

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

▼ Ovaj lek je pod dodatnim praćenjem. Time se omogućava brzo otkrivanje novih bezbednosnih informacija. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek. Za način prijavljivanja neželjenih reakcija videti odeljak 4.8.

1. IME LEKA

Vyndaqel®, 20 mg kapsule, meke

INN: tafamidis

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna kapsula, meka sadrži 20 mg tafamidis-meglumina, što odgovara 12,2 mg tafamidisa.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:

Jedna kapsula, meka sadrži najviše 44 mg sorbitola (E420).

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula, meka.

Duguljaste, neprovidne meke želatinske kapsule žute boje, napunjene suspenzijom bele do ružičaste boje i sa odštampanom oznakom VYN 20 crvene boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Vyndaqel je indikovano za lečenje transtiretinske amiloidoze kod odraslih pacijenata sa prvim stadijumom simptomske polineuropatije kako bi se odložilo oštećenje perifernih nerava.

4.2. Doziranje i način primene

Lečenje treba započeti i sprovesti pod nadzorom lekara sa iskustvom u lečenju pacijenata sa transtiretinskom amiloidnom polineuropatijom.

Doziranje

Preporučena doza tafamidis-meglumina iznosi 20 mg jednom dnevno, oralno.

Ukoliko se nakon uzimanja doze javi povraćanje, i u povraćenom sadržaju se nađe cela kapsula leka Vyndaqel, treba uzeti dodatnu dozu ako je moguće. Ako se u povraćenom sadržaju ne nađe kapsula, nije potrebna dodatna doza, a sledećeg dana treba uzeti uobičajenu dozu.

Posebne populacije

Stariji pacijenti

Podaci o starijim pacijentima su veoma ograničeni.

Nije potrebno prilagođavanje doze kod starijih pacijenata (≥ 65 godina).

Oštećenje funkcije jetre i bubrega

Nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega, odnosno blagim ili umerenim oštećenjem funkcije jetre. Tafamidis-meglumin nije ispitivan kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre, pa se preporučuje oprez (videti odeljak 5.2).

Pedijatrijska populacija

Primena tafamidisa nije relevantna u pedijatrijskoj populaciji.

Način primene

Oralna upotreba.

Kapsule treba progutati cele, a ne smrvljene ili presečene. Mogu se uzimati sa hranom ili bez nje.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Žene u reproduktivnom periodu treba da koriste odgovarajuće metode kontracepcije kad uzimaju tafamidis-meglumin i da nastave sa korišćenjem odgovarajuće kontracepcije još mesec dana nakon prestanka lečenja tafamidis-megluminom (videti odeljak 4.6).

Tafamidis-meglumin treba dodati standardnoj nezi pri lečenju pacijenata sa transtiretinskom porodičnom amiloidnom polineuropatijom (TTR-FAP). U sklopu ove standardne nege, lekari treba da prate pacijente i da nastave sa procenjivanjem potrebe za drugom terapijom, uključujući potrebu za transplantacijom jetre. Pošto nema dostupnih podataka o upotrebi tafamidis-meglumina posle transplantacije jetre, njegovu upotrebu kod pacijenata kojima je transplantirana jetra, treba prekinuti.

Lek Vyndaqel sadrži sorbitol (E420). Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na fruktozu ne smeju koristiti ovaj lek.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

U kliničkom ispitivanju u kom su učestvovali zdravi dobrovoljci, tafamidis-meglumin nije ni indukovao ni inhibirao enzim CYP3A4 citohroma P450.

Takođe, *in vitro* podaci su ukazali na to da tafamidis-meglumin značajno ne inhibira enzime CYP1A2, CYP3A4, CYP3A5, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 i CYP2D6 citohroma P450.

In vitro ispitivanja sa tafamidis-megluminom ukazuju da nije verovatno da će tafamidis-meglumin izazvati interakcije u klinički značajnim koncentracijama sa supstratima UDP-glukuronoziltransferaze (UGT), P-gp transporterima ili polipeptidnim transporterima organskih anjona (OATP1B1 i 1B3).

