

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.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda kapsułka miękka zawiera nie więcej niż 44 mg sorbitolu (E 420).

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 pod nadzorem lekarza posiadającego doświadczenie w leczeniu pacjentów z transtyretynową polineuropatią amyloidową (ang. *transthyretin amyloid polyneuropathy*, ATTR-PN).

Dawkowanie

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

Tafamidis i megluminian tafamidisu nie są wymienne w przeliczeniu na mg.

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

Nie ma konieczności dostosowania dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat) (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby i nerek

Nie ma konieczności dostosowania dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami wątroby. Dostępne są ograniczone dane dotyczące pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny mniejszy lub równy 30 ml/min). Nie badano stosowania megluminianu tafamidisu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami 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 leczniczy Vyndaqel 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 skuteczne metody antykoncepcji i kontynuować ich stosowanie przez 1 miesiąc po zakończeniu leczenia megluminianem tafamidisu (patrz punkt 4.6).

Megluminian tafamidisu należy dodać do standardowego leczenia pacjentów z ATTR-PN. 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.

Ten produkt leczniczy zawiera nie więcej niż 44 mg sorbitolu w każdej kapsułce. Sorbitol jest źródłem fruktozy.

Należy wziąć pod uwagę addytywne działanie jednocześnie podawanych produktów zawierających sorbitol (lub fruktozę) i spożycie sorbitolu (lub fruktozy) w produktach żywnościowych.

Zawartość sorbitolu w produktach leczniczych podawanych doustnie może wpływać na biodostępność innych stosowanych jednocześnie produktów leczniczych do podawania doustnego.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

W badaniu klinicznym u zdrowych ochotników megluminian tafamidisu w dawce 20 mg nie indukował i nie hamował enzymu CYP3A4 cytochromu P450.

W warunkach *in vitro* tafamidis 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). W badaniu klinicznym z udziałem zdrowych ochotników, którym podawano tafamidis w dawkach wielokrotnych wynoszących 61 mg na dobę, ekspozycja na rosuwastatynę, substrat BCRP, zwiększyła się około 2-krotnie.

Podobnie hamująco tafamidis 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). Na podstawie danych z badań *in vitro* stwierdzono, że maksymalne przewidywane zmiany wartości AUC substratów OAT1 i OAT3 są mniejsze niż 1,25 dla megluminianu tafamidisu w dawce 20 mg, dlatego nie oczekuje się, aby hamowanie transporterów OAT1 lub OAT3 przez tafamidis powodowało klinicznie znaczące interakcje.

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

Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych

Tafamidis może zmniejszać stężenie tyroksyny całkowitej w surowicy, nie zmieniając jednocześnie wartości stężenia wolnej tyroksyny (T4) ani hormonu tyreotropowego (TSH). Zaobserwowana zmiana w wartościach stężenia tyroksyny całkowitej może być wynikiem zmniejszonego wiązania tyroksyny z transtyretyną (TTR) lub jej wypierania z TTR z powodu wysokiego powinowactwa wiązania tafamidisu do receptora tyroksyny TTR. Nie zaobserwowano objawów klinicznych korespondujących z zaburzeniami czynności tarczycy.

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 ani u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących antykoncepcji.

Karmienie piersią

Dostępne dane 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 zaobserwowano 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 ATTR-PN 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 ($\geq 1/1000$ 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
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 Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Doświadczenie kliniczne dotyczące przedawkowania jest niewielkie. Podczas badań klinicznych dwóch pacjentów, u których rozpoznano kardiomiopatię amyloidową zależną od transtyretyny (ATTR-CM), przypadkowo połąkło pojedynczą dawkę 160 mg megluminianu tafamidisu i nie zaobserwowano u nich żadnych powiązanych działań niepożądanych. Największa dawka megluminianu tafamidisu podawana zdrowym ochotnikom w badaniu klinicznym wynosiła 480 mg w pojedynczej dawce. Przy tej dawce zgłoszono jedno działanie niepożądane związane z leczeniem - jęczmień o przebiegu łagodnym.

Leczenie

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

Tafamidis jest selektywnym stabilizatorem TTR. Tafamidis wiąże się z TTR w miejscach wiązania tyroksyny, stabilizując jej tetramer i spowalniając dysocjację do monomerów, będącą etapem limitującym szybkość procesu amyloidogenezy.

Działanie farmakodynamiczne

Amyloidozą transtyretynową jest silnie wyniszczającym stanem, do którego dochodzi w wyniku odkładania się różnych nierozpuszczalnych białek fibrylarnych (amyloidów) w tkankach w takich ilościach, że złogi te zaburzają prawidłowe funkcjonowanie zajętych struktur. Dysocjacja tetrameru transtyretyny do monomerów jest samoograniczającym się etapem w patogenezie amyloidozy transtyretynowej. 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 ujemnie kooperatywny z dwoma miejscami wiążącymi tyroksynę na natywnej, tetramerycznej formie transtyretyny, zapobiegając jej dysocjacji do monomerów. Hamowanie dysocjacji tetrameru TTR daje podstawę do zastosowania tafamidisu w celu spowolnienia progresji choroby u pacjentów z ATTR-PN stopnia 1.

Markerem farmakodynamicznym był test stabilizacji TTR, podczas którego oceniano stabilność struktury tetrameru TTR.

Tafamidis stabilizował zarówno tetramer TTR typu dzikiego, jak i tetramer 14 wariantów mutacyjnych TTR badanych klinicznie po podawaniu tafamidisu raz na dobę. Tafamidis stabilizował również tetramer 25 wariantów mutacyjnych TTR badanych w warunkach *ex vivo*. W ten sposób wykazano stabilizację TTR w łącznie 40 amyloidogennych genotypach TTR.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Podstawowe badanie megluminianu tafamidisu z udziałem pacjentów z ATTR-PN stopnia 1 było 18-miesięcznym, wielośrodkowym, randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniem z podwójnie ślepą próbą. W badaniu tym oceniano bezpieczeństwo i skuteczność megluminianu tafamidisu w dawce 20 mg stosowanej raz na dobę u 128 pacjentów z ATTR-PN ze stwierdzoną mutacją Val30Met i głównie w 1. stadium choroby. 126 ze 128 pacjentów rutynowo nie wymagało 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 kontynuacyjnego, 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. <i>NIS-LL Responder</i>) osoby, które przerwały leczenie przed 18 miesiącem z powodu przeszczepu wątroby, zaliczono do kategorii nieodpowiadających na leczenie (ang. <i>non-responders</i>). 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</i> (<i>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</i> (<i>SE</i>)	3,2 (0,63)	1,5 (0,62)	0,066	-53%
Zmiana dot. małych włókien w stosunku do wyjściowej <i>LSMean</i> (<i>SE</i>)	1,6 (0,32)	0,3 (0,31)	0,005	-81%
Zmiana mBMI w stosunku do wyjściowej <i>LSMean</i> (<i>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. <i>Body Mass Index</i>). 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 kontynuacyjnym, 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.

