

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции (вижте точка 4.8).

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Vyndaqel 20 mg меки капсули

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка мека капсула съдържа 20 mg микронизиран тафамидис меглумин (tafamidis meglumine), еквивалентно на 12,2 mg тафамидис.

Помощно вещество с известно действие

Всяка мека капсула съдържа не повече от 44 mg сорбитол (E 420).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Мека капсула

Жълта, непрозрачна, продълговата (около 21 mm) капсула с отпечатано "VYN 20" в червено.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Vyndaqel е показан за лечение на транстиретинова амилоидоза при възрастни пациенти със симптоматична полиневропатия стадий 1 за отлагане на периферно неврологично увреждане.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да се започне под наблюдението на лекар с опит в лечението на пациенти с транстиретинова амилоидна полиневропатия (ATTR-PN).

Дозировка

Препоръчителната доза тафамидис меглумин е 20 mg перорално един път дневно.

Тафамидис и тафамидис меглумин не са взаимнозаменяеми на база mg.

В случай на повръщане след прием, при което е повърната цяла капсула Vyndaqel, трябва да се приеме допълнителна доза Vyndaqel, ако е възможно. Ако не се открива цяла капсула, не е необходима допълнителна доза, като лечението продължава с обичайния прием на следващия ден.

Специални популации

Старческа възраст

Не се налага коригиране на дозата при пациенти в старческа възраст (≥ 65 години) (вж. точка 5.2).

Чернодробно и бъбречно увреждане

Не се налага коригиране на дозата при пациенти с бъбречно или леко и умерено чернодробно увреждане. Наличните данни при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс под или равен на 30 ml/min) са ограничени. Тафамидис меглумин не е проучван при пациенти с тежко чернодробно увреждане и се препоръчва повишено внимание (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Няма съответна употреба на тафамидис в педиатричната популация.

Начин на приложение

Перорално приложение.

Меките капсули трябва да се поглъщат цели и да не се разчупват или разрязват. Vyndaqel може да се приема със или без храна.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Жени с детероден потенциал трябва да използват подходяща контрацепция, когато приемат тафамидис меглумин, и да продължат да използват подходяща контрацепция в продължение на 1 месец след спирането на лечението с тафамидис меглумин (вж. точка 4.6).

За лечението на пациенти с ATTR-PN тафамидис меглумин трябва да се добави към стандартните грижи. Лекарите трябва да мониторират пациентите и да продължат да преценяват нуждата от друга терапия, включително необходимостта от чернодробна трансплантация като част от стандартните грижи. Тъй като няма налични данни относно употребата на тафамидис меглумин след чернодробна трансплантация, приемът на тафамидис меглумин трябва да се прекрати при пациенти, които подлежат на чернодробна трансплантация.

Този лекарствен продукт съдържа не повече от 44 mg сорбитол във всяка капсула. Сорбитолът е източник на фруктоза.

Трябва да се вземе предвид адитивният ефект на едновременно прилагани продукти, съдържащи сорбитол (или фруктоза), и хранителния прием на сорбитол (или фруктоза).

Съдържанието на сорбитол в лекарствени продукти за перорално приложение може да окаже влияние върху бионаличността на други лекарствени продукти за перорално приложение, прилагани едновременно.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

В едно клинично проучване при здрави доброволци 20 mg тафамидис меглумин не индуцира, нито инхибира цитохром P450 ензима CYP3A4.

Тафамидис инхибира *in vitro* ефлуксияния транспортер BCRP (протеин на резистентност на рак на гърдата) с $IC_{50}=1,16 \mu M$ и може да предизвика лекарствени взаимодействия при клинично значими концентрации със субстрати на този транспортер (напр. метотрексат, розувастатин, иматиниб). В клинично проучване при здрави участници експозицията на BCRP субстрата розувастатин се повишава приблизително 2-кратно след многократни дози 61 mg тафамидис с ежедневно приложение.

Също така тафамидис инхибира ъптейк транспортерите OAT1 и OAT3 (транспортери на органични аниони) със съответно $IC_{50}=2,9 \mu M$ и $IC_{50}=2,36 \mu M$, и може да предизвика лекарствени взаимодействия при клинично значими концентрации със субстрати на тези транспортери (напр. нестероидни противовъзпалителни средства, буметанид, фуросемид, ламивудин, метотрексат, озелтамивир, тенофовир, ганцикловир, адефовир, цидофовир, зидовудин, залцитабин). Въз основа на *in vitro* данни максималните прогнозиран промени на AUC на OAT1 и OAT3 субстратите са определени като по-малко от 1,25 за дозата от 20 mg тафамидис меглумин, следователно инхибирането на OAT1 или OAT3 транспортерите от тафамидис не се очаква да доведе до клинично значими взаимодействия.

Не са провеждани проучвания за взаимодействия, които да оценяват ефекта на други лекарствени продукти върху тафамидис меглумин.

Отклонение в резултатите от лабораторни изследвания

Тафамидис може да намали серумните концентрации на общия тироксин без придружаваща промяна в свободния тироксин (T4) или тироид-стимулиращия хормон (TSH). Това наблюдение относно стойностите на общия тироксин вероятно може да се дължи на намаляване на свързването на тироксин към транстиретин (TTR) или изместване поради високия афинитет за свързване на тафамидис към рецептора за тироксин на TTR. Не са наблюдавани съответни клинични находки, отговарящи на тироидна дисфункция.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Жени с детероден потенциал трябва да използват контрацептивни мерки по време на лечението с тафамидис меглумин и до един месец след спиране на лечението поради дългия полуживот.

Бременност

Липсват данни за употребата на тафамидис меглумин при бременни жени. Проучванията при животни показват токсичност за развитието (вж. точка 5.3). Тафамидис меглумин не се препоръчва по време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не използват контрацепция.

Кърмене

Наличните данни при животни показват екскреция на тафамидис в млякото. Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата. Тафамидис меглумин не трябва да се използва в периода на кърмене.

Фертилитет

Не е наблюдавано увреждане на фертилитета при неклинични проучвания (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Въз основа на фармакодинамичния и фармакокинетичния профил се смята, че тафамидис меглумин не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила за безопасност

Цялостните клинични данни отразяват експозицията на 127 пациенти с ATTR-PN, на които са прилагани 20 mg тафамидис меглумин дневно за период средно от 538 дни (в диапазона от 15 до 994 дни). Нежеланите реакции най-общо са леки или умерени по тежест.

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Нежеланите реакции са описани по-долу по MedDRA системно-органни класове (SOC) и групирани по честота съгласно стандартната класификация: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$) и нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$). В групите по честота нежеланите лекарствени реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Представените в табличен вид по-долу нежелани лекарствени реакции, съобщени от клиничната програма, отразяват честотите, с които те се проявяват при двойнослепо, плацебо контролирано проучване Фаза 3 (Fx-005).

Системо-органен клас	Много чести
Инфекции и инфестации	Инфекция на пикочните пътища
Стомашно-чревни нарушения	Диария
	Болка в горната част на корема

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез [национална система за съобщаване, посочена в Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Симптоми

Клиничният опит при предозиране е минимален. При клинични изпитвания двама пациенти, диагностицирани с транстиретинова амилоидна кардиомиопатия (ATTR-CM), случайно приемат еднократна доза тафамидис меглумин 160 mg без поява на каквито и да е свързани нежелани събития. Най-високата доза тафамидис меглумин, приложена на здрави доброволци в клинично изпитване, е 480 mg като единична доза. Съобщено е едно свързано с лечението нежелано събитие на лек хордеолум при тази доза.

Лечение

В случай на предозиране трябва да се приложат стандартните поддържащи мерки според необходимостта.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други лекарства за лечение на нервната система, АТС код: N07XX08

Механизъм на действие

Тафамидис е селективен стабилизатор на TTR. Тафамидис се свързва към TTR в местата за свързване на тироксин, стабилизирайки тетрамера и забавяйки дисоциацията до мономери – ограничаващата скоростта стъпка в амилоидогенния процес.

Фармакодинамични ефекти

Транстиретиновата амилоидоза е тежко инвалидизиращо заболяване, индуцирано от кумулиране на различни неразтворими фибриларни протеини или амилоид в тъканите в достатъчни количества за нарушаване на нормалната функция. Разпадането на транстиретиновия тетрамер до мономери е скоростоопределящата стъпка в патогенезата на транстиретиновата амилоидоза. Нагънатите мономери претърпяват частична денатурация, за да се получат алтернативно нагънати мономерни амилоидогенни междинни продукти. След това от тези междинни продукти се образуват разтворими олигомери, профиламенти, филаменти и амилоидни нишки. Тафамидис се свързва с отрицателна кооперативност с двете тироксин-свързващи места на нативната тетрамерна форма на транстиретин, като по този начин предотвратява разпадането до мономери. Инхибирането на дисоциацията на TTR тетрамера е основата за употребата на тафамидис за забавяне на прогресията на заболяването при пациенти с ATTR-PN стадий 1.

Тест за стабилизиране на TTR е използван като фармакодинамичен маркер и е оценена стабилността на TTR тетрамера.

Тафамидис стабилизира както дивия тип TTR тетрамер, така и тетрамерите на 14 TTR варианта, изследвани клинично след прилагане на тафамидис веднъж дневно. Тафамидис също така стабилизира TTR тетрамера на 25 варианта, изследвани *ex vivo*, като така е доказано стабилизиране на TTR на 40 амилоидогенни TTR генотипа.

