował pacjenta o stwierdzonej nietolerancji niektórych cukrów, przed przyjęciem leku należy skontaktować się z lekarzem.

3. Jak przyjmować lek Vyndaqel

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Zalecana dawka to jedna kapsułka (20 mg megluminianu tafamidisu) leku Vyndaqel, podawana raz na dobę.

W przypadku wystąpienia wymiotów po przyjęciu leku, gdy stwierdzono obecność nienaruszonej kapsułki Vyndaqel w zwróconej treści, należy przyjąć dodatkową dawkę leku w tym samym dniu; jeśli nie stwierdzono obecności kapsułki Vyndaqel, nie jest konieczne przyjmowanie dodatkowej dawki. Następnego dnia należy przyjąć lek o zwykłej porze.

Sposób podania

Lek Vyndaqel przeznaczony jest do stosowania doustnego.
Kapsułkę miękką należy połknąć w całości, nie należy jej kruszyć ani dzielić.
Kapsułkę można przyjmować wraz z posiłkiem lub bez posiłku.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Vyndaqel

Nie należy przyjmować większej dawki leku niż zalecił lekarz. W przypadku przyjęcia większej niż zalecana dawki leku należy skontaktować się z lekarzem.

Pominięcie przyjęcia leku Vyndaqel

W przypadku pominięcia dawki leku kapsułkę należy przyjąć jak najszybciej po przypomnieniu sobie o konieczności przyjęcia leku. Jeśli do przyjęcia następnej dawki pozostało mniej niż 6 godzin, należy pominąć nieprzyjętą dawkę i przyjąć kolejną dawkę o zwykłej porze. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie przyjmowania leku Vyndaqel

Nie należy przerywać przyjmowania leku Vyndaqel bez porozumienia się z lekarzem. Ponieważ lek Vyndaqel stabilizuje białko TTR, przerwanie stosowania spowoduje, że białko nie będzie dłużej stabilizowane, a przebieg choroby może ulec pogorszeniu.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Bardzo często: poniżej wymienione mogą dotyczyć więcej niż 1 na 10 osób:

- Biegunka
- Zakażenie układu moczowego (objawy mogą obejmować ból lub pieczenie przy oddawaniu moczu lub potrzebę częstego oddawania moczu)
- Zakażenie pochwy u kobiet
- Ból żołądka lub brzucha

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Vyndaqel

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na blistrze i na pudełku po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Vyndaqel

- Substancją czynną leku jest tafamidis. Każda kapsułka zawiera 20 mg megluminianu tafamidisu, w ilości równoważnej 12,2 mg tafamidisu.
- Pozostałe składniki to: żelatyna (E441), gliceryna (E422), sorbitol (E420), mannitol (E421), sorbitan, żelaza tlenek żółty (E172), tytanu dwutlenek (E171), woda oczyszczona, makrogol 400 (E1521), monooleinian sorbitanu (E494), polisorbat 80 (E433), alkohol etylowy, alkohol izopropylowy, poliwinylowy octan ftalanu, glikol propylenowy (E1520), karmina (E120), błękit brylantowy FCF (E133) oraz wodorotlenek amonowy (E527).

Jak wygląda lek Vyndaqel i co zawiera opakowanie

Kapsułki miękkie Vyndaqel są koloru żółtego, nieprzezroczyste, podłużne (około 21 mm), z czerwonym nadrukiem "VYN 20". Są dostępne w blistrach zawierających 15 kapsułek miękkich. W każdym etui znajdują się 2 blistry. Dostępne są opakowania wielkości 30 lub 90 kapsułek miękkich. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

lub

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

Česká Republika

Pfizer PFE, spol. 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: +372 666 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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

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

Latvija

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

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Data ostatniej aktualizacji ulotki: {MM/YYYY}

Ten lek został dopuszczony do obrotu w wyjątkowych okolicznościach. Oznacza to, że ze względu na rzadkie występowanie choroby nie było możliwe uzyskanie pełnej informacji dotyczącej tego leku.

Europejska Agencja Leków dokona co roku przeglądu wszystkich nowych informacji o leku i w razie konieczności treść tej ulotki zostanie zaktualizowana.

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>. Znajdują się tam również linki do stron internetowych o rzadkich chorobach i sposobach leczenia.

Jeżeli pacjent ma trudności z przeczytaniem tej ulotki lub jeśli chciałby otrzymać ją w innym formacie, należy skontaktować się z miejscowym przedstawicielem podmiotu odpowiedzialnego, pod numerem telefonu podanym w tej ulotce.