Działanie tafamidisu było oceniane u pacjentów z ATTR-PN bez stwierdzonej mutacji Val30Met w otwartym badaniu uzupełniającym z udziałem 21 pacjentów oraz w badaniu obserwacyjnym po wprowadzeniu produktu do obrotu, w którym wzięło udział 39 pacjentów. Na podstawie wyników tych badań oraz biorąc pod uwagę mechanizm działania tafamidisu oraz jego wpływ na stabilizację TTR, oczekuje się, że megluminian tafamidisu będzie przynosić korzyść pacjentom z ATTR-PN 1. stopnia, spowodowaną mutacjami innymi niż Val30Met.

Wpływ tafamidisu został oceniony w randomizowanym 3-ramiennym, kontrolowanym placebo badaniu z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, z udziałem 441 pacjentów z kardiomiopatią dziedziczną lub kardiomiopatią typu dzikiego związaną z amyloidozą transtyretynową (ATTR-CM). Analiza pierwotna grupy zbiorczej otrzymującej megluminian tafamidisu (w dawkach 20 mg oraz 80 mg) w porównaniu z grupą otrzymującą placebo wykazała znaczący spadek ($p = 0,0006$) liczby zgonów z dowolnej przyczyny i częstości hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych.

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 tafamidisu we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży we wskazaniu amyloidozą transtyretynową (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 farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po doustnym podaniu na czczo kapsułki miękkiej raz na dobę maksymalne stężenie (C_{max}) jest osiągane w ciągu mediany czasu (t_{max}) 4 godziny. Jednoczesne spożywanie wysokotłuszczowego, wysokokalorycznego posiłku zmieniało szybkość wchłaniania, ale nie wpływało na stopień wchłaniania. Wyniki tych badań uzasadniają możliwość podawania tafamidisu z posiłkiem lub bez posiłku.

Dystrybucja

Tafamidis w wysokim stopniu (> 99%) wiąże się z białkami osocza. Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosi 16 litrów.

Stopień wiązania tafamidisu z białkami osocza oceniono przy użyciu osocza zwierzęcego i ludzkiego. Powinowactwo tafamidisu do TTR jest większe niż do albuminy, dlatego w osoczu tafamidis prawdopodobnie wiąże się preferencyjnie z TTR pomimo znacznie wyższego stężenia albuminy ($600 \mu\text{M}$) niż stężenia TTR ($3,6 \mu\text{M}$).

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. Na podstawie wyników populacyjnych analiz farmakokinetycznych wykazano, że pozorny klirens megluminianu tafamidisu po podaniu doustnym wynosi 0,228 l/godz., a średni okres półtrwania w badanej populacji wynosi około 49 godzin.

Liniowość dawki i czasu

Ekspozycja na megluminian tafamidisu stosowanego raz na dobę zwiększała się wraz ze zwiększaniem dawkowania do pojedynczej dawki wynoszącej 480 mg i dawek wielokrotnych wynoszących do 80 mg/dobę. Ogólnie, zwiększanie ekspozycji było proporcjonalne lub prawie proporcjonalne do dawki, a klirens tafamidisu był niezmienny w czasie.

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

Wyniki przy podawaniu megluminianu tafamidisu w postaci roztworu doustnego w dawce od 15 mg do 60 mg raz na dobę przez 14 dni wykazały, że stan stacjonarny był osiągnięty do 14. dnia.

Specjalne populacje

Zaburzenia czynności wątroby

Dane farmakokinetyczne wskazywały zmniejszoną ekspozycję ogólnoustrojową (o około 40%) oraz zwiększony całkowity klirens (0,52 l/godz. w porównaniu do 0,31 l/godz.) megluminianu tafamidisu u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (wskaźnik Child-Pugh wynoszący 7-9) w porównaniu z osobami zdrowymi wskutek zwiększonej niezwiązanej frakcji tafamidisu. Ponieważ u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności 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 ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono konkretnej oceny tafamidisu w badaniu klinicznym poświęconym pacjentom z zaburzeniami czynności nerek. Wpływ klirensu kreatyniny na farmakokinetykę tafamidisu oceniano w populacyjnej analizie farmakokinetycznej u pacjentów z klirensiem kreatyniny większym niż 18 ml/min. Szacunkowe wartości farmakokinetyczne wykazały brak różnicy w pozornym klirensie tafamidisu po podaniu doustnym u pacjentów z klirensiem kreatyniny mniejszym niż 80 ml/min. w porównaniu z odnośną wartością u pacjentów z klirensiem kreatyniny większym lub równym 80 ml/min. Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Osoby w podeszłym wieku

Na podstawie wyników populacyjnych analiz farmakokinetycznych szacuje się, że u osób w wieku ≥ 65 lat pozorny klirens po podaniu doustnym w stanie stacjonarnym jest przeciętnie o 15% mniejszy w porównaniu do klirensu u osób przed 65. rokiem życia. Jednakże, różnica w klirensie powoduje

zwiększenie o < 20% średnich wartości C_{max} i AUC w porównaniu do tych wartości w grupie młodszych osób i nie jest znacząca klinicznie.

Zależności farmakokinetyczne/farmakodynamiczne

Dane z badań *in vitro* wykazały, że tafamidis nie hamuje znacząco izoenzymów CYP1A2, CYP3A4, CYP3A5, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 oraz CYP2D6 (enzymów cytochromu P450). Nie oczekuje się, aby tafamidis powodował klinicznie istotne interakcje międzylekowe z powodu indukcji CYP1A2, CYP2B6 czy CYP3A4.

Wyniki badań *in vitro* sugerują, że mało prawdopodobne jest, aby przy klinicznie istotnych stężeniach tafamidis powodował interakcje międzylekowe z substratami UDP-glukuronylotransferazy (UGT) ogólnoustrojowo. Tafamidis może hamować aktywność jelitową UGT1A1.