Međutim, *in vitro* tafamidis-meglumin inhibira efluksni transporter BCRP (protein rezistencije raka dojke) uz $IC_{50} = 1,16$ mikromola i može da izazove interakcije u klinički značajnim koncentracijama sa supstratima ovog transportera (npr. metotreksat, rosuvastatin, imatinib). Slično tome, tafamidis-meglumin inhibira i transportere za unos organskih anjona OAT1 uz $IC_{50} = 2,9$ mikromola i OAT3 uz $IC_{50} = 2,36$ mikromola, pa može da izazove interakcije u klinički značajnim koncentracijama sa supstratima ovih transportera (npr. nesteroidni antiinflamatorni lekovi, bumetanid, furosemid, lamivudin, metotreksat, oseltamivir, tenofovir, ganciklovir, adefovir, cidofovir, zidovudin, zalcitabin).

Nisu sprovedena ispitivanja interakcija kako bi se procenilo dejstvo drugih lekova na tafamidis-meglumin.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnom periodu

Žene u reproduktivnom periodu treba da koriste kontracepciju tokom terapije tafamidis-megluminom, i još mesec dana nakon prekida terapije zbog dugog poluvremena eliminacije.

Trudnoća

Nema podataka o upotrebi tafamidis-meglumina kod trudnica. Ispitivanja na životinjama su pokazala razvojnu toksičnost (videti odeljak 5.3). Ne preporučuje se primena tafamidis-meglumina tokom trudnoće i kod žena u reproduktivnom periodu koje ne koriste kontracepciju.

Dojenje

Raspoloživi farmakodinamski/toksikološki podaci dobijeni u ispitivanjima na životinjama pokazuju da se tafamidis izlučuje u majčino mleko. Ne može se isključiti rizik po novorođenče/odojče. Tafamidis-meglumin ne treba koristiti tokom dojenja.

Plodnost

U pretkliničkim ispitivanjima nije uočeno smanjenje plodnosti (videti odeljak 5.3).

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Na osnovu farmakodinamskog i farmakokinetičkog profila, smatra se da tafamidis-meglumin ne utiče ili da ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja vozilima ili rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Ukupni klinički podaci prikazuju izloženost 127 pacijenata obolelih od transtiretinske amiloidne polineuropatije, sa dnevnom dozom od 20 mg tafamidis-meglumina tokom prosečnog perioda od 538 dana (u opsegu od 15 do 994 dana). Neželjene reakcije su generalno bile blagog ili umerenog intenziteta.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Neželjene reakcije su navedene u nastavku prema MedDRA klasama sistema organa (SOC) i kategorijama učestalosti uz primenu standardne konvencije: veoma često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) i povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$). U okviru svake grupe učestalosti, neželjene reakcije su predstavljene po opadajućoj ozbiljnosti. Neželjene reakcije prijavljene iz kliničkih ispitivanja prikazane su u tabeli u nastavku i odražavaju stopu pojavljivanja u okviru dvostruko slepe, placebo kontrolisane kliničke studije faze 3 (Fx-005).

Klasa sistema organa	Veoma često
Infekcije i infestacije	Infekcija urinarnog trakta
	Vaginalna infekcija
Gastrointestinalni poremećaji	Dijareja
	Bol u gornjem delu stomaka

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Simptomi

Nisu prijavljeni slučajevi akutnog predoziranja. U kliničkim ispitivanjima u kojima su učestvovali zdravi dobrovoljci, a kod kojih je najveća doza tafamidisa iznosila 480 mg, data kao pojedinačna doza, odnosno 60 mg dnevno primenjivana tokom dve nedelje. Prijavljeni neželjeni događaji povezani sa lečenjem bili su blagi do umereni i manifestovali su se: glavoboljom, somnolencijom, mialgijom, insomnijom, hordeolumom, fotosenzitivnim reakcijama i presinkopom.