Клинична ефикасност и безопасност

Основното проучване на тафамидис меглумин при пациенти с ATTR-PN стадий 1 е 18-месечно, многоцентрично, рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване. Проучването оценява безопасността и ефикасността на 20 mg тафамидис меглумин еднократно дневно при 128 пациенти с ATTR-PN с Val30Met мутация и основно стадий 1 на заболяването; 126 от 128-те пациенти не се нуждаят рутинно от помощ при ходене. Основните средства за оценка на резултата са Скалата за невропатно увреждане на долен крайник (Neuropathy Impairment Score of the Lower Limb (NIS-LL) – оценка на лекаря от неврологичния преглед на долните крайници) и Качество на живота по Норфолк – Диабетна невропатия (Norfolk Quality of Life - Diabetic Neuropathy (Norfolk QOL-DN) – съобщеният от пациента резултат, обща оценка за качеството на живот (total quality of life score [TQOL])). Другите средства за оценка на резултата включват комбинирани скорове за функцията на големите нервни влакна (проводимост на нерва, вибрационен праг и промяна в сърдечната честота като отговор на дълбоко дишане (heart rate response to deep breathing - HRDB)) и на малките нервни влакна (болка при нагриване и праг на охлаждане и HRDB), и оценка на храненето чрез модифициран индекс на телесната маса (mBMI), който представлява индексът на телесната маса (BMI), умножен по серумния албумин в g/L. Осемдесет и шест от 91-те пациенти, завършили 18-месечния период на лечение, са включени след това в открито разширено проучване, където всички те са получавали 20 mg тафамидис меглумин един път дневно за допълнителни 12 месеца.

След 18 месеца лечение повечето пациенти, лекувани с тафамидис меглумин, са отговорили на терапията според оценката по NIS-LL (промяна от по-малко от 2 точки по NIS-LL). Резултатите от предварително дефинираните анализи на първичните крайни точки са представени в следната таблица:

Vyndaqel спрямо плацебо: NIS-LL и TQOL на месец 18 (проучване Fx-005)		
	Плацебо	Vyndaqel
Предварително дефиниран ITT анализ	N=61	N=64
Отговорили по NIS-LL (% пациенти)	29,5%	45,3%
Разлика (Vyndaqel минус плацебо)	15,8%	
95% CI на разликата (p-стойност)	-0,9%, 32,5% (0,068)	
TQOL промяна от изходната LSMean (SE)	7,2 (2,36)	2,0 (2,31)
Разлика в LSMeans (SE)	-5,2 (3,31)	
95% CI на разликата (p-стойност)	-11,8, 1,3 (0,116)	
Предварително дефиниран анализ, оценяващ ефикасността	N=42	N=45
Отговорили по NIS-LL (% пациенти)	38,1%	60,0%
Разлика (Vyndaqel минус плацебо)	21,9%	
95% CI на разликата (p-стойност)	1,4%, 42,4% (0,041)	
TQOL промяна от изходната LSMean (SE)	8,9 (3,08)	0,1 (2,98)
Разлика в LSMeans (SE)	-8,8 (4,32)	
95% CI на разликата (p-стойност)	-17,4, -0,2 (0,045)	
В предварително дефинирания анализ на ITT NIS-LL отговорилите пациентите, които са прекъснали преди 18-тия месец поради чернодробна трансплантация, са класифицирани като неотговорили на лечението (non-responders).		
Предварително дефинираният анализ, оценяващ ефикасността, ползва получените данни от тези пациенти, които са завършили 18-месечния период на лечение по протокол.		

Вторичните крайни точки показват, че лечението с тафамидис меглумин е довело до по-малко нарушение на неврологичната функция и до подобрение в хранителния статус (mBMI), сравнено с плацебо, както е показано в следващата таблица.

Промени на вторичните крайни точки на месец 18 спрямо изходното ниво LSMean (стандартна грешка) (подлежаща на лечение („Intent-to-Treat“) популация) (проучване Fx-005)				
	Плацебо N=61	Vyndaqel N=64	P- стойност	Vyndaqel % промяна спрямо Плацебо
NIS-LL промяна от изходната стойност <i>LSMean (SE)</i>	5,8 (0,96)	2,8 (0,95)	0,027	-52%
Големи влакна- промяна от изходната стойност <i>LSMean (SE)</i>	3,2 (0,63)	1,5 (0,62)	0,066	-53%
Малки влакна- промяна от изходната стойност <i>LSMean (SE)</i>	1,6 (0,32)	0,3 (0,31)	0,005	-81%
mBMI промяна от изходната стойност <i>LSMean (SE)</i>	-33,8 (11,8)	39,3 (11,5)	<0,0001	NA

mBMI се получава като продукт на серумния албумин и индекса на телесната маса

Въз основа на дисперсионен анализ на повторните измервания с промяна спрямо изходната стойност като зависимата променлива, неструктурирана ковариационна матрица, лечението, месеца и лечението по месец (treatment-by-month) като фиксирани ефекти, и участника като случаен ефект в модела.

NA= неприложимо.

В откритото разширено проучване степента на промяна по NIS-LL през 12-те месеца лечение е подобна на тази, наблюдавана при пациентите, които са били рандомизирани и лекувани с тафамидис в предходния 18-месечен двойносляп период.

Ефектите на тафамидис са оценени при пациенти с ATTR-PN с не-Val30Met мутация в подкрепящо отворено проучване при 21 пациенти и постмаркетингово обсервационно проучване при 39 пациенти. Въз основа на резултатите от тези проучвания механизмът на действие на тафамидис и резултатите за стабилизиране на TTR, се очаква тафамидис меглумин да има положителен ефект при пациенти в ATTR-PN стадий 1, дължаща се и на други, различни от Val30Met, мутации.

Ефектите на тафамидис са оценени в двойносляпо, плацебо-контролирано, рандомизирано проучване с 3 рамена при 441 пациенти с див тип или наследствена транстиретинова амилоидна кардиомиопатия (ATTR-CM). Първичният анализ за тафамидис меглумин сборно (20 mg и 80 mg) спрямо плацебо демонстрира сигнификантно намаление ($p=0,0006$) в общата смъртност и честотата на хоспитализации по сърдечносъдови причини. Супратерапевтична единична перорална доза от 400 mg тафамидис разтвор при здрави доброволци не показва удължаване на QTc интервала.

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с тафамидис във всички подгрупи на педиатричната популация с транстиретинова амилоидоза (вж. точка 4.2 за информацията относно употребата в педиатрията).

Този лекарствен продукт е разрешен за употреба при „извънредни обстоятелства”. Това означава, че поради рядкото разпространение на болестта до момента не е било възможно да се получи пълна информация за този лекарствен продукт.

Всяка година Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация за продукта и тази КХП съответно ще се актуализира.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След перорално приложение на меката капсула веднъж дневно максималната пикова концентрация (C_{max}) се постига за време (t_{max}) с медиана 4 часа след прилагане на гладно. Едновременно приемане на храна с високо съдържание на мазнини, висококалорийна храна, променя скоростта на абсорбция, но не и степента на абсорбция. Тези данни подкрепят приложението на тафамидис със или без храна.

Разпределение

Тафамидис се свързва във висока степен с протеините в плазмата ($> 99\%$). Привидният обем на разпределение при стационарно състояние е 16 литра.

Степента на свързването на тафамидис с плазмените протеини е оценена като е използвана плазма от животни и хора. Афинитетът на тафамидис към TTR е по-висок, отколкото този към албумин. Поради това има вероятност тафамидис да се свързва преференциално с TTR в плазмата, независимо от значително по-високата концентрация на албумин (600 μM) спрямо TTR (3,6 μM).

Биотрансформация и елиминиране

Няма категорично доказателство за билиарна екскреция на тафамидис при хора. Въз основа на предклиничните данни се предполага, че тафамидис се метаболизира чрез глюкурониране и се екскретира чрез жлъчката. Този път на биотрансформация е възможен при хора, тъй като приблизително 59% от общата приложена доза се открива във фецеса и около 22% се открива в

урината. Въз основа на популационните фармакокинетични резултати привидният перорален клирънс на тафамидис меглумин е 0,228 l/h, а популационният среден полуживот е приблизително 49 часа.

Линейност на доза и време

Експозицията на тафамидис меглумин, при прием веднъж дневно, се повишава с увеличаване на дозата до 480 mg единична доза и многократни дози до 80 mg/ден. Като цяло повишенията са пропорционални или почти пропорционални на дозата и клирънсът на тафамидис е стационарен във времето.

Фармакокинетичните параметри са подобни след еднократно и многократно приложение на 20 mg тафамидис меглумин, което показва липса на индуциране или инхибиране на метаболизма на тафамидис.

Резултатите от прилагане на 15 mg до 60 mg перорален разтвор тафамидис меглумин един път дневно в продължение на 14 дни показват, че стационарно състояние се постига до Ден 14.

Специални популации

Чернодробно увреждане

Фармакокинетичните данни сочат намалена системна експозиция (около 40%) и увеличен общ клирънс (0,52 l/h спрямо 0,31 l/h) на тафамидис меглумин при пациенти с умерено чернодробно увреждане (скор от 7 до 9 включително по Child-Pugh) сравнено със здрави участници поради по-високата несвързана фракция на тафамидис. Тъй като пациентите с умерено чернодробно увреждане имат по-ниски нива на TTR отколкото здравите участници, не е необходимо адаптиране на дозата, тъй като стехиометрията на тафамидис с неговия прицелен протеин TTR би била достатъчна за стабилизирането на TTR тетрамера. Експозицията на тафамидис при пациенти с тежко чернодробно увреждане не е известна.

Бъбречно увреждане

Тафамидис не е специално оценен в нарочно проучване при пациенти с бъбречно увреждане. Влиянието на креатининовия клирънс върху фармакокинетиката на тафамидис е оценено при популационен фармакокинетичен анализ при пациенти с креатининов клирънс над 18 ml/min. Фармакокинетичните оценки не показват разлика в привидния перорален клирънс на тафамидис при пациенти с креатининов клирънс под 80 ml/min в сравнение с тези с креатининов клирънс, по-голям или равен на 80 ml/min. Коригиране на дозата при пациенти с бъбречно увреждане не се счита за необходимо.

