

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1 NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Vyndaqel, 20 mg, kapsułki miękkie

2 SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka miękka zawiera 20 mg tafamidisu (w postaci megluminianu).

Substancje pomocnicze: Każda kapsułka miękka zawiera 77,2 mg sorbitolu (E 420).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3 POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka miękka.

Kapsułki barwy od białawej do jasno żółtej, nieprzezroczyste, podłużne (około 21, 5 mm) z czarnym atramentowym nadrukiem "FX 6A".

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 produktu Vyndaqel wynosi 20 mg doustnie, raz na dobę.

Produkt Vyndaqel powinien zostać dodany 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 przeszczepu wątroby, jako części standardowego leczenia. Z powodu braku dostępnych danych dotyczących stosowania produktu Vyndaqel u pacjentów po przeszczepie wątroby, nie należy stosować produktu Vyndaqel w tej grupie pacjentów.

Specjalne populacje

Dzieci

Brak dostępnych danych dotyczących stosowania tafamidisu u dzieci.

Osoby w podeszłym wieku

Dane dotyczące stosowania u pacjentów w podeszłym wieku są 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 tafamidisu u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby i w związku z tym zaleca się zachowanie ostrożności u takich pacjentów (patrz punkt 5.2).

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.

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

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Kobiety w wieku rozrodczym podczas stosowania produktu Vyndaqel powinny stosować odpowiednią antykoncepcję (patrz punkt 4.6).

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 tafamidis nie indukował i nie hamował enzymu CYP3A4.

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

Nie wykonywano badań oceniających wpływ innych produktów leczniczych na tafamidis.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

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

Ciąża

Nie ma danych dotyczących stosowania produktu Vyndaqel u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Nie zaleca się stosowania produktu Vyndaqel 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. Produktu Vyndaqel 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

Nie przeprowadzano badań nad wpływem tafamidisu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Transtyretynowa (TTR) polineuropatia amyloidowa jest zaburzeniem rzadkim. W konsekwencji dane kliniczne opisane poniżej odzwierciedlają ekspozycję 127 pacjentów z transtyretynową (TTR) polineuropatią amyloidową na tafamidis w dawce 20 mg, stosowany codziennie przez średnio około 538 dni (zakres od 15 do 994 dni). Działania niepożądane miały w większości nasilenie łagodne lub umiarkowane.

Poniżej wymieniono działania niepożądane, uszeregowane według systemu klas narządów MedDRA (ang. System Organ Class, SOC) oraz częstości występowania (bardzo często: $\geq 1/10$; często: $\geq 1/100$ do $< 1/100$):

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Bardzo często: Zakażenie układu moczowego

Często: Zakażenie pochwy

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo często: Biegunka

Często: Ból w nadbrzuszu

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłaszano przypadków ostrego przedawkowania. W badaniach klinicznych z udziałem zdrowych ochotników największa podawana pojedyncza dawka tafamidisu wynosiła 120 mg oraz 60 mg przy stosowaniu raz na dobę przez dwa tygodnie. Cztery działania niepożądane związane z leczeniem przy takim dawkowaniu były zgłoszone u zdrowych ochotników; należały do nich: ból głowy (o łagodnym nasileniu), senność (o łagodnym nasileniu), ból mięśniowy (o umiarkowanym nasileniu) i bezsenność (o łagodnym nasileniu).

5 WŁASCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Tafamidis jest nowym, specyficznym stabilizatorem transtyretyny.

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

Podstawowe badanie produktu Vyndaqel było 18-miesięcznym, randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniem z podwójnie ślepą próbą, w którym oceniano bezpieczeństwo i skuteczność 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 tafamidisu przez dodatkowe 12 miesięcy.

Po 18 miesiącach leczenia u większej liczby pacjentów leczonych produktem Vyndaqel 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 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 produktem Vyndaqel powodowało poprawę funkcji neurologicznych oraz stanu odżywienia (mBMI) w porównaniu z placebo, jak przedstawiono w tabeli poniżej.