Terapija

U slučaju predoziranja, po potrebi treba uvesti standardnu suportivnu terapiju.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Ostali lekovi koji deluju na nervni sistem.

ATC šifra: N07XX08

Mehanizam dejstva

Tafamidis-meglumin je specifični stabilizator transtiretina.

Farmakodinamska dejstva

Transtiretinska amiloidna polineuropatija predstavlja progresivnu, aksonalnu degenerativnu neuropatiju sa raznolikom kliničkom slikom, koju karakterišu senzorno, motorno i autonomno oštećenje. Razdvajanje transtiretinskog tetramera na monomere predstavlja korak koji ograničava brzinu progresije u patogenezi transtiretinske amiloidne polineuropatije, koja je poznata i pod nazivom transtiretinska porodična amiloidna polineuropatija (TTR-FAP). Presavijeni monomeri se delimično denaturišu, čime nastaju drugačije presavijeni monomerni amiloidogeni intermedijeri. Ti intermedijeri se posle pogrešno spajaju u rastvorljive oligomere, profilamente, filamente i amiloidne fibrile. Tafamidis se nekooperativno vezuje na dva mesta za vezivanje tiroksina na nativnom tetramernom obliku transtiretina i tako sprečava njegovo razdvajanje na monomere. Primena tafamidisa se zasniva na inhibiciji razdvajanja tetramera transtiretina kako bi se usporilo napredovanje bolesti.

Klinička efikasnost i bezbednost

Pivotalno ispitivanje tafamidis-meglumina bila je multicentrična, randomizovana, dvostruko slepa, placebo kontrolisana studija u trajanju od 18 meseci koja je procenila bezbednost i efikasnost tafamidis-meglumina primenjenog u dozi od 20 mg jednom dnevno kod 128 pacijenata sa transtiretinskom amiloidnom polineuropatijom uz V30M mutaciju i prvi stadijum oboljenja (nije im rutinski potrebna pomoć pri kretanju). Primarna merenja ishoda predstavljala su broj poena za neuropatsko oštećenje donjih ekstremiteta (engl. *Neuropathy Impairment Score of the Lower Limb* [NIS-LL], što je procena lekara pri neurološkom pregledu donjih ekstremiteta) i Norfolški upitnik o kvalitetu života – dijabetična neuropatija (engl. *Norfolk Quality of Life – Diabetic Neuropathy* [Norfolk QOL-DN], što je ishod prema proceni pacijenta, ukupan broj poena za

kvalitet života (eng. *Total Quality of Life score* [TQOL]). Druga merenja ishoda obuhvatala su kombinovani broj poena za funkciju velikih nervnih vlakana (nervna provodljivost, prag osećaja vibracije i odgovor srčanog pulsa na duboko disanje) i malih nervnih vlakana (bol usled toplote, prag osećaja hladnoće i odgovor srčanog pulsa na duboko disanje), kao i procene uhranjenosti pomoću modifikovanog indeksa telesne mase (mBMI – BMI pomnožen vrednošću serumskog albumina izraženom u g/L). Nakon toga, 86 od ukupno 91 pacijenta koji su završili lečenje u trajanju od 18 meseci, bilo je uključeno u produžetak studije otvorenog tipa tokom kog su svi primali dozu od 20 mg tafamidis-meglumina jednom dnevno sledećih 12 meseci.