Старческа възраст

Въз основа на резултатите от популационната фармакокинетика индивиди ≥ 65 години имат средно 15% по-нисък очакван привиден перорален клирънс при стационарно състояние, сравнено с индивиди под 65-годишна възраст. Въпреки това разликата в клирънса води до $< 20\%$ повишение на средната C_{max} и AUC в сравнение с по-млади участници и не е клинично значима.

Връзки фармакокинетика-фармакодинамика

In vitro данните показват, че тафамидис не инхибира значимо цитохром P450 изоензимите CYP1A2, CYP3A4, CYP3A5, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 и CYP2D6. Не се очаква тафамидис да предизвика клинично значимо лекарствено взаимодействие, дължащо се на индукция на CYP1A2, CYP2B6 или CYP3A4.

In vitro проучванията предполагат, че е малко вероятно тафамидис да предизвика лекарствени взаимодействия при клинично значими концентрации със субстрати на UDP глюкуронилтрансферазата (UGT) системно. Тафамидис може да инхибира чревната активност на UGT1A1.

Тафамидис показва нисък потенциал за инхибиране на протеина, свързан с множествена лекарствена резистентност (Multi-Drug Resistant Protein, MDR1) (познат също като Р-гликопротеин; Р-gp) системно и в стомашно-чревния (СЧ) тракт, транспортера на органични катиони 2 (OCT2), мултилекарствения и токсин-екструдирателен транспортер 1 (MATE1) и MATE2K, транспортиращия органични аниони полипептид 1B1 (OATP1B1) и OATP1B3 при клинично значими концентрации.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, проучвания за фертилитет и ранно ембрионално развитие, генотоксичност и карциногенен потенциал. В проучванията за токсичност при многократно прилагане и карциногенност черният дроб се оказва прицелен орган за токсичността в различните изследвани видове. Чернодробните ефекти се наблюдават при експозиции, приблизително $\geq 2,5$ пъти AUC при хора в стационарно състояние при клиничната доза от 20 mg тафамидис меглумин.

В проучване за токсичност за развитието при зайци са наблюдавани леко увеличение в скелетните малформации и промени, аборт при няколко женски, намалено ембрио-фетална преживяемост и намалено тегло на фетусите при експозиции, приблизително $\geq 7,2$ пъти AUC при хора при стационарно състояние при клиничната доза от 20 mg тафамидис меглумин.

В проучване на пре- и постнаталното развитие при плъхове с тафамидис се отбелязва намалена преживяемост и намалено тегло на малките след приложение на майката по време на бременността и кърменето при дози от 15 и 30 mg/kg/ден. Намаленото тегло на малките при мъжките се свързва със забавеното сексуално съзряване (отделяне на препуциума) при 15 mg/kg/ден. Нарушено представяне в теста с воден лабиринт за учене и памет е наблюдавано при 15 mg/kg/ден. NOAEL за жизнеспособност и растеж в потомството на F1 поколението след прилагане на тафамидис на майката по време на бременност и кърмене е 5 mg/kg/ден (еквивалентна доза при хора=0,8 mg/kg/ден), доза, която около 4,6 пъти превишава клиничната доза от 20 mg тафамидис меглумин.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Състав на капсулата

Желатин (E 441)
Глицерин (E 422)
Жълт железен оксид (E 172)
Сорбитан
Сорбитол (E 420)
Манитол (E 421)
Титанов диоксид (E 171)
Пречистена вода

Капсулно съдържимо

Макрогол 400 (Е 1521)
Сорбитанов моноолеат (Е 494)
Полисорбат 80 (Е 433)

Печатно мастило (Opacode purple)

Етанол
Изопропилов алкохол
Пречистена вода
Макрогол 400 (Е 1521)
Поливинил ацетат фталат
Пропиленгликол (Е 1520)
Кармин (Е 120)
Брилянтно синьо FCF (Е 133)
Амониев хидроксид (Е 527) 28%

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 25°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Перфорирани блистери с единични дози, от PVC/PA/Al/PVC-Al.

Видове опаковки: опаковка от 30 x 1 меки капсули и групова опаковка, съдържаща 90 (3 опаковки от 30 x 1) меки капсули.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 16 ноември 2011 г.

Дата на последно подновяване: 22 юли 2016 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Vyndaqel 61 mg меки капсули

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка мека капсула съдържа 61 mg микронизиран тафамидис (tafamidis).

Помощно вещество с известно действие

Всяка мека капсула съдържа не повече от 44 mg сорбитол (E 420).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Мека капсула

Червеникаво-кафява, непрозрачна, продълговата (около 21 mm) капсула с отпечатано „VYN 61“ в бяло.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Vyndaqel е показан за лечение на див тип или наследствена транстиретинова амилоидоза при възрастни пациенти с кардиомиопатия (ATTR-CM).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да се започне под наблюдението на лекар с опит в лечението на пациенти с амилоидоза или кардиомиопатия.

Когато има съмнение при пациенти с конкретна медицинска анамнеза или признаци на сърдечна недостатъчност или кардиомиопатия, трябва да се постави етиологична диагноза от лекар с опит в лечението на амилоидоза или кардиомиопатия за потвърждаване на ATTR-CM и изключване на AL амилоидоза преди започване на лечение с тафамидис, като се използват подходящи средства за оценка като: костна сцинтиграфия и изследване на кръв/урина, и/или хистологична оценка чрез биопсия, и транстиретинова (TTR) генотипизация за охарактеризиране на типа като див или наследствен.

Дозировка

Препоръчителната доза е една капсула Vyndaqel 61 mg (тафамидис) перорално един път дневно (вж. точка 5.1).

Vyndaqel 61 mg (тафамидис) съответства на 80 mg тафамидис меглумин. Тафамидис и тафамидис меглумин не са взаимнозаменяеми на база mg (вж. точка 5.2).

Vyndaqel трябва да се започне възможно най-рано в хода на заболяването, когато клиничната полза относно прогресията на заболяването може да е по-явна. Обратно на това, когато амилоидното сърдечно увреждане е по-напреднало, като например при клас III по NYHA, решението за започване или продължаване на лечението трябва да се вземе по преценка на лекар с опит в лечението на пациенти с амилоидоза или кардиомиопатия (вж. точка 5.1). Клиничните данни при пациенти с клас IV по NYHA са ограничени.

В случай на повръщане след прием, при което е повърната цяла капсула Vyndaqel, трябва да се приеме допълнителна доза Vyndaqel, ако е възможно. Ако не се открива цяла капсула, не е необходима допълнителна доза, като лечението продължава с обичайния прием на следващия ден.

Специални популации

Старческа възраст

Не се налага коригиране на дозата при пациенти в старческа възраст (≥ 65 години) (вж. точка 5.2).

Чернодробно и бъбречно увреждане

Не се налага коригиране на дозата при пациенти с бъбречно или леко и умерено чернодробно увреждане. Наличните данни при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс под или равен на 30 ml/min) са ограничени. Тафамидис не е проучван при пациенти с тежко чернодробно увреждане и се препоръчва повишено внимание (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Няма съответна употреба на тафамидис в педиатричната популация.

Начин на приложение

Перорално приложение.

Меките капсули трябва да се поглъщат цели и да не се разчупват или разрязват. Vyndaqel може да се приема със или без храна.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Жени с детероден потенциал трябва да използват подходяща контрацепция, когато приемат тафамидис, и да продължат да използват подходяща контрацепция в продължение на 1 месец след спирането на лечението с тафамидис (вж. точка 4.6)

Тафамидис трябва да се добави към стандартните грижи за лечение на пациенти с транстиретинова амилоидоза. Лекарите трябва да мониторират пациентите и да продължат да оценяват необходимостта от друга терапия, включително необходимостта от органна трансплантация като част от тези стандартни грижи. Тъй като няма налични данни относно

употребата на тафамидис при органна трансплантация, приемът на тафамидис трябва да се прекрати при пациенти, които подлежат на органна трансплантация.

Може да се наблюдава повишение на чернодробните функционални показатели и понижение на тироксина (вж. точка 4.5 и 4.8).

Този лекарствен продукт съдържа не повече от 44 mg сорбитол във всяка капсула. Сорбитолът е източник на фруктоза.

Трябва да се вземе предвид адитивният ефект на едновременно прилаганите продукти, съдържащи сорбитол (или фруктоза), и хранителния прием на сорбитол (или фруктоза).

Съдържанието на сорбитол в лекарствени продукти за перорално приложение може да окаже влияние върху бионаличността на други лекарствени продукти за перорално приложение, прилагани едновременно.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

В едно клинично проучване при здрави доброволци 20 mg тафамидис меглумин не индуцира, нито инхибира цитохром P450 ензима CYP3A4.

Тафамидис инхибира *in vitro* ефлуксияния транспортер BCRP (протеин на резистентност на рак на гърдата) при доза на тафамидис 61 mg/ден с $IC_{50}=1,16 \mu M$ и може да предизвика лекарствени взаимодействия при клинично значими концентрации със субстрати на този транспортер (напр. метотрексат, розувастатин, иматиниб). В клинично проучване при здрави участници експозицията на BCRP субстрата розувастатин се повишава приблизително 2-кратно след многократни дози 61 mg тафамидис с ежедневно приложение.

Също така тафамидис инхибира ъптейк транспортерите OAT1 и OAT3 (транспортери на органични аниони) със съответно $IC_{50}=2,9 \mu M$ и $IC_{50}=2,36 \mu M$, и може да предизвика лекарствени взаимодействия при клинично значими концентрации със субстрати на тези транспортери (напр. нестероидни противовъзпалителни средства, буметанид, фуросемид, ламивудин, метотрексат, озелтамивир, тенофовир, ганцикловир, адефовир, цидофовир, зидовудин, залцитабин). Въз основа на *in vitro* данни максималните прогнозиран промени на AUC на OAT1 и OAT3 субстратите са определени на по-малко от 1,25 за доза тафамидис 61 mg, следователно инхибирането на OAT1 или OAT3 транспортерите от тафамидис не се очаква да доведе до клинично значими взаимодействия.