Tafamidis wykazywał niski potencjał do hamowania białka oporności wielolekowej MDR1 (znanego również jako glikoproteina P; P-gp) ogólnoustrojowo i w przewodzie pokarmowym, transportera kationów organicznych OCT2, transporterów wielolekowych i ekstruzji toksyn MATE1 i MATE2K oraz polipeptydów transportujących aniony organiczne OATP1B1 i OATP1B3 w klinicznie istotnych stężeniach.

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 i rakotwórczości po podaniu wielokrotnym, wątroba okazała się docelowym organem dla działań toksycznych u poszczególnych gatunków badanych zwierząt. Oddziaływanie na wątrobę występowało przy ekspozycjach około $\geq 2,5$ razy większych niż wartość AUC w stanie stacjonarnym u ludzi po podaniu dawki klinicznej megluminianu tafamidisu wynoszącej 20 mg.

W badaniach toksycznego wpływu na rozwój u królików zaobserwowano niewielki wzrost deformacji i zmienności w obrębie szkieletu, poronienia u kilku samic, zmniejszenie odsetka przeżycia zarodka i płodu oraz zmniejszenie masy ciała płodu przy ekspozycjach około $\geq 7,2$ razy większych niż wartość AUC w stanie stacjonarnym u ludzi po podaniu dawki klinicznej megluminianu tafamidisu wynoszącej 20 mg.

W badaniach rozwoju przed- i postnatalnego u szczurów otrzymujących tafamidis zaobserwowano spadek przeżycia i zmniejszenie masy ciała młodych po podawaniu samicom w okresie ciąży i laktacji tafamidisu w dawkach 15 i 30 mg/kg mc./dobę. Zmniejszenie masy ciała młodych samców wiązało się z opóźnionym dojrzewaniem płciowym (separacja napletka) przy dawce 15 mg/kg mc./dobę. Po podawaniu dawki 15 mg/kg mc./dobę obserwowano również zaburzenia 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 mc./dobę (dawka równoważna u ludzi = 0,8 mg/kg mc./dobę); dawka ta jest blisko 4,6 razy większa niż dawka kliniczna megluminianu tafamidisu wynosząca 20 mg.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Otoczka kapsułki

Żelatyna (E 441)

Gliceryna (E 422)

Żelaza tlenek żółty (E 172)

Sorbitan

Sorbitol (E 420)
Mannitol (E 421)
Tytanu dwutlenek (E 171)
Woda oczyszczona

Zawartość kapsułki

Makrogol 400 (E 1521)
Monooleinian sorbitanu (E 494)
Polisorbat 80 (E 433)

Barwnik nadruku (purpurowy Opacode)

Alkohol etylowy
Alkohol izopropylowy
Woda oczyszczona
Makrogol 400 (E 1521)
Poliwinyłowy octan ftalanu
Glikol propylenowy (E 1520)
Karmina (E 120)
Błękit brylantowy FCF (E 133)
Wodorotlenek amonowy (E 527) 28%

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

PVC/PA/alu//PVC-alu blistry perforowane podzielne na pojedyncze dawki.

Wielkości opakowań: opakowanie 30 x 1 kapsułek miękkich lub opakowanie zbiorcze zawierające 90 (3 opakowania po 30 x 1) 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**

31.08.2023

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

▼ 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 61 mg kapsułki miękkie

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka miękka zawiera 61 mg zmikronizowanego tafamidisu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda kapsułka miękka zawiera nie więcej niż 44 mg sorbitolu (E 420).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka miękka.

Kapsułki barwy czerwono-brązowej, nieprzezroczyste, podłużne (około 21 mm) z białym nadrukiem „VYN 61”.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Vyndaqel jest wskazany w leczeniu dziedzicznej lub typu dzikiego amyloidozy transtyretynowej u dorosłych pacjentów z kardiomiopatią (ATTR-CM).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być rozpoczynane pod nadzorem lekarza posiadającego wiedzę i doświadczenie w leczeniu pacjentów z amyloidozą lub kardiomiopatią.

W przypadku podejrzenia u pacjentów ze szczególnym wywiadem lub objawami niewydolności serca albo kardiomiopatii przed rozpoczęciem leczenia tafamidsem lekarz posiadający wiedzę i doświadczenie w leczeniu amyloidozy lub kardiomiopatii musi rozpoznać czynnik etiologiczny, aby potwierdzić ATTR-CM i wykluczyć amyloidozę AL. Prawidłową ocenę umożliwią mu odpowiednie badania, na przykład: scyntygrafia kości, badania krwi/moczu i/lub badanie histopatologiczne materiału pobranego od pacjenta metodą biopsji, oraz genotypowanie transtyretyny (TTR) w celu scharakteryzowania jako dziedziczna lub typ dziki.

Dawkowanie

Zalecana dawka to jedna kapsułka produktu Vyndaqel 61 mg (tafamidisu) podawana doustnie raz na dobę (patrz punkt 5.1).

Produkt Vyndaqel 61 mg (tafamidis) odpowiada 80 mg megluminianu tafamidisu. Tafamidis i megluminian tafamidisu nie są wymienne w przeliczeniu na mg (patrz punkt 5.2).

Leczenie produktem Vyndaqel należy rozpoczynać jak najwcześniej w przebiegu choroby, gdy korzyści kliniczne podczas progresji choroby mogą być bardziej widoczne. Jeżeli natomiast uszkodzenie serca spowodowane odkładaniem się amyloidu jest bardziej zaawansowane, na przykład kwalifikuje się do klasy III według skali NYHA (ang. *New York Heart Association*), decyzję o rozpoczęciu lub kontynuowaniu leczenia powinien podjąć lekarz, posiadający wiedzę i doświadczenie w leczeniu amyloidozy lub kardiomiopatii, według własnego uznania (patrz punkt 5.1). Dane kliniczne dotyczące pacjentów z niewydolnością serca zakwalifikowaną do klasy IV według skali NYHA są ograniczone.

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

Nie ma konieczności dostosowywania dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat) (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby i nerek

Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek ani łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Dostępne są ograniczone dane dotyczące pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny mniejszy lub równy 30 ml/min). Nie badano stosowania tafamidisu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności 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 leczniczy Vyndaqel 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 tafamidisu powinny stosować skuteczne metody antykoncepcji i kontynuować ich stosowanie przez 1 miesiąc po zakończeniu leczenia tafamidisem (patrz punkt 4.6).