Zmiany drugorzędowych punktów końcowych LS_{Mean} od wartości wyjściowych do punktu czasowego po 18 miesiącach (Błędy standardowe) (Obserwowane przypadki)(Badanie Fx-005)				
	Placebo	Vyndaqel	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	- 51%
Zmiana dot. dużych włókien w stosunku do wyjściowej <i>LS Mean</i> (<i>SE</i>)	3,2 (0,63)	1,5 (0,62)	0,066	-53%
Zmiana dot. małych włókien w stosunku do wyjściowej <i>LS Mean</i> (<i>SE</i>)	1,6 (0,32)	0,3 (0,31)	0,005	-81%
Zmiana mBMI w stosunku do wyjściowej <i>LS Mean</i> (<i>SE</i>)	-33,8 (11,8)	39,3 (11,5)	<0,001	Nie dotyczy
mBMI uzyskano z pomnożenia stężenia albuminy w surowicy przez Wskaźnik Masy Ciała (ang. Body Mass Index).				
Na – Nie dotyczy				

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 ślepą 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 produkt Vyndaqel 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.

Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency) uchyliła obowiązek przedłożenia wyników badań produktu Vyndaqel we wszystkich podgrupach populacji pediatrycznej we wrodzonej rodzinnej postaci polineuropatii amyloidowej (patrz punkt 4.2 dotyczący stosowania produktu u dzieci).

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 (EMA) dokona każdego roku przeglądu wszelkich nowych informacji i, w razie konieczności, nastąpi aktualizacja ChPL.

5.2 Właściwości farmokinetyczne

Wchłanianie

Po doustnym podaniu na czczo kapsułki miękkiej maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) jest osiągane po średnim czasie (t_{max}) 1,75 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.

Biotransformacja

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 codziennym podawaniu tafamidisu w dawce 20 mg 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 tafamidisu w dawce 15, 30 lub 60 mg raz na dobę przez 14 dni pokazały zależny od dawki wzrost 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 tafamidisu w dawce 20 mg raz na dobę przez 14 dni pokazały, że stan stacjonarny był osiągnięty do 14 dnia. $C_{max(ss)}$ oraz $C_{min(ss)}$ wynosiły, odpowiednio 2,7 i 1,6 µg/ml.

Specjalne populacje

Dane farmakokinetyczne wskazywały zmniejszoną ekspozycję ogólnoustrojową (około 40%) oraz zwiększony całkowity klirens (0,52 l/godz. vs. 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.

Tafamidisu nie badano w sposób specjalny u pacjentów z niewydolnością nerek, ale uważa się, że w tej grupie pacjentów nie jest konieczne dostosowanie dawki. 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 przez 60 rokiem życia. Jednakże, różnica w klirensie nie jest znamienna klinicznie i nie powoduje klinicznie znamiennych różnic w stężeniach leku w stanie stacjonarnym w porównaniu z grupą osób młodszych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne w oparciu o konwencjonalne farmakologiczne badania bezpieczeństwa, genotoksyczności i działania rakotwórczego nie wskazują na występowanie szczególnego ryzyka u ludzi.

W badaniu toksyczności przy zastosowaniu wielokrotnej dawki, 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 generalnie odwracalne.

Nie stwierdzono niepożądanego wpływu tafamidisu w jakiegokolwiek dawce na płodność, reprodukcję lub krycie u szczurów.

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 spodziewania u ludzi = 0,8 mg/kg); dawka ta jest blisko 4,6 razy większa niż przewidywana dawka kliniczna u ludzi.

6 DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Otoczka kapsułki

Żelatyna

Gliceryna

Sorbitol w postaci płynnej (E 420)

Tytanu dwutlenek (E 171)

Woda oczyszczona

Zawartość kapsułki

Makrogol

Monooleinian sorbitanu

Polysorbat 80

Barwnik nadruku (czarny Opacode)

Szelak 45% (20% esteryfikowany) w etanolu

Alkohol izopropylowy

Żelaza tlenek czarny (E 172)

Glikol propylenowy

Wodorotlenek amonowy 28%

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Dwa blistry z polichlorku winylu/aluminium w pudełku, każdy zawierający 15 kapsułek miękkich, tj. 30 kapsułek miękkich w pudełku.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