Не са провеждани проучвания за взаимодействия, които да оценяват ефекта на други лекарствени продукти върху тафамидис.

Отклонение в резултатите от лабораторни изследвания

Тафамидис може да намали серумните концентрации на общия тироксин без придружаваща промяна в свободния тироксин (T4) или тироид-стимулиращия хормон (TSH). Това наблюдение относно стойностите на общия тироксин вероятно може да се дължи на намаляване на свързването на тироксин към TTR или изместване поради високия афинитет за свързване на тафамидис към рецептора за тироксин на TTR. Не са наблюдавани съответни клинични находки, отговарящи на тироидна дисфункция.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Жените с детероден потенциал трябва да използват контрацептивни мерки по време на лечението с тафамидис и до един месец след спиране на лечението поради дългия полуживот.

Бременност

Липсват данни от употребата на тафамидис при бременни жени. Проучванията при животни показват токсичност за развитието (вж. точка 5.3). Тафамидис не се препоръчва по време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не използват контрацепция.

Кърмене

Наличните данни при животни показват екскретиране на тафамидис в млякото. Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата. Тафамидис не трябва да се използва в периода на кърмене.

Фертилитет

Не е наблюдавано нарушение на фертилитета в неклинични проучвания (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Въз основа на фармакодинамичния и фармакокинетичния профил се смята, че тафамидис не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране или работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Данните за безопасност отразяват експозицията на 176 пациенти с ATTR-СМ на 80 mg (прилагани като 4 x 20 mg) тафамидис меглумин, прилагани дневно в 30-месечно, плацебо-контролирано изпитване при пациенти, диагностицирани с ATTR-СМ (вж. точка 5.1).

Честотата на нежелани събития при пациентите, лекувани с 80 mg тафамидис меглумин, е като цяло сходна и сравнима с плацебо.

Следните нежелани събития са съобщавани по-често при пациенти, лекувани с тафамидис меглумин 80 mg, сравнено с плацебо: флатуленция [8 пациенти (4,5%) спрямо 3 пациенти (1,7%)] и повишени чернодробните функционални показатели [6 пациенти (3,4%) спрямо 2 пациента (1,1%)]. Причинно-следствена връзка не е установена.

Данни за безопасност на тафамидис 61 mg са налични от откритото дългосрочно продължение на проучването.

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции са изброени по-долу по системо-органен клас (СОК) по MedDRA и категории за честота с използване на стандартната конвенция: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$) и нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$). При групирането в зависимост от честотата нежеланите реакции са изброени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Нежеланите реакции, изброени в таблицата по-долу, са от кумулативни клинични данни при участници с ATTR-СМ.

Системо-органен клас	Чести
Стомашно-чревни нарушения	Диария
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Обрив Пруритус

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

Симптоми

Клиничният опит при предозиране е минимален. При клинични изпитвания двама пациенти, диагностицирани с ATTR-СМ, случайно приемат еднократна доза тафамидис меглумин 160 mg без поява на каквито и да е свързани нежелани събития. Най-високата доза тафамидис меглумин, приложена на здрави доброволци в клинично изпитване, е 480 mg като единична доза. Съобщено е едно, свързано с лечението нежелано събитие на лек хордеолум при тази доза.

Лечение

В случай на предозиране трябва да се приложат стандартните поддържащи мерки според необходимостта.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: други лекарства за нервната система, АТС код: N07XX08

Механизъм на действие

Тафамидис е селективен стабилизатор на TTR. Тафамидис се свързва към TTR в местата за свързване на тироксин, стабилизирайки тетрамера и забавяйки дисоциацията до мономери – ограничаващата скоростта стъпка в амилоидогенния процес.

Фармакодинамични ефекти

Транстиретиновата амилоидоза е тежко инвалидизиращо заболяване, индуцирано от кумулиране на различни неразтворими фибриларни протеини или амилоид в тъканите в достатъчни количества за нарушаване на нормалната функция. Разпадането на транстиретиновия тетрамер до мономери е скоростоопределящата стъпка в патогенезата на транстиретиновата амилоидоза. Нагънатите мономери претърпяват частична денатурация, за да се получат алтернативно нагънати мономерни амилоидогенни междинни продукти. След това от тези междинни продукти се образуват разтворими олигомери, профиламенти, филаменти и амилоидни нишки. Тафамидис се свързва с отрицателна кооперативност с двете тироксин-свързващи места на нативната тетрамерна форма на транстиретин, като по този начин предотвратява разпадането до мономери. Инхибирането на дисоциацията на TTR тетрамера е основата за употребата на тафамидис при пациенти с ATTR-СМ.

Тест за стабилизиране на TTR е използван като фармакодинамичен маркер и е оценена стабилността на TTR тетрамера.

Тафамидис стабилизира както дивия тип TTR тетрамер, така и тетрамерите на 14 TTR варианта, изследвани клинично след прилагане на тафамидис веднъж дневно. Тафамидис също така стабилизира TTR тетрамера на 25 варианта, изследвани *ex vivo*, като така е доказано стабилизиране на TTR на 40 амилоидогенни TTR генотипа.

В многоцентрово, международно, двойносляпо, плацебо-контролирано, рандомизирано проучване (вж. точка “Клинична ефикасност и безопасност”) стабилизиране на TTR е наблюдавано на месец 1 и е поддържано до месец 30.

Биомаркерите, свързани със сърдечна недостатъчност (NT-proBNP и тропонин I), са в полза на Vyndaqel спрямо плацебо.

Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността е демонстрирана в многоцентрово, международно, двойносляпо, плацебо-контролирано, рандомизирано проучване с 3 рамена при 441 пациенти с див тип или наследствена ATTR-CM.

Пациентите са рандомизирани на тафамидис меглумин 20 mg (n=88) или 80 mg [прилагани като четири 20 mg капсули тафамидис меглумин] (n=176), или на съответстващо плацебо (n=177) веднъж дневно в допълнение към стандартните грижи (напр. диуретици) за 30 месеца. Назначаването на лечение е стратифицирано по наличие или отсъствие на вариантен TTR генотип, както и по изходната тежест на заболяването (клас по NYHA). В таблица 1 са описани демографските и изходните характеристики на пациентите.

Таблица 1: Демографски и изходни характеристики на пациентите

<i>Характеристика</i>	Сборно тафамидис N=264	Плацебо N=177
Възраст – години		
Средно (стандартно отклонение)	74,5 (7,2)	74,1 (6,7)
Медиана (минимум, максимум)	75 (46, 88)	74 (51, 89)
Пол – брой (%)		
Мъже	241 (91,3)	157 (88,7)
Жени	23 (8,7)	20 (11,3)
TTR генотип – брой (%)		
ATTRm	63 (23,9)	43 (24,3)
ATTRwt	201 (76,1)	134 (75,7)
Клас по NYHA – брой (%)		
Клас I по NYHA	24 (9,1)	13 (7,3)
Клас II по NYHA	162 (61,4)	101 (57,1)
Клас III по NYHA	78 (29,5)	63 (35,6)

Съкращения: ATTRm=вариантен транстиретинов амилоид, ATTRwt=див тип транстиретинов амилоид, NYHA=Нюйоркската кардиологична асоциация.

При първичния анализ е използвана йерархична комбинация по метода на Finkelstein-Schoenfeld (F-S) за общата смъртност и честотата на хоспитализациите по сърдечносъдови причини, която се дефинира като броя на хоспитализациите на участника в проучването (т.е. прием в болница) по повод на сърдечносъдова заболяемост. При метода се сравнява всеки пациент с всеки друг пациент в рамките на всяка страта по двойки, като сравнението се извършва по йерархичен принцип с използване на общата смъртност, последвана от честота на

хоспитализациите по сърдечносъдови причини, когато пациентите не могат да бъдат диференцирани въз основа на смъртността.

Този анализ показва значимо намаление ($p=0,0006$) на общата смъртност и честотата на хоспитализациите по сърдечносъдови причини при сборната група с дози тафамидис 20 mg и 80 mg спрямо плацебо (таблица 2).

Таблица 2: Първичен анализ по метода на Finkelstein-Schoenfeld (F-S) за обща смъртност и честота на хоспитализации по сърдечносъдови причини

Първичен анализ	Сборно тафамидис N= 264	Плацебо N=177
Брой (%) живи участници* на месец 30	186 (70,5)	101 (57,1)
Средно хоспитализации по сърдечносъдови причини в рамките на 30 месеца (на пациент за година) сред живите участници на месец 30 [†]	0,297	0,455
p-стойност от F-S метод	0,0006	

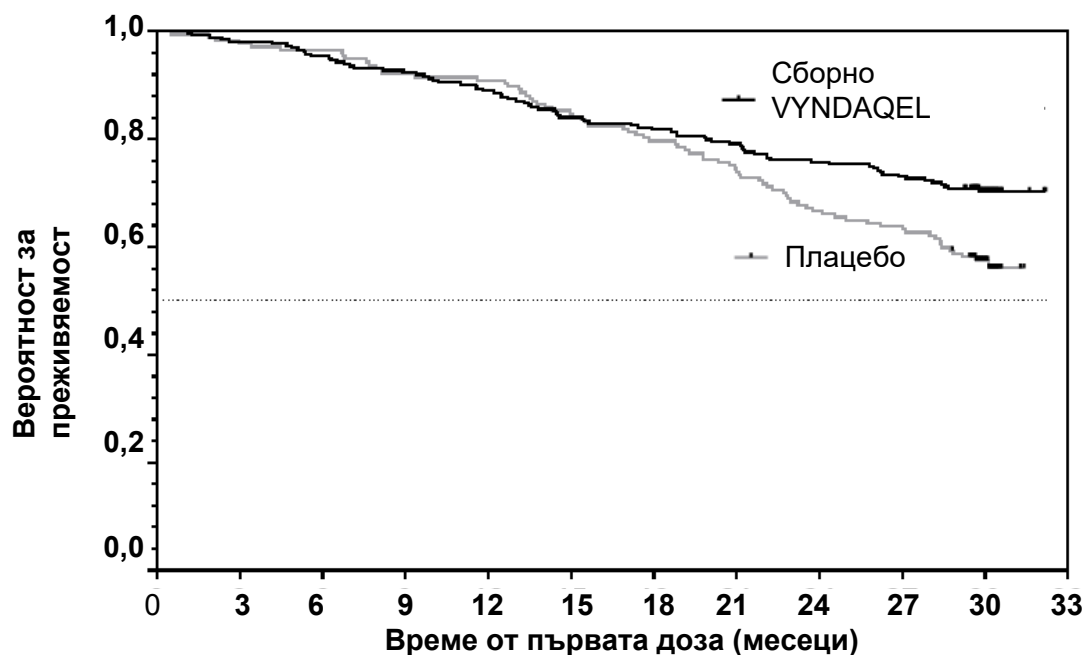
* Сърдечната трансплантация и имплантирането на сърдечно механично подпомагащо устройство се считат индикатори за приближаване на терминалния стадий. Като такива тези участници са третираны при анализа като еквивалент на смърт. Поради това такива участници не са включени в “Брой живи участници на месец 30”, дори ако са живи въз основа на 30-месечната оценка за проследяване на жизнения статус.