Tafamidis należy dodać do standardowego leczenia pacjentów z amyloidozą transtyretynową. Lekarze powinni monitorować pacjentów i stale prowadzić ocenę, czy potrzebne jest zastosowanie innej terapii, w tym przeszczepienia narządu, w ramach standardowego leczenia. Z powodu braku

dostępnych danych dotyczących stosowania tafamidisu u pacjentów po przeszczepieniu narządu, stosowanie tafamidisu należy przerwać w tej grupie pacjentów.

Mogą wystąpić podwyższone wartości prób wątrobowych oraz zmniejszenie poziomu tyroksyny (patrz punkt 4.5 i 4.8).

Ten produkt leczniczy zawiera nie więcej niż 44 mg sorbitolu w każdej kapsułce. Sorbitol jest źródłem fruktozy.

Należy wziąć pod uwagę addytywne działanie jednocześnie podawanych produktów zawierających sorbitol (lub fruktozę) i spożycie sorbitolu (lub fruktozy) w produktach żywnościowych.

Zawartość sorbitolu w produktach leczniczych podawanych doustnie może wpływać na biodostępność innych stosowanych jednocześnie produktów leczniczych do podawania doustnego.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

W badaniu klinicznym u zdrowych ochotników megluminian tafamidisu 20 mg nie indukował i nie hamował enzymu CYP3A4 cytochromu P450.

W warunkach *in vitro* tafamidis w dawce 61 mg/dobę 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). W badaniu klinicznym z udziałem zdrowych ochotników, którym podawano tafamidis w dawkach wielokrotnych wynoszących 61 mg na dobę, ekspozycja na rosuwastatynę, substrat BCRP, zwiększyła się około 2-krotnie.

Podobnie hamująco tafamidis 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). Na podstawie danych z badań *in vitro* stwierdzono, że maksymalne przewidywane zmiany wartości AUC substratów OAT1 i OAT3 są mniejsze niż 1,25 dla tafamidisu w dawce 61 mg, dlatego nie oczekuje się, aby hamowanie transporterów OAT1 lub OAT3 przez tafamidis powodowało znaczące klinicznie interakcje.

Nie przeprowadzono badań interakcji międzylekowych oceniających wpływ innych produktów leczniczych na tafamidis.

Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych

Tafamidis może zmniejszać stężenie tyroksyny całkowitej w surowicy, nie zmieniając jednocześnie wartości stężenia wolnej tyroksyny (T4) ani hormonu tyreotropowego (TSH). Zaobserwowana zmiana w wartościach stężenia tyroksyny całkowitej może być wynikiem zmniejszonego wiązania tyroksyny lub jej wypierania z TTR z powodu wysokiego powinowactwa wiązania tafamidisu do receptora tyroksyny TTR. Nie zaobserwowano skorelowanych wyników klinicznych dotyczących zaburzeń czynności tarczycy.

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 tafamidisem oraz przez miesiąc od zakończenia leczenia.

Ciąża

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

Karmienie piersią

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

Płodność

W badaniach nieklinicznych nie zaobserwowano 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 tafamidis nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Dane dotyczące bezpieczeństwa odzwierciedlają ekspozycję 176 pacjentów z ATTR-CM na megluminian tafamidisu w dawce 80 mg (4 x 20 mg) podawanej codziennie w 30-miesięcznym badaniu klinicznym z grupą kontrolną otrzymującą placebo, z udziałem pacjentów ze zdiagnozowaną ATTR-CM (patrz punkt 5.1).

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych u pacjentów leczonych megluminianem tafamidisu w dawce 80 mg była ogólnie podobna i porównywalna z częstością występowania w grupie otrzymującej placebo.

Następujące działania niepożądane zostały zgłoszone częściej u pacjentów leczonych megluminianem tafamidisu w dawce 80 mg w porównaniu do placebo: wzdęcia [8 pacjentów (4,5%) w porównaniu do 3 pacjentów (1,7%)] oraz podwyższone wartości prób wątrobowych [6 pacjentów (3,4%) w porównaniu do 2 pacjentów (1,1%)]. Nie stwierdzono związku przyczynowo - skutkowego.

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania tafamidisu w dawce 61 mg pochodzą z długoterminowego, otwartego badania kontynuacyjnego.

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 wymienione w poniższej tabeli pochodzą ze zbiorczej bazy danych klinicznych uzyskanych od osób z ATTR-CM uczestniczących w badaniach klinicznych.

Klasyfikacja układów i narządów	Często
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka Świąd

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 Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Doświadczenie kliniczne dotyczące przedawkowania jest niewielkie. Podczas badań klinicznych dwóch pacjentów, u których rozpoznano ATTR-CM przypadkowo połąkło pojedynczą dawkę 160 mg megluminianu tafamidisu i nie zaobserwowano u nich żadnych powiązanych działań niepożądanych. Największa dawka megluminianu tafamidisu podawana zdrowym ochotnikom w badaniu klinicznym wynosiła 480 mg w pojedynczej dawce. Przy tej dawce zgłoszono jedno działanie niepożądane związane z leczeniem - jęczmień o przebiegu łagodnym.

Leczenie

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

Tafamidis jest selektywnym stabilizatorem TTR. Tafamidis wiąże się z TTR w miejscach wiązania tyroksyny, stabilizując jej tetramer i spowalniając dysocjację do monomerów, będącą etapem limitującym szybkość procesu amyloidogenezy.

Działanie farmakodynamiczne

Amyloidoza transtyretynowa jest silnie wyniszczającym stanem, do którego dochodzi w wyniku odkładania się różnych nierozpuszczalnych białek fibrylarnych (amyloidów) w tkankach w takich ilościach, że złogi te zaburzają prawidłowe funkcjonowanie zajętych struktur. Dysocjacja tetrameru transtyretyny do monomerów jest samoograniczającym się etapem w patogenezie amyloidozy transtyretynowej. Pofałdowane monomery podlegają częściowej denaturacji, dając alternatywnie pofałdowane, monomerowe, amyloidogenowe związki pośrednie. Związki te następnie ulegają nieprawidłowej integracji w rozpuszczalne oligomery, protofilamenty, filamenty i włókienka amyloidowe. Tafamidis wiąże się w sposób ujemnie kooperatywny z dwoma miejscami wiążącymi tyroksynę na natywnej, tetramerycznej formie transtyretyny, zapobiegając jej dysocjacji do monomerów. Hamowanie dysocjacji tetrameru TTR daje podstawę do zastosowania tafamidisu u pacjentów z ATTR-CM.