Nakon 18 meseci lečenja, više pacijenata lečenih tafamidis-megluminom imalo je terapijski odgovor prema skali NIS-LL (promena za manje od 2 poena na skali NIS-LL). Rezultati unapred određenih analiza primarnih ishoda prikazani su u sledećoj tabeli:

Vyndaqel u odnosu na placebo: NIS-LL i TQOL nakon 18 meseci (Studija Fx-005)		
	Placebo	Vyndaqel
Unapred određena analiza populacije planirane za lečenje	N=61	N=64
Pacijenti sa terapijskim odgovorom prema skali NIS-LL (% pacijenata)	29,5%	45,3%
Razlika (Vyndaqel minus placebo)	15,8%	
95% CI razlike (p-vrednost)	-0,9%, 32,5% (0,068)	
TQOL promena od početne srednje vrednosti najmanjih kvadrata (SE)	7,2 (2,36)	2,0 (2,31)
Razlika u srednjim vrednostima najmanjih kvadrata (SE)	-5,2 (3,31)	
95% CI razlike (p-vrednost)	-11,8, 1,3 (0,116)	
Unapred određena analiza efikasnosti koja se mogla proceniti	N=42	N=45
Osobe sa terapijskim odgovorom prema skali NIS-LL (% pacijenata)	38,1%	60,0%
Razlika (Vyndaqel minus placebo)	21,9%	
95% CI razlike (p-vrednost)	1,4%, 42,4% (0,041)	
TQOL promena od početne srednje vrednosti najmanjih kvadrata (SE)	8,9 (3,08)	0,1 (2,98)
Razlika u srednjim vrednostima najmanjih kvadrata (SE)	-8,8 (4,32)	
95% CI razlike (p-vrednost)	-17,4, -0,2 (0,045)	
U unapred određenoj analizi populacije planirane za lečenje, terapijski odgovor prema skali NIS-LL, pacijenti koji su prekinuli ispitivanje pre isteka 18 meseci zbog transplantacije jetre svrstani su u kategoriju pacijenata bez terapijskog odgovora. U unapred određenoj analizi efikasnosti koja se mogla proceniti koristili su se podaci dobijeni od onih pacijenata koji su završili lečenje u trajanju od 18 meseci prema protokolu.		

Sekundarni ishodi pokazali su da je terapija tafamidis-megluminom rezultirala manjim propadanjem neurološke funkcije i poboljšanim stanjem uhranjenosti (mBMI) u poređenju sa placebo, kao što je prikazano u sledećoj tabeli.

Promene sekundarnih krajnjih tačaka od početne srednje vrednosti najmanjih kvadrata do srednje vrednosti najmanjih kvadrata posle 18 meseci (standardna greška) (populacija planirana za lečenje) (studija Fx-005)

	Placebo N=61	Vyndaqel N=64	P- vrednost	% promene za Vyndaqel u odnosu na placebo
Promena NIS-LL u odnosu na početnu vrednost <i>Srednja vrednost najmanjih kvadrata (SE)</i>	5,8 (0,96)	2,8 (0,95)	0,027	-52%
Promena velikih nervnih vlakana u odnosu na početnu vrednost <i>Srednja vrednost najmanjih kvadrata (SE)</i>	3,2 (0,63)	1,5 (0,62)	0,066	-53%
Promena malih nervnih vlakana u odnosu na početnu vrednost <i>Srednja vrednost najmanjih kvadrata (SE)</i>	1,6 (0,32)	0,3 (0,31)	0,005	-81%
Promena mBMI u odnosu na početnu vrednost <i>Srednja vrednost najmanjih kvadrata (SE)</i>	-33,8 (11,8)	39,3 (11,5)	< 0,0001	NP

mBMI je izveden kao proizvod serumskog albumina i indeksa telesne mase.

NP = nije primenljivo

Na osnovu ponovljenih merenja analize varijanse sa promenom u odnosu na početnu vrednost kao zavisnom varijablom, nestrukturiranom matricom kovarijanse sa lečenjem, mesecom i lečenjem po mesecu kao fiksnim efektima i učesnikom ispitivanja kao slučajnim efektom u modelu.

U produžetku studije otvorenog tipa, stopa promene NIS-LL tokom 12 meseci lečenja bila je slična onoj koja je uočena kod pacijenata koji su bili randomizovani i lečeni tafamidisom u prethodnom dvostruko slepom periodu od 18 meseci.