† Описателно средно при тези, които преживяват 30 месеца.

Анализът на отделните компоненти на първичния анализ (обща смъртност и хоспитализации по сърдечносъдови причини) също показва значителни намаления при тафамидис спрямо плацебо.

Коефициентът на риск от модела на Cox за пропорционалност на риска за обща смъртност е 0,698 (95% CI 0,508; 0,958) за сборната група на тафамидис, показвайки 30,2% намаление на риска от смърт спрямо групата на плацебо ($p=0,0259$). Кривите на Kaplan-Meier за времето до събитие обща смъртност е представена на фигура 1.

Фигура 1: Обща смъртност*



Пациенти, оставащи в риск
(кумулятивни събития)

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

* Сърдечната трансплантация и сърдечните механични подпомагачи устройства се считат за смърт. Коефициентът на риск от модела на Сох за пропорционалност на риска с лечение, TTR генотип (вариантен и див тип), и изходна класификация по Нюйоркската кардиологична асоциация (NYHA) (комбинирани класове I и II по NYHA, и клас III по NYHA) като фактори.

Има значително по-малко хоспитализации по сърдечносъдови причини с тафамидис в сравнение с плацебо, като намалението на риска е 32,4% (таблица 3).

Таблица 3: Честота на хоспитализации по сърдечносъдови причини

	Сборно тафамидис N=264	Плацебо N=177
Общ (%) брой участници с хоспитализации по сърдечносъдови причини	138 (52,3)	107 (60,5)
Хоспитализации по сърдечносъдови причини на година*	0,4750	0,7025
Сборно тафамидис спрямо плацебо разлика в лечението (относителен коефициент на риска)*	0,6761	
p-стойност*	< 0,0001	

Съкращение: NYHA=Нюйоркската кардиологична асоциация.

* Този анализ е базиран на регресионен модел на Poisson с лечение, TTR генотип (вариантен и див тип), изходна класификация по Нюйоркската кардиологична асоциация (NYHA) (комбинирани класове I и II по NYHA, и клас III по NYHA), лечение по TTR генотип взаимодействие и лечение по изходна класификация по NYHA като фактори.

Терапевтичният ефект на тафамидис върху функционалния капацитет и здравния статус е оценен съответно чрез тест с 6-минутно ходене (6-Minute Walk Test, 6MWT) и скората от Въпросника за кардиомиопатия от Канзас сити – Цялостно резюме (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-Overall Summary, KCCQ-OS) (включващо частите Общи симптоми, Физическо ограничение, Качество на живот и Социално ограничение). Значим терапевтичен ефект в полза на тафамидис е наблюдаван първо на месец 6 и той се запазва постоянен до месец 30 както по отношение на скората за 6MWT разстояние, така и на KCCQ-OS скората (таблица 4).

Таблица 4: Скорове за 6MWT и KCCQ-OS и съставлящите го части

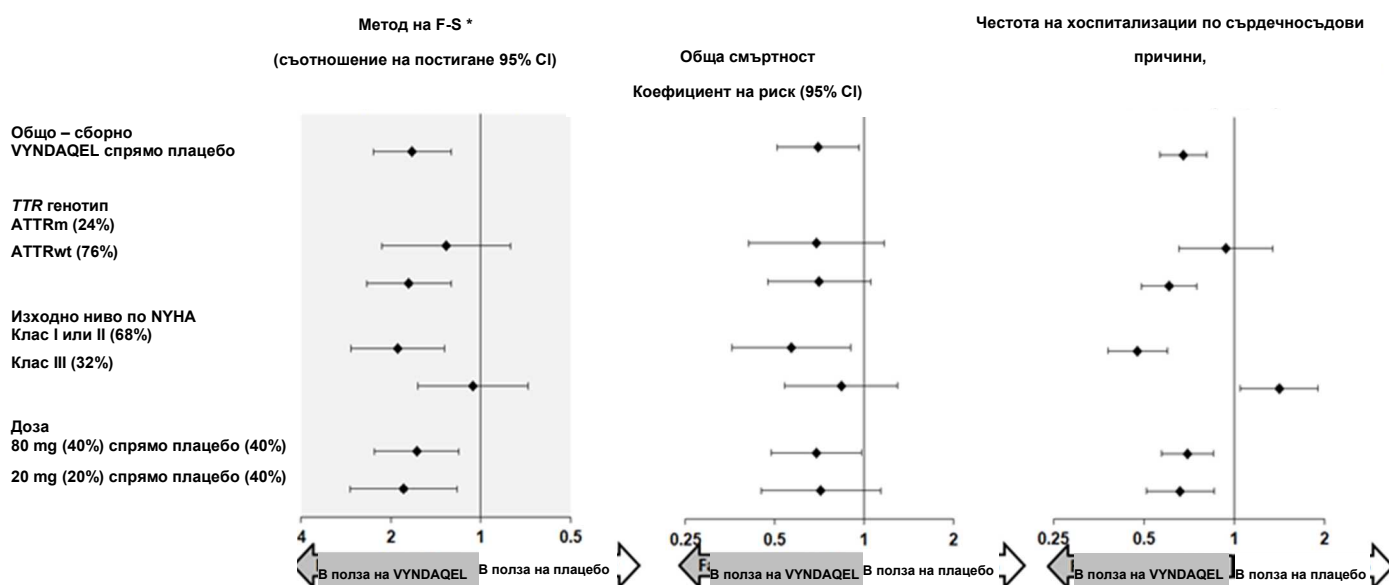
Крайни точки	Средно изходно ниво (SD)		Промени от изходното ниво до месец 30, LS средно (SE)		Терапевтична разлика спрямо плацебо LS (95% CI)	p-стойност
	Сборно тафамидис N=264	Плацебо N=177	Сборно тафамидис	Плацебо		
6MWT* (метра)	350,55 (121,30)	353,26 (125,98)	-54,87 (5,07)	-130,55 (9,80)	75,68 (57,56, 93,80)	p < 0,0001
KCCQ-OS*	67,27 (21,36)	65,90 (21,74)	-7,16 (1,42)	-20,81 (1,97)	13,65 (9,48, 17,83)	p < 0,0001

* По-високите стойности сочат по-добро здравословно състояние.

Съкращения: 6MWT=тест за 6-минутно ходене (6-Minute Walk Test); KCCQ-OS=Въпросник за кардиомиопатия от Канзас сити – Цялостно резюме (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-Overall Summary); LS=най-малките квадрати; CI=доверителен интервал.

Резултатите от метода на F-S, представени като съотношение на постигане за комбинираната крайна точка и нейните компоненти (обща смъртност и честота на хоспитализации по сърдечносъдови причини), системно са в полза на тафамидис спрямо плацебо по доза и при всички подгрупи (див тип, вариант и клас I и II, и III по NYHA), с изключение на честота на хоспитализации по сърдечносъдови причини при клас III по NYHA (фигура 2), която е по-висока в групата на лечение с тафамидис в сравнение с плацебо (вж. точка 4.2). Анализите на 6MWT и KCCQ-OS също са в полза на тафамидис спрямо плацебо в рамките на всяка подгрупа.

Фигура 2: Резултати от метода на F-S и компоненти по подгрупа и доза



Съкращения: ATTRm=вариантен транстиретинов амилоид, ATTRwt=див тип транстиретинов амилоид, F-S=Finkelstein-Schoenfeld, CI=доверителен интервал.

* F-S резултати, представени с използване на съотношение на постигане (базирано на обща смъртност и честота на хоспитализациите по сърдечносъдови причини). Съотношение на постигане е броят на двойките, “постигнали” лекувани пациенти, разделен на броя на двойките “постигнали” пациенти на плацебо.

Сърдечната трансплантация и сърдечните механични подпомагачи устройства се считат за смърт.

При прилагане на метода на F-S към всяка от дозовите групи индивидуално, тафамидис намалява комбинацията на обща смъртност и честота на хоспитализации по сърдечносъдови причини както за дозата от 80 mg, така и за 20 mg, сравнени с плацебо (съответно $p=0,0030$ и $p=0,0048$). Резултатите от първичния анализ, 6MWT на месец 30 и KCCQ-OS на месец 30 са статистически значими и за тафамидис меглумин 80 mg, и за тафамидис меглумин 20 mg спрямо плацебо, със сходни резултати за двете дози.