Markerem farmakodynamicznym był test stabilizacji TTR, podczas którego oceniono stabilność struktury tetrameru TTR.

Tafamidis stabilizował zarówno tetramer TTR typu dzikiego, jak i tetramer 14 wariantów mutacyjnych TTR badanych klinicznie po podawaniu tafamidisu raz na dobę. Tafamidis stabilizował również tetramer 25 wariantów mutacyjnych TTR badanych w warunkach *ex vivo*. W ten sposób wykazano stabilizację TTR w łącznie 40 amyloidogennych genotypach TTR.

W wieloośrodkowym, międzynarodowym badaniu klinicznym prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z randomizacją i grupą kontrolną otrzymującą placebo (patrz punkt „Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania”) stabilizację TTR zaobserwowano w 1. miesiącu i utrzymywała się ona do 30. miesiąca.

Biomarkery stosowane w diagnostyce niewydolności serca (NT-proBNP i troponina I) wskazywały na korzyści z leczenia produktem Vyndaqel w porównaniu z placebo.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność wykazano w międzynarodowym, wieloośrodkowym badaniu klinicznym z randomizacją i grupą kontrolną otrzymującą placebo, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby w 3 równoległych grupach z udziałem 441 pacjentów z kardiomiopatią związaną z amyloidozą TTR dziedziczną lub typu dzikiego (ATTR-CM).

Pacjentów zrandomizowano do grupy otrzymującej megluminian tafamidisu w dawce 20 mg raz na dobę (n = 88), grupy otrzymującej megluminian tafamidisu w dawce 80 mg raz na dobę (podawany w postaci czterech kapsułek w dawce 20 mg) (n = 176) oraz grupy otrzymującej placebo raz na dobę (n = 177) oprócz standardowego leczenia (np. z zastosowaniem diuretyków) przez 30 miesięcy. Przypisywanie pacjentów do danej grupy leczenia stratyfikowano ze względu na obecność lub brak wariantu genotypu TTR, a także ze względu na stopień nasilenia choroby (według klasyfikacji NYHA). W tabeli 1 opisano dane demograficzne pacjentów i parametry wyjściowe.

Tabela 1: Dane demograficzne pacjentów i parametry wyjściowe

Charakterystyka	Tafamidis — dane zbiorcze N = 264	Placebo N = 177
Wiek — lata		
Średnia (odchylenie standardowe)	74,5 (7,2)	74,1 (6,7)
Mediana (wartość min., maks.)	75 (46, 88)	74 (51, 89)
Płeć — liczba (%)		
Mężczyźni	241 (91,3)	157 (88,7)
Kobiety	23 (8,7)	20 (11,3)
Genotyp TTR — liczba (%)		
ATTRm	63 (23,9)	43 (24,3)
ATTRwt	201 (76,1)	134 (75,7)
Klasa wg NYHA — liczba (%)		
Klasa I wg NYHA	24 (9,1)	13 (7,3)
Klasa II wg NYHA	162 (61,4)	101 (57,1)
Klasa III wg NYHA	78 (29,5)	63 (35,6)

skrót: ATTRm = amyloid powstały z wariantu mutacyjnego transtyretyny, ATTRwt = amyloid powstały z transtyretyny typu dzikiego, NYHA = New York Heart Association

W pierwotnej analizie danych zastosowano hierarchiczne złożenie wykorzystujące metodę Finkelsteina-Schoenfelda (F-S) w odniesieniu do zgonu z dowolnej przyczyny i częstości hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych, która jest definiowana jako liczba hospitalizacji pacjenta (tj. przyjęć do szpitala) z przyczyn sercowo-naczyniowych. W metodzie tej porównano parami wszystkich pacjentów ze sobą w obrębie każdej warstwy, co przebiegało w sposób hierarchiczny, biorąc pod uwagę zgon z dowolnej przyczyny jako pierwsze kryterium, a następnie

częstość hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych jako drugie kryterium, jeżeli pacjentów nie można było różnicować na podstawie danych o śmiertelności.

W analizie tej wykazano znaczący spadek ($p = 0,0006$) liczby zgonów z dowolnej przyczyny i częstości hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych w zbiorczej grupie otrzymującej tafamidis w dawkach 20 mg i 80 mg w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (tabela 2).

Tabela 2: Pierwotna analiza danych z wykorzystaniem metody Finkelsteina-Schoenfelda (F-S) w odniesieniu do zgonu z dowolnej przyczyny i częstości hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych

Pierwotna analiza danych	Tafamidis — dane zbiorcze N = 264	Placebo N = 177
Liczba (%) żyjących pacjentów* w 30. miesiącu	186 (70,5)	101 (57,1)
Średnia liczba hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych w okresie 30 miesięcy (na pacjenta na rok) wśród żyjących pacjentów w 30. miesiącu†	0,297	0,455
wartość p w metodzie F-S	0,0006	

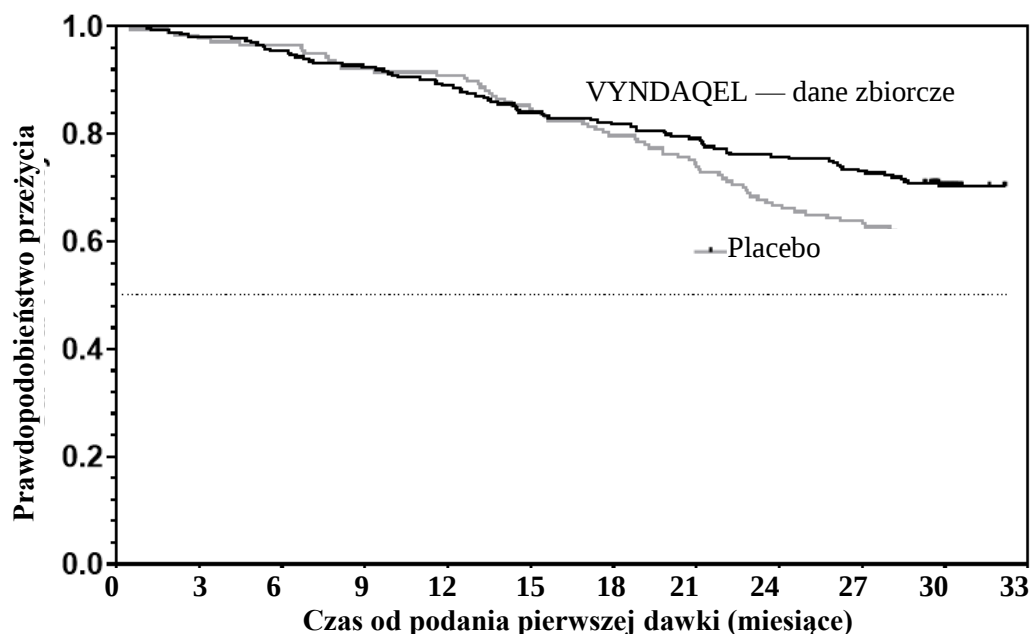
* Przeszczep serca i implantacja urządzenia do mechanicznego wspomaganie czynności serca są uważane za wskaźniki zbliżającego się etapu schyłkowego, zatem pacjentów tych traktuje się w analizie jako równoważnych zgonowi i nie uwzględnia się w „Liczbie żyjących pacjentów w 30. miesiącu”, nawet jeśli mają status „żyjący” na podstawie 30-miesięcznej oceny kontrolnej *vital status* pacjenta.