**7 PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA
DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pfizer Specialty UK Limited
Ramsgate Road
Sandwich, Kent
CT13 9NJ
Wielka Brytania

8 NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

9 DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Data wydania pierwszego pozwolenia:

10 DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: <http://www.ema.europa.eu>

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

A. WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy(ów) odpowiedzialnego(ych) za zwolnienie serii

Penn Pharmaceutical Services Ltd.
23-24 Tafarnaubach Industrial Estate
Tredegar, Gwent NP2 3AA
Wielka Brytania

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

- ***System nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych***

Podmiot odpowiedzialny musi zapewnić, by system nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, przedstawiony w module 1.8.1 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, był zorganizowany i prawidłowo funkcjonował przed dopuszczeniem i po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu

- ***Plan Zarządzania Ryzykiem (RMP)***

Podmiot odpowiedzialny podejmie działania wyszczególnione w planie nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, zgodnie z wersją RMP (RMP, ang. Risk Management Plan), przedstawioną w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i wszelkimi jego kolejnymi aktualizacjami uzgodnionymi z Komitetem ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP, ang. Committee for Medicinal Products for Human Use).

Zgodnie z wytycznymi CHMP, dotyczącymi Systemów Zarządzania Ryzykiem dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi, uaktualniony RMP należy złożyć jednocześnie z kolejnym okresowym raportem o bezpieczeństwie (PSUR, ang. Periodic Safety Update Report).

Ponadto uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- jeśli uzyskano nowe informacje, które istotnie wpływają na aktualną specyfikację dotyczącą bezpieczeństwa, plan monitorowania bezpieczeństwa lub działania służące ograniczeniu ryzyka;
- w ciągu 60 dni od uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka;
- na żądanie Europejskiej Agencji Leków.

- ***PSUR***

Okresowy Raport o Bezpieczeństwie (PSUR) należy przedstawiać według standardowych wymagań, do czasu innego uzgodnienia z CHMP.

- ***WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU***

Przed wprowadzeniem produktu do obrotu w Kraju Członkowskim, podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu powinien uzgodnić z odpowiednimi władzami krajowymi format i treść ulotki informacyjnej dla lekarza.

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu powinien zapewnić wszystkim lekarzom, którzy będą przepisywać lub stosować produkt Vyndaqel, pakiet edukacyjny dla pracowników opieki zdrowotnej, zawierający:

- Charakterystykę Produktu Leczniczego
- Ulotkę Informacyjną dla Lekarza

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.
- ***SZCZEGÓŁOWE ZOBOWIĄZANIA DO WYPEŁNIENIA PO WPROWADZENIU PRODUKTU DO OBROTU, W SYTUACJI, 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 Artykułem 14(8) Rozporządzenia (KE) Nr 726/2004, podmiot odpowiedzialny wykona, w określonych ramach czasowych, następujące czynności:

Opis	Termin
W ramach planowanego badania po wprowadzeniu produktu do obrotu, obejmującego rejestr THAOS, podmiot odpowiedzialny (ang. MAH) 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 TEKSTUROWE****1 NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Vyndaqel 20 mg kapsułki miękkie

tafamidis

2 ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNEJ

Każda kapsułka miękka zawiera 20 mg tafamidisu (w postaci megluminianu).

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

5 SPOSÓB I DROGA PODANIA

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

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

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

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

EXP

9 WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10 ŚRODKI OSTOŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11 NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Pfizer Specialty UK Limited
Ramsgate Road
Sandwich, Kent
CT13 9NJ
Wielka Brytania

12 NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/0/00/000/000

13 NUMER SERII

Lot

14 OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany z przepisu lekarza.

15 INSTRUKCJA UŻYCIA

Unieść tutaj

16 INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Vyndaqel

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

Blister zgrzewany zawierający 30 kapsułek miękkich po 20 mg tafamidisu

1 NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Vyndaqel 20 mg kapsułki miękkie

tafamidis

2 NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Pfizer Specjalty UK Limited (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 DLA PACJENTA : INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Vyndaqel 20 mg kapsułki miękkie tafamidis

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości.
- 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 nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

Spis treści ulotki:

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

1. CO TO JEST LEK VYNDAQEL I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Lek Vyndaqel zawiera substancję czynną tafamidis.