Липсват данни за ефикасност за тафамидис 61 mg, тъй като това количество активно вещество не е оценено в двойнослепото, плацебо-контролирано, рандомизирано проучване фаза 3. Относителната бионаличност на тафамидис 61 mg е сходна с тази на тафамидис меглумин 80 mg в стационарно състояние (вж. точка 5.2).

Супратерапевтична единична перорална доза от 400 mg тафамидис меглумин разтвор при здрави доброволци не показва удължаване на QTc интервала.

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучвания с тафамидис във всички подгрупи на педиатричната популация при транстиретинова амилоидоза (вж. точка 4.2 за информация относно употребата в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След перорално приложение на меките капсули веднъж дневно максималната пикова концентрация (C_{max}) се постига при медиана на времето (t_{max}) от 4 часа при тафамидис 61 mg и 2 часа при тафамидис меглумин 80 mg (4 x 20 mg) след прием на гладно. Едновременно приемане на храна с високо съдържание на мазнини, висококалорийна храна, променя скоростта на абсорбция, но не и степента на абсорбция. Тези данни подкрепят приложението на тафамидис със или без храна.

Разпределение

Тафамидис се свързва във висока степен с протеините в плазмата (> 99%). Привидният обем на разпределение в стационарно състояние е 18,5 литра.

Степента на свързването на тафамидис с плазмените протеини е оценена като е използвана плазма от животни и хора. Афинитетът на тафамидис към TTR е по-висок, отколкото този към албумин. Поради това има вероятност тафамидис да се свързва преференциално с TTR в плазмата, независимо от значително по-високата концентрация на албумин (600 μ M) спрямо TTR (3,6 μ M).

Биотрансформация и елиминиране

Няма категорично доказателство за билиарна екскреция на тафамидис при хора. Въз основа на предклиничните данни се предполага, че тафамидис се метаболизира чрез глюкурониране и се екскретира чрез жлъчката. Този път на биотрансформация е възможен при хора, тъй като приблизително 59% от общата приложена доза се открива във фецеса и около 22% се откриват

в урината. Въз основа на популационните фармакокинетични резултати привидният перорален клирънс на тафамидис е 0,263 l/h, а популационният среден полуживот е приблизително 49 часа.

Линейност на доза и време

Експозицията на тафамидис меглумин, при прием веднъж дневно, се повишава с увеличаване на дозата до 480 mg единична доза и многократни дози до 80 mg/ден. Като цяло повишенията са пропорционални или почти пропорционални на дозата и клирънсът на тафамидис е стационарен с течение на времето.

Относителната бионаличност на тафамидис 61 mg е сходна с тази на тафамидис меглумин 80 mg в стационарно състояние. Тафамидис и тафамидис меглумин не са взаимозаменяеми на базата на mg.

Фармакокинетичните параметри са подобни след еднократно и многократно приложение на доза от 20 mg тафамидис меглумин, което показва липса на индуциране или инхибиране на метаболизма на тафамидис.

Резултатите от прилагане на 15 mg до 60 mg перорален разтвор тафамидис меглумин един път дневно в продължение на 14 дни показват, че стационарно състояние се постига до Ден 14.

Специални популации

Чернодробно увреждане

Фармакокинетичните данни сочат намалена системна експозиция (около 40%) и увеличен общ клирънс (0,52 l/h спрямо 0,31 l/h) на тафамидис меглумин при пациенти с умерено чернодробно увреждане (скор от 7 – 9 включително по Child-Pugh) сравнено със здрави участници поради по-високата несвързана фракция на тафамидис. Тъй като пациентите с умерено чернодробно увреждане имат по-ниски нива на TTR отколкото здравите участници, не е необходимо адаптиране на дозата, тъй като стоихиометрията на тафамидис с неговия прицелен протеин TTR би била достатъчна за стабилизирането на TTR тетрамера. Експозицията на тафамидис при пациенти с тежко чернодробно увреждане не е известна.

Бъбречно увреждане

Тафамидис не е специално оценен в нарочно проучване при пациенти с бъбречно увреждане. Влиянието на креатининовия клирънс върху фармакокинетиката на тафамидис е оценено при популационен фармакокинетичен анализ при пациенти с креатининов клирънс над 18 ml/min. Фармакокинетичните очаквани стойности не показват разлика в привидния перорален клирънс на тафамидис при пациенти с креатининов клирънс под 80 ml/min в сравнение с тези с креатининов клирънс, по-голям или равен на 80 ml/min. Коригиране на дозата при пациенти с бъбречно увреждане не се счита за необходимо.

Старческа възраст

Въз основа на резултатите от популационната фармакокинетика индивиди ≥ 65 години имат средно 15% по-нисък очакван привиден перорален клирънс при стационарно състояние, сравнено с индивиди под 65-годишна възраст. Въпреки това разликата в клирънса води до $< 20\%$ повишение на средната C_{max} и AUC в сравнение с по-млади участници и не е клинично значима.

Връзки фармакокинетика-фармакодинамика

In vitro данните показват, че тафамидис не инхибира значимо цитохром P450 изоензимите CYP1A2, CYP3A4, CYP3A5, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 и CYP2D6. Не се очаква тафамидис да предизвика клинично значимо лекарствено взаимодействие, дължащо се на индукция на CYP1A2, CYP2B6 или CYP3A4.

In vitro проучванията предполагат, че е малко вероятно тафамидис да предизвика лекарствени взаимодействия при клинично значими концентрации със субстрати на UDP глюкуронилтрансферазата (UGT) системно. Тафамидис може да инхибира чревната активност на UGT1A1.

Тафамидис показва нисък потенциал за инхибиране на протеина, свързан с мултилекарствена резистентност (MDR1) (познат също като P-гликопротеин; P-gp) системно и в стомашно-чревния (СЧ) тракт, транспортера на органични катиони 2 (OCT2), мултилекарствения и токсин-екструдирател транспортер 1 (MATE1) и MATE2K, транспортиращия органични аниони полипептид 1B1 (OATP1B1) и OATP1B3 при клинично значими концентрации.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, проучвания за фертилитет и ранно ембрионално развитие, генотоксичност и карциногенен потенциал. В проучванията за токсичност при многократно прилагане и канцерогенност черният дроб се оказва прицелен орган за токсичността в различните изследвани видове. Чернодробни ефекти се наблюдават при експозиции, приблизително равни на AUC при хора в стационарно състояние при клинична доза от 61 mg тафамидис.

В проучване за токсичност за развитието при зайци са наблюдавани леко увеличение на скелетните малформации и промени, аборт при няколко женски, намалена ембрио-фетална преживяемост и намалено тегло на фетусите при експозиции, приблизително $\geq 2,1$ пъти AUC при хора в стационарно състояние при клиничната доза от 61 mg тафамидис.

В проучване на пре- и постнаталното развитие при плъхове с тафамидис се отбелязва намалена преживяемост и намалено тегло на малките след приложение на майката по време на бременността и кърменето при дози от 15 и 30 mg/kg/ден. Намаленото тегло на малките при мъжките се свързва със забавено сексуално съзряване (отделяне на препуциума) при 15 mg/kg/ден. Нарушено представяне в теста с воден лабиринт за учене и памет е наблюдавано при 15 mg/kg/ден. NOAEL за жизнеспособност и растеж в потомството на F1 поколенията след прилагане на тафамидис на майката по време на бременност и кърмене е 5 mg/kg/ден (еквивалентна доза на тафамидис при хора=0,8 mg/kg/ден), доза, приблизително равна на клинична доза от 61 mg тафамидис.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Състав на капсулата

Желатин (Е 441)
Глицерин (Е 422)
Червен железен оксид (Е 172)
Сорбитан
Сорбитол (Е 420)
Манитол (Е 421)

Пречистена вода

Капсулно съдържимо

Макрогол 400 (Е 1521)
Полисорбат 20 (Е 432)
Повидон (К-стойност 90)
Бутилиран хидрокситолуен (Е 321)

Печатно мастило (Opacode white)

Етилов алкохол
Изопропилов алкохол
Пречистена вода
Макрогол 400 (Е 1521)
Поливинил ацетат фталат
Пропиленгликол (Е 1520)
Титанов диоксид (Е 171)
Амониев хидроксид (Е 527) 28%

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Няма

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Перфорирани блистери с единични дози, от PVC/PA/Al/PVC-Al.

Видове опаковки: опаковка от 30 x 1 меки капсули и групова опаковка, съдържаща 90 (3 опаковки от 30 x 1) меки капсули.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/717/003

EU/1/11/717/004

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 16 ноември 2011 г.

Дата на последно подновяване: 22 юли 2016 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <https://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**
- Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПРИ ИЗВЪНРЕДНИ ОБСТОЯТЕЛСТВА**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Pfizer Service Company BV
Hermeslaan 111932 Zaventem
Белгия

или

Millmount Healthcare Limited
Block-7, City North Business Campus
Stamullen
K32 YD60
Ирландия

или

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Германия

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на Разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в

съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

Преди пускането на пазара на Vyndaqel (тафамидис) във всяка държава членка, ПРУ трябва да съгласува съдържанието и формата на Ръководството за медицинските специалисти, включително средствата за комуникация, начина на разпространение и всички други аспекти на програмата, с националния компетентен орган.

Ръководството за медицинските специалисти цели повишаване на информираността на предписващите относно:

- Необходимостта да се съветват пациентите за подходящите предпазни мерки, когато се използва тафамидис, по-конкретно да се избягва бременност и необходимостта от използване на ефективни контрацептивни методи.
- Съветване на пациентките да информират незабавно своя лекар в случай на експозиция на тафамидис по време на (или в рамките на 1 месец преди) бременност, за да може лекарят да го докладва и оцени.
- Ще се предостави възможност за включване в програмата TESPO – Засилено наблюдение на тафамидис по отношение на изхода от бременността (Tafamidis Enhanced Surveillance for Pregnancy Outcomes) в случай на експозиция на тафамидис по време на бременност, за да се събират допълнително данни за изхода от бременността, раждането, здравето на новороденото/кърмачето и 12-месечно проследяване при достигане на важен етап; подробности как да се съобщава за бременност при жени, приемащи Vyndaqel (тафамидис).
- Съветване на пациентите да се свържат със своя лекар за всякакви нежелани събития, докато приемат тафамидис, и напомняне на лекарите и фармацевтите за изискването да съобщават подозирани нежелани реакции, свързани с Vyndaqel (тафамидис).
- Клиничните критерии за диагностициране на ATTR-СМ преди предписване на тафамидис, за да се избегне приложение при неподходящи пациенти.

Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПРИ ИЗВЪНРЕДНИ ОБСТОЯТЕЛСТВА

Това е разрешение за употреба при извънредни обстоятелства и съгласно чл. 14, ал. 8 от Регламент (ЕО) № 726/2004 в определения срок ПРУ трябва да проведе следните мерки:

Описание	Срок
ПРУ ще предоставя актуализация на годишна база за всяка нова информация относно ефектите на Vyndaqel върху прогресията на заболяването и дългосрочната безопасност при не-Val30Met пациенти.	На годишна база, едновременно с подаването на периодичните актуализирани доклади за безопасност. (когато е приложимо)

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

Опаковка от 30 x 1 меки капсули – C BLUE BOX

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Vyndaqel 20 mg меки капсули
тафамидис меглумин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка мека капсула съдържа 20 mg микронизиран тафамидис меглумин, еквивалентно на 12,2 mg тафамидис.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Капсулата съдържа сорбитол (E 420). За повече информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

30 x 1 меки капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение
За да извадите капсулата: откъснете едно отделно гнездо от блистера и избутайте през алуминиевото фолио.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 25°C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/717/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Vyndaqel 20 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC {номер}
SN {номер}
NN {номер}

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

Групова опаковка от 90 (3 опаковки по 30 x 1) меки капсули – С BLUE BOX

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Vyndaqel 20 mg меки капсули
тафамидис меглумин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка мека капсула съдържа 20 mg микронизиран тафамидис меглумин, еквивалентно на 12,2 mg тафамидис.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Капсулата съдържа сорбитол (Е 420). За повече информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Групова опаковка: 90 (3 опаковки по 30 x 1) меки капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

За да извадите капсулата: откъснете едно отделно гнездо от блистера и избутайте през алуминиевото фолио.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 25°C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/717/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Vyndaqel 20 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC {номер}
SN {номер}
NN {номер}

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

Опаковка от 30 – за груповая опаковка от 90 (3 опаковки по 30 x 1) меки капсули – БЕЗ BLUE BOX

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Vyndaqel 20 mg меки капсули
тафамидис меглумин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка мека капсула съдържа 20 mg микронизиран тафамидис меглумин, еквивалентно на 12,2 mg тафамидис.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Капсулата съдържа сорбитол (Е 420). За повече информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

30 x 1 меки капсули. Част от груповая опаковка, не може да се продава отделно.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение
За да извадите капсулата: откъснете едно отделно гнездо от блистера и избутайте през алуминиевото фолио.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 25°C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/717/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Vyndaqel 20 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Неприложимо

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

Неприложимо

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР**

Перфорирани блистери с единични дози от 10 меки капсули x 20 mg Vyndaqel

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Vyndaqel 20 mg меки капсули
тафамидис меглумин

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pfizer Europe MA EEIG (като лого на ПРУ)

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

Опаковка от 30 x 1 меки капсули – C BLUE BOX

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Vyndaqel 61 mg меки капсули
тафамидис

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Всяка мека капсула съдържа 61 mg микронизиран тафамидис.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Капсулата съдържа сорбитол (E 420). За повече информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

30 x 1 меки капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

За да извадите капсулата: откъснете едно отделно гнездо от блистера и избутайте през алуминиевото фолио.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. СРОК НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/717/003

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Vyndaqel 61 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC {номер}
SN {номер}
NN {номер}

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

Групова опаковка от 90 (3 опаковки от 30 x 1) меки капсули – C BLUE BOX

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Vyndaqel 61 mg меки капсули
тафамидис

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Всяка мека капсула съдържа 61 mg микронизиран тафамидис.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Капсулата съдържа сорбитол (E 420). За повече информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Групова опаковка: 90 (3 опаковки по 30 x 1) меки капсули.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

За да извадите капсулата: откъснете едно отделно гнездо от блистера и избутайте през алуминиевото фолио.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. СРОК НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/717/004

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Vyndaqel 61 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC {номер}
SN {номер}
NN {номер}

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪТРЕШНА ОПАКОВКА

Опаковка от 30 – за груповая опаковка от 90 (3 опаковки по 30 x 1) меки капсули – БЕЗ BLUE BOX

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Vyndaqel 61 mg меки капсули
тафамидис

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Всяка мека капсула съдържа 61 mg микронизиран тафамидис.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Капсулата съдържа сорбитол (E 420). За повече информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

30 x 1 меки капсули. Част от груповая опаковка, не може да се продава отделно.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

За да извадите капсулата: откъснете едно отделно гнездо от блистера и избутайте през алуминиевото фолио.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. СРОК НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/717/004

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Vyndaqel 61 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Неприложимо.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

Неприложимо.

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР

Перфорирани блистери с единични дози от 10 x 61 mg Vyndaqel меки капсули

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Vyndaqel 61 mg меки капсули
тафамидис

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pfizer Europe MA EEIG (като лого на ПРУ)

3. СРОК НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Vyndaqel 20 mg меки капсули тафамидис меглумин (tafamidis meglumine)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Vyndaqel и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Vyndaqel
3. Как да приемате Vyndaqel
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Vyndaqel
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Vyndaqel и за какво се използва

Vyndaqel съдържа активното вещество тафамидис.

Vyndaqel е лекарство, което лекува заболяване, наречено транстиретинова амилоидоза. Транстиретиновата амилоидоза се причинява от белтък, наречен транстиретин (TTR), който не работи правилно. TTR е протеин, който пренася други вещества, например хормони в организма.

При пациентите с това заболяване TTR се разкъсва и може да образува нишки, наречени амилоид. Амилоидът може да се натрупа около Вашите нерви (познато като транстиретинова амилоидна полиневропатия или ATTR-PN) и на други места в тялото Ви. Амилоидът причинява симптомите на това заболяване. Когато това се случи, то пречи на нормалната им работа.

Vyndaqel може да предотврати разкъсването на TTR и образуването на амилоид. Това лекарство се използва за лечение на възрастни пациенти с това заболяване, чиито нерви са засегнати (хора със симптоматична полиневропатия), за забавяне на последваща прогресия на заболяването.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Vyndaqel

Не приемайте Vyndaqel

Ако сте алергични към тафамидис меглумин или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да приемете Vyndaqel.

- Жени, които могат да забременеят, трябва да използват контрацепция, докато приемат Vyndaqel, и да продължат контрацепцията един месец след спиране на лечението с Vyndaqel. Липсват данни за употребата на Vyndaqel при бременни жени.

Деца и юноши

Децата и юношите нямат симптоми на транстиретинова амилоидоза. Ето защо Vyndaqel не се използва при деца и юноши.

Други лекарства и Vyndaqel

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

Трябва да информирате Вашия лекар или фармацевт, ако приемате някое от следните:

- нестероидни противовъзпалителни лекарства
- диуретични лекарства (напр. фуросемид, буметанид)
- противоракови лекарства (напр. метотрексат, иматиниб)
- статини (напр. розувастатин)
- противовирусни лекарства (напр. озелтамивир, тенофовир, ганцикловир, адефовир, цидофовир, ламивудин, зидовудин, залцитабин)

Бременност, кърмене и фертилитет

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна, или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

- Не трябва да приемате Vyndaqel, ако сте бременна или кърмите.
- Ако можете да забременявате, трябва да използвате контрацептивни средства по време на лечението и в продължение на един месец след спиране на лечението.

Шофиране и работа с машини

Смята се, че Vyndaqel не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

Vyndaqel съдържа сорбитол

Това лекарство съдържа не повече от 44 mg сорбитол във всяка капсула. Сорбитолът е източник на фруктоза.

3. Как да приемате Vyndaqel

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Препоръчителната доза е една капсула Vyndaqel 20 mg (тафамидис меглумин), приета един път дневно.

Ако повърнете след като приемете това лекарство и откриете цяла капсулата Vyndaqel, трябва да вземете една допълнителна доза Vyndaqel в същия ден; ако не можете да откриете капсулата Vyndaqel, тогава не е необходима допълнителна доза Vyndaqel и може да продължите приема на Vyndaqel както обикновено на следващия ден.

Начин на приложение

Vyndaqel е за перорално приложение.

Меката капсула трябва да се поглъща цяла, да не се разчупва или разрязва.

Капсулата може да се приема със или без храна.

Инструкции за отваряне на блистерите

- Откъснете едно отделно гнездо от блистера по перфорираната линия.
- Избутайте капсулата през алуминиевото фолио.

Ако сте приели повече от необходимата доза Vyndaqel

Не трябва да приемате повече капсули, отколкото Ви е казал Вашият лекар. Свържете се с Вашия лекар, ако сте приели повече капсули, отколкото Ви е казано да вземате.