Iako su podaci ograničeni (jedna studija otvorenog tipa kod 21 pacijenta), uzimajući u obzir mehanizam dejstva tafamidisa i rezultate stabilizacije transtiretina, očekuje se korist od tafamidis-meglumina kod pacijenata sa prvim stadijumom transtiretinske amiloidne polineuropatije usled mutacija, isključujući V30M.

Efekti tafamidisa na napredovanje srčanih oboljenja još uvek nisu definisani na odgovarajući način.

Jedna supraterapijska oralna doza od 400 mg rastvora tafamidisa kod zdravih dobrovoljaca nije pokazala produženje QTc intervala.

Evropska agencija za lekove izuzela je od obaveze podnošenje rezultata ispitivanja tafamidis-meglumina u svim podgrupama pedijatrijske populacije kod porodične amiloidne polineuropatije (videti odeljak 4.2 za informacije o upotrebi u pedijatrijskoj populaciji).

Za ovaj lek je izdata „dozvola pod posebnim okolnostima“.

To znači da s obzirom na malu učestalost bolesti nije bilo moguće doći do potpunih informacija o ovom leku.

Evropska agencija za lekove će jednom godišnje procenjivati nove informacije o ovom leku i ažuriraće Sažetak karakteristika leka ukoliko je neophodno.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Posle oralne primene kapsule, meke najviša koncentracija u plazmi (C_{max}) postiže se pri medijani vremena (t_{max}) od 2 sata nakon primene doze na prazan stomak. Istovremena primena sa hranom smanjila je brzinu ali ne i stepen resorpcije. Ovi rezultati podržavaju primenu tafamidisa sa hranom ili bez nje.

Distribucija

Tafamidis se vezuje za proteine plazme u visokom procentu (99,9%). Pravidni volumen distribucije u ravnotežnom stanju iznosi 25,7 litara.

Biotransformacija i eliminacija

Nema jasnog dokaza da se tafamidis kod ljudi izlučuje putem žuči. Na osnovu pretkliničkih podataka, smatra se da se tafamidis metaboliše glukuronidacijom i da se izlučuje putem žuči. Ovo je verovatno put biotransformacije u humanoj populaciji, jer se oko 59% ukupno primenjene doze otkrije u fecesu, a oko 22% u mokraći. Posle svakodnevne primene tafamidis-meglumina u dozi od 20 mg tokom 14 dana kod zdravih osoba, prosečno poluvreme eliminacije u ravnotežnom stanju iznosilo je 59 sati, a prosečni ukupni klirens bio je 0,42 L/sat.

Linearnost doze i vremena

Rezultati primene tafamidis-meglumina jednom dnevno u dozi od 15, 30 ili 60 mg tokom 14 dana pokazali su dozno zavisno povećanje vrednosti C_{max} i PIK između doza od 15 mg i 30 mg, a manje vrednosti od proporcionalnih između 30 i 60 mg, što je ukazivalo na zasićenost procesa resorpcije kod doze iznad 30 mg.

Farmakokinetički parametri su bili slični nakon pojedinačne i ponovljene primene doze od 20 mg, što ukazuje na odsustvo indukcije ili inhibicije metabolizma tafamidisa.

Rezultati doziranja tafamidis-meglumina jednom dnevno u dozi od 20 mg tokom 14 dana pokazali su da se ravnotežno stanje postiže do 14. dana. $C_{max(ss)}$ i $C_{min(ss)}$ iznosili su 2,7, odnosno 1,6 mikrograma/mL.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije jetre

Farmakokinetički podaci ukazali su na umanjenu sistemska izloženost (približno 40%) i povećan ukupni klirens (0,52 L/sat u odnosu na 0,31 L/sat) tafamidisa kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh* skor od 7–9, uključujući i te vrednosti) u poređenju sa zdravim osobama zbog veće nevezane frakcije tafamidisa. Pošto pacijenti sa umerenim oštećenjem funkcije jetre imaju manje vrednosti transtiretina od zdravih osoba, prilagođavanje doze nije neophodno, jer je stehiometrija tafamidisa sa ciljnim proteinom transtiretinom dovoljna za stabilizaciju tetramera transtiretina. Izloženost tafamidisu kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre nije poznata.