Vyndaqel jest lekiem stosowanym w leczeniu choroby zwanej transtyretynową (TTR) polineuropatią amyloidową, zwanej także rodzinną polineuropatią amyloidową TTR (TTR-FAP). Choroba ta jest spowodowana przez białko zwane TTR, którego funkcja jest nieprawidłowa. TTR jest ważnym białkiem, które transportuje w organizmie inne substancje, np. 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).

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED PRZYJĘCIEM LEKU VYNDAQEL

Kiedy nie stosować leku Vyndaqel

Jeśli pacjent ma uczulenie (nadwrażliwość) na tafamidis lub którykolwiek z pozostałych składników leku Vyndaqel, wymienionych w punkcie 6 na końcu tej ulotki.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek Vyndaqel

- Kobiety w wieku rozrodczym podczas przyjmowania leku Vyndaqel oraz przez miesiąc po zakończeniu leczenia lekiem Vyndaqel powinny stosować antykoncepcję.

Dzieci i młodzież

U dzieci i młodzieży nie występują objawy transtyretynowej (TTR) polineuropatii amyloidowej, dlatego lek Vyndaqel nie stosuje się u dzieci i młodzieży.

Stosowanie innych leków

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich przyjmowanych aktualnie lub ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

Ciąża i karmienie piersią

- Nie należy przyjmować leku Vyndaqel w okresie ciąży i karmienia piersią. Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o ciąży, o podejrzeniu ciąży lub o planowaniu ciąży.
- Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować antykoncepcję podczas leczenia i przez miesiąc po jego zakończeniu.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie prowadzono badań nad wpływem leku Vyndaqel na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Ważne informacje o niektórych składnikach leku Vyndaqel

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

3. JAK STOSOWAĆ LEK VYNDAQEL

Lek Vyndaqel należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Zazwyczaj stosowana dawka to jedna kapsułka (20 mg) leku Vyndaqel, podawana raz na dobę, przyjmowana z posiłkiem lub bez posiłku.

Kapsułkę należy połknąć w całości, nie należy jej kruszyć ani dzielić.

W przypadku wystąpienia wymiotów w krótkim odstępie czasu od przyjęcia leku, gdy stwierdzono obecność kapsułki Vyndaqel w zwróconej treści, należy przyjąć dodatkową dawkę leku w tym samym dniu, o ile pozwolą na to objawy ze strony układu pokarmowego; jeśli nie stwierdzono obecności kapsułki Vyndaqel, nie jest konieczne przyjmowanie dodatkowej dawki. Następnego dnia należy przyjąć lek o zwykłej porze.

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

Kapsułki należy przyjąć jak najszybciej po przypomnieniu sobie o konieczności przyjęcia leku. Jeśli nadszedł czas przyjęcia następnej dawki, należy pominąć nieprzyjętą dawkę i przyjąć kolejną dawkę o zwykłej porze. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie stosowania leku Vyndaqel

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

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

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

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

Poniżej wymieniono bardzo często występujące działania niepożądane, które mogą dotyczyć 1 osoby na 10:

- Zakażenie układu moczowego (objawy mogą obejmować pieczenie przy oddawaniu moczu lub potrzebę częstego oddawania moczu)
- Biegunka

Poniżej wymieniono często występujące działania niepożądane, które mogą dotyczyć 1 do 10 osób na 100:

- Ból brzucha
- Zakażenie pochwy u kobiet

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK VYNDAQEL

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie stosować leku Vyndaqel po upływie terminu ważności zamieszczonego na blistrze i na pudełku. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Przechowywać w temperaturze poniżej 30 °C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, które nie są już potrzebne. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek Vyndaqel

Substancją czynną leku jest tafamidis. Każda kapsułka zawiera 20 mg tafamidisu (w postaci megluminianu).