† średnia opisowa wśród osób, które przeżyły 30 miesięcy

Analiza poszczególnych komponentów pierwotnej analizy danych (zgon z dowolnej przyczyny i hospitalizacja z przyczyn sercowo-naczyniowych) również wykazała znaczny spadek w grupie leczonej tafamidisem w porównaniu z grupą otrzymującą placebo.

Współczynnik hazardu w modelu proporcjonalnego hazardu Coxa w odniesieniu do zgonu z dowolnej przyczyny w połączonych grupach leczonych tafamidisem wyniósł 0,698 (95% CI 0,508; 0,958), co wskazuje na zmniejszenie ryzyka zgonu o 30,2% w tej grupie pacjentów w porównaniu z grupą otrzymującą placebo ($p = 0,0259$). Krzywe Kaplana-Meiera zależności czasu do nastąpienia zgonu z dowolnej przyczyny przedstawiono na rycinie 1.

Rycina 1: Zgon z dowolnej przyczyny*



Pacjenci objęci ryzykiem
(Zdarzenia skumulowane)

	264	259	252	244	235	222	216	209	200	193	99	0
VYNDAQEL — dane zbiorcze	0	5	12	20	29	42	48	55	64	71	78	78
Placebo	177	173	171	163	161	150	141	131	118	113	51	0
	0	4	6	14	16	27	36	46	59	64	75	76

*Przeszczepy serca i implantacja urządzenia do mechanicznego wspomaganie czynności serca są traktowane jako zgon. Współczynnik hazardu w modelu proporcjonalnego hazardu Coxa z uwzględnieniem takich czynników, jak leczenie, genotyp TTR (wariant mutacyjny i typu dzikiego), klasyfikacja wyjściowa wg skali *New York Heart Association* (NYHA) (połączone klasy I i II wg skali NYHA oraz klasa III wg skali NYHA)

W grupie pacjentów leczonych tafamidisem stwierdzono znacznie mniej hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych niż w grupie pacjentów otrzymujących placebo, a ryzyko zostało zmniejszone o 32,4% (tabela 3).

Tabela 3: Częstość hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych

	Tafamidis — dane zbiorcze N = 264	Placebo N = 177
Całkowita (%) liczba pacjentów hospitalizowanych z przyczyn sercowo-naczyniowych	138 (52,3)	107 (60,5)
Hospitalizacje z przyczyn sercowo-naczyniowych na rok*	0,4750	0,7025
Różnica między połączonymi grupami otrzymującymi tafamidis a grupą otrzymującą placebo (współczynnik ryzyka względnego)*	0,6761	
Wartość p*	< 0,0001	

Skrót: NYHA = *New York Heart Association*

* Analiza ta opierała się na modelu regresji Poissona z uwzględnieniem takich czynników, jak leczenie, genotyp TTR (wariant mutacyjny i typu dzikiego), klasyfikacja wg skali *New York Heart Association* (NYHA) (połączone klasy I i II wg skali NYHA oraz klasa III wg skali NYHA), leczenie uzależnione od interakcji z genotypem TTR oraz leczenie uzależnione od interakcji określonej warunkami klasyfikacji wyjściowej wg skali NYHA.

Wpływ leczenia tafamidisem na wydolność funkcjonalną i stan zdrowia pacjentów oceniono, odpowiednio, za pomocą 6-minutowego testu marszowego (6MWT) oraz ogólnej oceny na podstawie kwestionariusza kardiomiopatii Kansas City (KCCQ-OS) (składającego się z następujących domen: ogólne informacje dot. objawów, ograniczenia fizyczne, jakość życia i ograniczenia społeczne). Znaczący efekt leczenia na korzyść tafamidisu zaobserwowano po raz pierwszy w 6. miesiącu i utrzymywał się on do 30. miesiąca zarówno dla odległości przebytej w ramach testu 6MWT, jak i wyniku ogólnej oceny na podstawie kwestionariusza KCCQ-OS (tabela 4).

Tabela 4: Wyniki testu 6MWT i ogólnej oceny na podstawie kwestionariusza KCCQ-OS oraz wyniki w zakresie poszczególnych domen