Oštećenje funkcije bubrega

Tafamidis nije posebno ispitan kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega, ali se prilagođavanje doze kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega ne smatra neophodnim.

Stariji pacijenti

Na osnovu farmakokinetičkih rezultata, ispitanici stariji od 60 godina imali su u proseku 19% niži procenjeni klirens u ravnotežnom stanju od osoba mlađih od 60 godina. Međutim, razlika u klirensu nije klinički značajna i ne dovodi do klinički relevantnih razlika u ravnotežnim koncentracijama u poređenju sa mlađim osobama.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci dobijeni na osnovu konvencionalnih studija bezbednosne farmakologije, plodnosti i ranog embrionalnog razvoja, genotoksičnosti i karcinogenog potencijala, ne ukazuju na posebne rizike pri primeni leka kod ljudi. U ponavljanim ispitivanjima toksičnosti doza, jetra je bila ciljni organ za toksičnost kod različitih testiranih vrsta. Uticaji na jetru bili su vidljivi pri dozama većim (> 3) od izloženosti ljudi i generalno se pokazalo da su reverzibilni.

U ispitivanju razvojne toksičnosti kod kunića, primećeno je malo povećanje malformacija i varijacija skeleta, pobačaja kod nekoliko ženki, dok je smanjena masa fetusa primećena pri 3,2 puta većem PIK₀₋₂₄ u odnosu na osnovu vrednosti PIK kod ljudi u ravnotežnom stanju.

U ispitivanju uticaja tafamidisa na perinatalni i postnatalni razvoj pacova, primećena je smanjena stopa preživljavanja mladunaca, kao i smanjenje njihove mase, nakon lečenja majke tokom trudnoće i laktacije dozama od 15 i 30 mg/kg. Smanjena masa fetusa kod mužjaka povezana je sa odloženim seksualnim sazrevanjem (razdvajanje prepucijuma) i umanjnim sposobnostima pri testu vodenog lavirinta za učenje i pamćenje. Vrednost pri kojoj nisu primećena neželjena dejstva (NOAEL) za održivost i rast potomstva F1 generacije nakon lečenja majke tokom trudnoće i laktacije tafamidisom iznosila je 5 mg/kg (HED = 0,8 mg/kg), što je doza približno 4,6 puta veće od preporučene doze.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Sadržaj kapsule

Makrogol 400 (E1521)
Sorbitanmonooleat (E494)
Polisorbat 80 (E433)

Sastav kapsule

Želatin (E441)
Glicerol (E422)
Gvožđe (III)-oksid, žuti (E172)
Sorbitan
Sorbitol (E420)
Manitol (E421)
Titan-dioksid (E171)
Voda, prečišćena

Sastav mastila za štampu

Etanol
Amonijum-hidroksid (E527), 28%
Izopropilalkohol
Voda, prečišćena
Makrogol 400 (E1521)
Poli(vinilacetatftalat)
Propilenglikol
Boja *Carmin* (E120)
Boja *FD&C Blue #1/ Brilliant Blue FCF* (E133)

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

Dve (2) godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 25 °C.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je PVC/PA/Alu/PVC blister deljiv na pojedinačne doze sa Alu/PET/Paper folijom.

Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze tri spojena blistera, deljiva na pojedinačne doze sa po 10 kapsula, mekih, ukupno 30 kapsula, mekih (30 x 1) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

Pfizer SRB d.o.o.

Trešnjinog cveta 1/VI, Beograd - Novi Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj dozvole: 515-01-02171-17-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 24.01.2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Februar 2020.