- Ponadto lek zawiera: żelatynę, glicerynę, sorbitol w postaci płynnej, tytanu dwutlenek, wodę oczyszczoną, makrogol, monooleinian sorbitanu, polisorbitat 80, szelak, alkohol izopropylowy, żelaza tlenek czarny, glikol propylenowy oraz wodorotlenek amonowy.

Jak wygląda lek Vyndaqel i co zawiera opakowanie

Kapsułki miękkie Vyndaqel są koloru od białawego do jasnożółtego, nieprzezroczyste, podłużne (około 21,5 mm), z czarnym nadrukiem "FX 6A". Są dostępne w blistrach, zawierających 15 kapsułek miękkich. W każdym pudełku znajdują się 2 blistry, tj. 30 kapsułek miękkich w pudełku.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny:

Pfizer Specjalty UK Limited
Ramsgate Road
Sandwich, Kent
CT13 9NJ
Wielka Brytania

Wytwórca:

Penn Pharmaceuticals Services, Ltd.
23-24 Tarfarnauback Industrial Estate
Tredegar
Gwent
South Wales NP22, 3AA
Wielka Brytania

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

Luxembourg/Luxemburg

Pfizer S.A.

Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

България

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България

Тел.: +359 2 970 4333

Magyarország

Pfizer Kft.

Tel: +36 1 488 3700

Česká Republika

Pfizer s.r.o.

Tel: +420-283-004-111

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd.

Tel :+356 21220174

Danmark

Pfizer ApS

Tlf: +45 44 20 11 00

Nederland

Pfizer bv

Tel: +31 (0)10 406 43 01

Deutschland

Pfizer Pharma GmbH

Tel: +49 (0)30 550055-51000

Norge

Pfizer AS

Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal

Tel: +372 6 405 328

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.

Tel: +43 (0)1 521 15-0

Ελλάδα

Pfizer Hellas A.E.

Τηλ.: +30 210 67 85 800

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.,

Tel.: +48 22 335 61 00

España

Pfizer, S.A.

Télf: +34 91 490 99 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.

Tel: (+351) 21 423 5500

France

Pfizer

Tél +33 (0)1 58 07 34 40

România

Pfizer Romania S.R.L

Tel: +40 (0)21 207 28 00

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland

Tel: +353 1800 633 363 (toll free)

Tel: +44 (0)1304 616161

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL

Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana

Tel: + 386 (0)1 52 11 400

Ísland

Icepharma hf.

Tel: +354 540 8000

Slovenská Republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka

Tel: +421 2 3355 5500

Italia

Pfizer Italia S.r.l.

Tel: +39 06 33 18 21

Suomi/Finland

Pfizer Oy

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

Κύπρος

GEO. PAVLIDES & ARAOUZOS LTD.

Τηλ: +35722818087

Sverige

Pfizer AB

Tel: +46 (0)8 550 520 00

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā

Tel: +371 670 35 775

United Kingdom

Pfizer Limited

Tel: +44 (0)1304 616161

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje

Tel. +3705 2514000

Data zatwierdzenia ulotki: {MM/YYYY}.

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji

Leków: <http://www.ema.europa.eu>

Jeżeli ta ulotka jest trudna do przeczytania lub jeśli chciałby/chciały Pan/i otrzymać ją w innym formacie, należy skontaktować się z miejscowym przedstawicielem podmiotu odpowiedzialnego, pod numerem telefonu podanym w tej ulotce

ANEKS

**WNIOSKI DOTYCZĄCE WYDANIA POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU W
WYJĄTKOWYCH OKOLICZNOŚCIACH PRZEDSTAWIONE PRZEZ EUROPEJSKĄ
AGENCJĘ LEKÓW (ANG. EUROPEAN MEDICINES AGENCY)**

Wnioski przedstawione przez Europejską Agencję Leków dotyczące:

- **Pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w wyjątkowych okolicznościach**

Po rozpatrzeniu wniosku Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) jest zdania, że bilans oceny korzyści do ryzyka wynikający ze stosowania produktu jest pozytywny i pozwala rekomendować wydanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w wyjątkowych okolicznościach, co dalej wyjaśniono w Europejskim Publicznym Raporcie Oceniającym (ang. European Public Assessment Report).