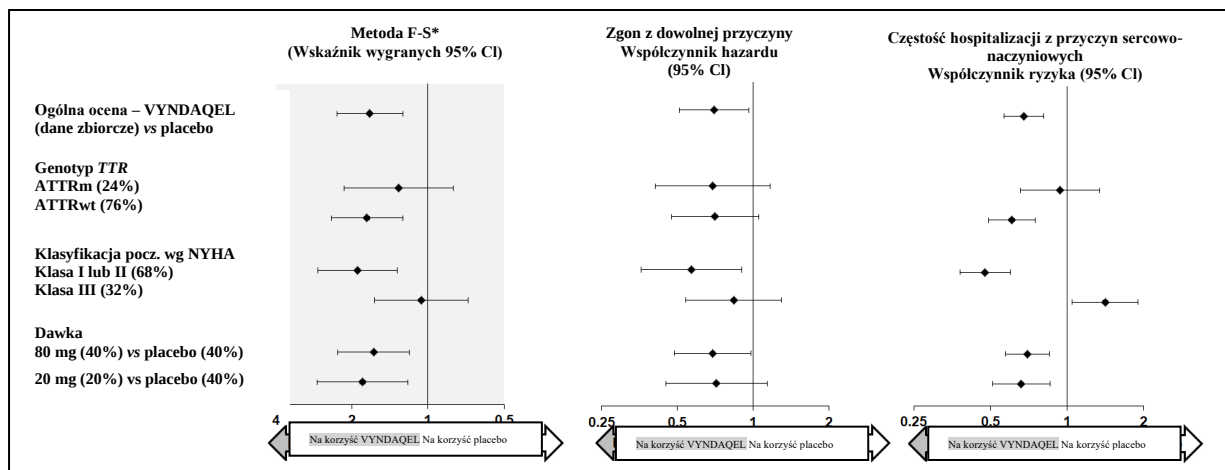
Punkty końcowe	Średnia wartość wyjściowa (SD)		Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej utrzymująca się do 30. miesiąca, średnia LS (SE)		Różnica między grupą leczoną produktem a grupą placebo — średnia LS (95% CI)	wartość <i>p</i>
	Tafamidis — dane zbiorcze N = 264	Placebo N = 177	Tafamidis — dane zbiorcze	Placebo		
6MWT* (metry)	350,55 (121,30)	353,26 (125,98)	-54,87 (5,07)	-130,55 (9,80)	75,68 (57,56; 93,80)	<i>p</i> < 0,000 1
KCCQ-OS*	67,27 (21,36)	65,90 (21,74)	-7,16 (1,42)	-20,81 (1,97)	13,65 (9,48; 17,83)	<i>p</i> < 0,000 1

* Wyższe wartości wskazują na lepszy stan zdrowia.

skrót: 6MWT = 6-minutowy test marszowy; KCCQ-OS = kwestionariusz kardiomiopatii Kansas City — ogólna ocena; LS = metoda najmniejszych kwadratów; CI = przedział ufności

Wyniki analizy wykorzystującej metodę F-S reprezentowane przez wskaźnik wygranych (ang. *win ratio*) dla złożonego punktu końcowego i jego komponentów (zgonu z dowolnej przyczyny i częstości hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych) były konsekwentnie lepsze w grupach leczonych tafamidisem niż w grupie otrzymującej placebo w przypadku obu dawek i we wszystkich podgrupach (ATTRwt, ATTRm oraz klasy I i II wg skali NYHA i klasy III wg skali NYHA), z wyjątkiem częstości hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych pacjentów z niewydolnością serca zaklasyfikowaną do klasy III wg skali NYHA (rycina 2), w przypadku której odsetek był wyższy w grupie leczonej tafamidisem niż w grupie otrzymującej placebo (patrz punkt 4.2). Analizy wyników testu 6MWT oraz kwestionariusza KCCQ-OS również potwierdziły nadrzędność tafamidisu pod względem korzyści z leczenia w stosunku do placebo w obrębie każdej z podgrup.

Rycina 2: Wyniki analizy metodą F-S oraz poszczególnych komponentów w podziale na podgrupy i dawki



skrót: ATTRm = amyloid powstały z wariantu mutacyjnego transtyretyny, ATTRwt = amyloid powstały z transtyretyny typu dzikiego, F-S = analiza Finkelsteina-Schoenfelda, CI = przedział ufności

* Wyniki analizy F-S reprezentowane przez wskaźnik wygranych (ang. *win ratio*) (w oparciu o zgon z dowolnej przyczyny i częstość hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych). Wskaźnik wygranych to liczba par „wygranych” pacjenta z grupy leczonej badanym produktem leczniczym podzielona przez liczbę par „wygranych” pacjenta otrzymującego placebo.

Przeszczepy serca i implantacja urządzenia do mechanicznego wspomagania czynności serca są traktowane jako zgon.

Po zastosowaniu metody F-S indywidualnie dla każdej grupy otrzymującej określoną dawkę, tafamidis powodował obniżenie połączonego wskaźnika umieralności niezależnie od przyczyny i częstości hospitalizacji spowodowanej chorobami układu sercowo-naczyniowego, zarówno dla dawki 80 mg, jak i 20 mg, w porównaniu z placebo (odpowiednio $p=0,0030$ i $p=0,0048$). Wyniki analizy pierwotnej, 6MWT po 30 miesiącach i KCCQ-OS po 30 miesiącach, były statystycznie istotne dla obu dawek megluminianu tafamidisu: 80 mg i 20 mg w porównaniu z placebo, przy czym wyniki dla obu dawek były podobne.

Dane dotyczące skuteczności działania dla tafamidisu 61 mg nie są dostępne, ponieważ ta postać nie została poddana ocenie w randomizowanym badaniu III fazy z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, z grupą kontrolną otrzymującą placebo. Względna biodostępność tafamidisu 61 mg jest podobna do biodostępności megluminianu tafamidisu 80 mg w stanie równowagi farmakokinetycznej (patrz punkt 5.2).

Po podaniu pojedynczej dawki wyższej niż terapeutyczna 400 mg roztworu megluminianu tafamidisu w postaci doustnej zdrowym ochotnikom nie zaobserwowano wydłużenia odstępu QTc.

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań tafamidisu we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży we wskazaniu amyloidoz transtyretynowa (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po doustnym podaniu na czczo kapsułki miękkiej raz na dobę maksymalne stężenie (C_{max}) jest osiągane w ciągu mediany czasu (t_{max}) 4 godziny dla tafamidisu w dawce 61 mg oraz 2 godziny dla megluminianu tafamidisu w dawce 80 mg (4 x 20 mg). Jednoczesne spożywanie wysokotłuszczowego, wysokokalorycznego posiłku zmieniało szybkość wchłaniania, ale nie wpływało na stopień wchłaniania. Wyniki tych badań uzasadniają możliwość podawania tafamidisu z posiłkiem lub niezależnie od posiłku.

Dystrybucja

Tafamidis w wysokim stopniu (> 99%) wiąże się z białkami osocza. Pozorna objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosi 18,5 litra.

Stopień wiązania tafamidisu z białkami osocza oceniano przy użyciu osocza zwierzęcego i ludzkiego. Powinowactwo tafamidisu do TTR jest większe niż do albuminy, dlatego w osoczu tafamidis prawdopodobnie wiąże się preferencyjnie z TTR pomimo znacznie wyższego stężenia albuminy (600 μ M) niż stężenia TTR (3,6 μ M).

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. Na podstawie wyników populacyjnych analiz farmakokinetycznych wykazano, że pozorny klirens tafamidisu po podaniu doustnym wynosi 0,263 l/godz., a średni okres półtrwania w badanej populacji wynosi około 49 godzin.