Ако сте пропуснали да приемете Vyndaqel

Ако сте пропуснали да приемете доза, вземете Вашите капсули веднага щом се сетите. Ако това е в рамките на 6 часа преди следващата Ви доза, оставете пропуснатата доза и вземете следващата доза по обичайното време. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако сте спрели приема на Vyndaqel

Не спирайте приема на Vyndaqel без да сте говорили предварително с Вашия лекар. Тъй като Vyndaqel действа, като стабилизира TTR протеина, ако спрете приема на Vyndaqel, протеинът няма да бъде стабилизирен повече и заболяването Ви може да прогресира.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Много чести: могат да засегнат повече от 1 на 10 души, са описани по-долу:

- Диария
- Инфекция на пикочните пътища (симптомите могат да включват болка или усещане за парене, когато уринирате, или честа нужда за уриниране)
- Болка в стомаха или корема

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Vyndaqel

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху блистера карта и върху картонената опаковка. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да не се съхранява над 25°C.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Vyndaqel

- Активно вещество: тафамидис. Всяка капсула съдържа 20 mg микронизиран тафамидис меглумин, еквивалентно на 12,2 mg тафамидис.
- Други съставки: желатин (E 441), глицерин (E 422), сорбитол (E 420) [вижте точка 2 „Vyndaqel съдържа сорбитол“], манитол (E 421), сорбитан, жълт железен оксид (E 172), титанов диоксид (E 171), пречистена вода, макрогол 400 (E 1521), сорбитанов моноолеат (E 494), полисорбат 80 (E 433), етанол, изопропилов алкохол, поливинил ацетат фталат, пропиленгликол (E 1520), кармин (E 120), брилянтно синьо fcf (E 133) и амониев хидроксид (E 527).

Как изглежда Vyndaqel и какво съдържа опаковката

Vyndaqel меки капсули са жълти, непрозрачни, продълговати (около 21 mm), с отпечатано „VYN 20“ в червено. Vyndaqel се предлага в два вида опаковки с перфорирани блистери с единични дози, от PVC/PA/Al/PVC-Al: опаковка от 30 x 1 меки капсули и груповая опаковка от 90 меки капсули, съставена от 3 картонени опаковки, всяка съдържаща 30 x 1 меки капсули. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба
Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Белгия

Производител
Pfizer Service Company BV
Hermeslaan 11
1932 Zaventem
Белгия

или

Millmount Healthcare Limited
Block-7, City North Business Campus
Stamullen
K32 YD60
Ирландия

или

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel: +370 5 251 4000

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

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel.: +36 1 488 37 00

Česká republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Danmark
Pfizer ApS
Tlf.: +45 44 20 11 00

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

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: +372 666 7500

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Ελλάδα
Pfizer Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 67 85 800

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.,
Tel.: +48 22 335 61 00

España

Pfizer, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

France

Pfizer
Tél +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22817690

Latvija

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

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Дата на последно преразглеждане на листовката {MM /TTTT}.

Това лекарство е разрешено за употреба при „извънредни обстоятелства“. Това означава, че поради рядкото разпространение на болестта до момента не е било възможно да се получи пълна информация за лекарството.

Всяка година Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация за лекарството и тази листовка съответно ще се актуализира.

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>. Посочени са също линкове към други уебсайтове, където може да се намери информация за редки заболявания и лечения.

Моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба на телефона, който е предоставен в тази листовка, ако тази листовка е трудна за виждане или четене, или бихте я искали в друг формат.

Листовка: информация за потребителя

Vyndaqel 61 mg меки капсули тафамидис (tafamidis)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Vyndaqel и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Vyndaqel
3. Как да приемате Vyndaqel
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Vyndaqel
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Vyndaqel и за какво се използва

Vyndaqel съдържа активното вещество тафамидис.

Vyndaqel е лекарство, което лекува заболяване, наречено транстиретинова амилоидоза. Транстиретиновата амилоидоза се причинява от белтък, наречен транстиретин (TTR), който не работи правилно. TTR е протеин, който пренася други вещества, например хормони в организма.

При пациентите с това заболяване TTR се разкъсва и може да образува нишки, наречени амилоид. Амилоидът може да се натрупа между клетките в сърцето Ви (известно като транстиретинова амилоидна кардиомиопатия или ATTR-CM) и на други места в тялото Ви. Амилоидът причинява симптомите на това заболяване. Когато това се получи в сърцето, това пречи на нормалната работа на сърцето.

Vyndaqel може да предотврати разкъсването на TTR и образуването на амилоид. Това лекарство се използва за лечение на възрастни пациенти, при които сърцето е засегнато (хора със симптоматична кардиомиопатия).

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Vyndaqel

Не приемайте Vyndaqel

Ако сте алергични към тафамидис или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да приемете Vyndaqel.

- Жени, които могат да забременеят, трябва да използват контрацепция, докато приемат Vyndaqel, и да продължат контрацепцията един месец след спиране на лечението с Vyndaqel. Липсват данни за употребата на Vyndaqel при бременни жени.

Деца и юноши

Деца и юноши нямат симптоми на транстиретинова амилоидоза. Ето защо Vyndaqel не се използва при деца и юноши.

Други лекарства и Vyndaqel

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Трябва да информирате Вашия лекар или фармацевт, ако приемате някое от следните:

- нестероидни противовъзпалителни лекарства
- диуретични лекарства (напр. фуросемид, буметанид)
- противоракови лекарства (напр. метотрексат, иматиниб)
- статини (напр. розувастатин)
- противовирусни лекарства (напр. озелтамивир, тенофовир, ганцикловир, адефовир, цидофовир, ламивудин, зидовудин, залцитабин)

Бременност, кърмене и фертилитет

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна, или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

- Не трябва да приемате Vyndaqel, ако сте бременна или кърмите.
- Ако можете да забременявате, трябва да използвате контрацептивни средства по време на лечение и в продължение на един месец след спиране на лечението.

Шофиране и работа с машини

Счита се, че Vyndaqel не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

Vyndaqel съдържа сорбитол

Това лекарство съдържа не повече от 44 mg сорбитол във всяка капсула. Сорбитолът е източник на фруктоза.

3. Как да приемате Vyndaqel

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Препоръчителната доза е една капсула Vyndaqel 61 mg (тафамидис), приета един път дневно.

Ако повърнете след като приемете това лекарство и откриете цяла капсула Vyndaqel, трябва да вземете допълнителна доза Vyndaqel в същия ден; ако не можете да откриете капсулата Vyndaqel, не е необходима допълнителна доза Vyndaqel и можете да продължите приема на Vyndaqel както обикновено на следващия ден.

Начин на приложение

Vyndaqel е за перорално приложение.

Меката капсула трябва да се поглъща цяла, да не се разчупва или разрязва.

Капсулата може да се приема със или без храна.

Инструкции за отваряне на блистерите

- Откъснете едно отделно гнездо от блистера по перфорираната линия.
- Избутайте капсулата през алуминиевото фолио.

Ако сте приели повече от необходимата доза Vyndaqel

Не трябва да приемате повече капсули, отколкото Ви е казал Вашият лекар. Свържете се с Вашия лекар, ако сте приели повече капсули, отколкото Ви е казано да вземате.

Ако сте пропуснали да приемете Vyndaqel

Ако сте пропуснали да приемете доза, вземете Вашите капсули веднага щом се сетите. Ако това е в рамките на 6 часа преди следващата Ви доза, оставете пропуснатата доза и вземете следващата доза по обичайното време. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако сте спрели приема на Vyndaqel

Не спирайте приема на Vyndaqel без да сте говорили предварително с Вашия лекар. Тъй като Vyndaqel действа, като стабилизира TTR протеина, ако спрете приема на Vyndaqel, протеинът няма да бъде стабилизирен повече и заболяването Ви може да прогресира.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Чести: може да засегнат до 1 на 10 души

- Диария
- Обрив, сърбеж

В клинични проучвания нежеланите реакции при пациенти, приемащи Vyndaqel, са най-общо сходни с тези при пациентите, които не приемат Vyndaqel. При пациентите с ATTR-СМ, лекувани с Vyndaqel, се съобщава по-често за отделяне на газове и повишение на чернодробните функционални показатели.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Vyndaqel

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху блистерната карта и върху опаковката. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Vyndaqel

- Активно вещество: тафамидис. Всяка капсула съдържа 61 mg микронизиран тафамидис.
- Други съставки: желатин (E 441), глицерин (E 422), сорбитол (E 420) [вижте точка 2 „Vyndaqel съдържа сорбитол“], манитол (E 421), сорбитан, червен железен оксид (E 172), пречистена вода, макрогол 400 (E 1521), полисорбат 20 (E 432), повидон (К-стойност 90), бутилиран хидрокситолуен (E321), етилов алкохол, изопропилов алкохол, поливинил ацетат фталат, пропиленгликол (E 1520), титанов диоксид (E 171) и амониев хидроксид (E 527).

Как изглежда Vyndaqel и какво съдържа опаковката

Vyndaqel меки капсули са червеникаво-кафяви, непрозрачни, продълговати (около 21 mm), с отпечатано “VYN 61” в бяло. Vyndaqel се предлага в два вида опаковки с перфорирани блистери с единични дози, от PVC/PA/Al/PVC-Al: опаковка от 30 x 1 меки капсули и групова опаковка от 90 меки капсули, съставена от 3 картонени опаковки, всяка съдържаща 30 x 1 меки капсули. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

Pfizer Service Company BV
Hermeslaan 111932 Zaventem
Белгия

или

Millmount Healthcare Limited
Block-7, City North Business Campus
Stamullen
K32 YD60
Ирландия

или

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба.

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel: +370 5 251 4000

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

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel.: +36 1 488 37 00

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

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Danmark
Pfizer ApS
Tlf.: +45 44 20 11 00

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

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: +372 666 7500

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Ελλάδα
Pfizer Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6785800

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.,
Tel.: +48 22 335 61 00

España
Pfizer, S.L.
Tel: +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

Hrvatska

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

Slovenija

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

Ireland

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

Slovenská republika

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Suomi/Finland

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

Italia

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

Sverige

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

Κύπρος

Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22817690

Latvija

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

Дата на последно преразглеждане на листовката {MM /TTTT}.

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>. Посочени са също линкове към други уебсайтове, където може да се намери информация за редки заболявания и лечения.

Моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба на телефона, който е предоставен в тази листовка, ако тази листовка е трудна за виждане или четене, или бихте я искали в друг формат.