Liniowość dawki i czasu

Ekspozycja na megluminian tafamidisu stosowanego raz na dobę zwiększała się wraz ze zwiększaniem dawkowania do pojedynczej dawki wynoszącej 480 mg i dawek wielokrotnych wynoszących do 80 mg/dobę. Ogólnie, zwiększenie ekspozycji było proporcjonalne lub prawie proporcjonalne w stosunku do dawki, a klirens tafamidisu był niezmienny w czasie.

Względna dostępność biologiczna tafamidisu w dawce 61 mg jest podobna do względnej dostępności biologicznej megluminianu tafamidisu w dawce 80 mg w stanie stacjonarnym. Tafamidis i megluminian tafamidisu nie są wymienne w przeliczeniu na mg.

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

Wyniki przy podawaniu megluminianu tafamidisu w postaci roztworu doustnego w dawce od 15 mg do 60 mg raz na dobę przez 14 dni wykazały, że stan stacjonarny był osiągnięty do 14 dnia.

Specjalne populacje

Zaburzenia czynności wątroby

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

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono konkretnej oceny tafamidisu w badaniu klinicznym poświęconym pacjentom z zaburzeniami czynności nerek. Wpływ klirensu kreatyniny na farmakokinetykę tafamidisu oceniano w populacyjnej analizie farmakokinetycznej u pacjentów z klirensem kreatyniny większym niż 18 ml/min. Szacunkowe wartości farmakokinetyczne wykazały brak różnicy w pozornym klirensie tafamidisu po podaniu doustnym u pacjentów z klirensem kreatyniny mniejszym niż 80 ml/min. w porównaniu z odnośną wartością u pacjentów z klirensem kreatyniny większym lub równym 80 ml/min. Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Osoby w podeszłym wieku

Na podstawie wyników populacyjnych analiz farmakokinetycznych szacuje się, że u osób w wieku ≥ 65 lat pozorny klirens po podaniu doustnym w stanie stacjonarnym jest przeciętnie o 15% mniejszy w porównaniu do klirensu u osób przed 65. rokiem życia. Jednakże, różnica w klirensie powoduje zwiększenie o $< 20\%$ średnich wartości $C_{\max}$ i AUC w porównaniu do tych wartości w grupie młodszych osób i nie jest znacząca klinicznie.

Zależności farmakokinetyczne/farmakodynamiczne

Dane z badań *in vitro* wykazały, że tafamidis nie hamuje znacząco izoenzymów CYP1A2, CYP3A4, CYP3A5, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 oraz CYP2D6 (enzymów cytochromu P450). Nie oczekuje się, aby tafamidis powodował klinicznie istotne interakcje międzylekowe z powodu indukcji CYP1A2, CYP2B6 czy CYP3A4.

Wyniki badań *in vitro* sugerują, że mało prawdopodobne jest, aby przy klinicznie istotnych stężeniach tafamidis powodował interakcje międzylekowe z substratami UDP-glukuronylotransferazy (UGT) ogólnoustrojowo. Tafamidis może hamować aktywność jelitową UGT1A1.

Tafamidis wykazywał niski potencjał do hamowania białka oporności wielolekowej MDR1 (znanego również jako glikoproteina P; P-gp) ogólnoustrojowo i w przewodzie pokarmowym, transportera kationów organicznych OCT2, transporterów wielolekowych i ekstruzji toksyn MATE1 i MATE2K oraz polipeptydów transportujących aniony organiczne OATP1B1 i OATP1B3 w klinicznie istotnych stężeniach.

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 i rakotwórczości po podaniu wielokrotnym wątroba okazała się docelowym organem dla działań toksycznych u poszczególnych gatunków badanych zwierząt. Oddziaływanie na wątrobę występowało przy ekspozycjach w przybliżeniu równych wartości AUC w stanie stacjonarnym u ludzi po podaniu dawki klinicznej tafamidisu wynoszącej 61 mg.

W badaniach toksycznego wpływu na rozwój u królików zaobserwowano niewielki wzrost deformacji i zmienności w obrębie szkieletu, poronienia u kilku samic, zmniejszenie odsetka przeżycia zarodka i płodu oraz zmniejszenie masy ciała płodu przy ekspozycjach około $\geq 2,1$ razy większych niż wartość AUC w stanie stacjonarnym u ludzi po podaniu dawki klinicznej tafamidisu wynoszącej 61 mg.

W badaniach rozwoju przed- i postnatalnego u szczurów otrzymujących tafamidis zaobserwowano spadek przeżycia i zmniejszenie masy ciała młodych po podawaniu samicom w okresie ciąży i laktacji tafamidisu w dawkach 15 i 30 mg/kg mc./dobę. Zmniejszenie masy ciała młodych samców wiązało się z opóźnionym dojrzewaniem płciowym (separacja napletka) przy dawce 15 mg/kg mc./dobę. Po podawaniu dawki 15 mg/kg mc./dobę obserwowano również zaburzenia 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 mc./dobę (dawka równoważna u ludzi = 0,8 mg/kg mc./dobę); dawka ta jest w przybliżeniu równa dawce klinicznej tafamidisu wynoszącej 61 mg.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Otoczka kapsułki

Żelatyna (E 441)
Gliceryna (E 422)
Żelaza tlenek czerwony (E 172)
Sorbitan
Sorbitol (E 420)
Mannitol (E 421)
Woda oczyszczona

Zawartość kapsułki

Makrogol 400 (E 1521)
Polisorbat 20 (E 432)
Powidon (wartość K 90)
Butylowany hydroksytoluen (E 321)

Barwnik nadruku (biały Opacode)

Alkohol etylowy
Alkohol izopropylowy
Woda oczyszczona
Makrogol 400 (E 1521)
Poliwinylowy octan ftalanu
Glikol propylenowy (E 1520)
Dwutlenek tytanu (E 171)
Wodorotlenek amonowy (E 527) 28%

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

PVC/PA/alu//PVC-alu blistry perforowane podzielne na pojedyncze dawki.

Wielkości opakowań: opakowanie 30 x 1 kapsułek miękkich lub opakowanie zbiorcze zawierające 90 (3 opakowania po 30 x 1) 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/1/11/717/003
EU/1/11/717/004

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**

15.02.2023

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

Kategoria dostępności: Lek jest wydawany bezpłatnie w Programie Lekowym.