**PŘÍLOHA I**

# SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. **NÁZEV PŘÍPRAVKU**

Vyndaqel 20 mg měkké tobolky

**2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ**

Jedna měkká tobolka obsahuje tafamidisum megluminum 20 mg v mikronizované formě odpovídající tafamidisum 12,2 mg.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna měkká tobolka obsahuje maximálně 44 mg sorbitolu (E 420).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

**3. LÉKOVÁ FORMA**

Měkká tobolka.

Žlutá, matná, podlouhlá (přibližně 21 mm dlouhá) tobolka s červeným potiskem “VYN 20”.

**4. KLINICKÉ ÚDAJE**

**4.1 Terapeutické indikace**

Přípravek Vyndaqel je indikovaný k léčbě amyloidózy z depozice transthyretinu u dospělých pacientů se symptomatickou polyneuropatií 1. stupně za účelem oddálení neurologického postižení.

**4.2 Dávkování a způsob podání**

Léčba může být zahájena pouze pod dohledem lékaře se zkušenostmi s léčbou pacientů s amyloidní polyneuropatií z depozice transthyretinu (ATTR-PN).

Dávkování

Doporučená dávka megluminové soli tafamidisu je 20 mg perorálně 1x denně.

Tafamidis a megluminová sůl tafamidisu nejsou vzájemně zaměnitelné dle dávky v mg.

Pokud dojde krátce po podání léčivého přípravku ke zvracení a je nalezena celá tobolka přípravku Vyndaqel, je nutné podat další dávku léku, je-li to možné. Není-li tobolka nalezena, není nutné podávat další dávku a následující den se podá normální dávka léku jako obvykle.

Zvláštní populace

*Starší pacienti*

U starších pacientů (≥ 65 let) není nutné upravovat dávku (viz bod 5.2).

*Porucha funkce jater a ledvin*

U pacientů s poruchou funkce ledvin ani s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater není nutné upravovat dávku. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu menší nebo rovna 30 ml/min) jsou k dispozici omezené údaje. Megluminová sůl tafamidisu nebyla hodnocena u pacientů s těžkou poruchou funkce jater a u těchto pacientů se doporučuje postupovat s opatrností (viz bod 5.2).

*Pediatrická populace*

Použití tafamidisu u pediatrické populace není relevantní.

Způsob podání

Perorální podání.

Měkké tobolky je nutné polykat vcelku a nesmí se kousat ani dělit. Přípravek Vyndaqel lze užít s jídlem či bez jídla.

**4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

**4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Ženy ve fertilním věku musí používat během léčby megluminovou solí tafamidisu účinnou kontracepci a pokračovat v jejím používání po dobu 1 měsíce po ukončení léčby tafamidis megluminem (viz bod 4.6).

Megluminovou sůl tafamidisu je nutné přidat ke standardní léčbě pacientů s ATTR-PN. Lékař musí pacienta sledovat a dále vyhodnocovat potřebu další léčby, včetně nutnosti orgánové transplantace, jako součást standardní péče. Protože nejsou k dispozici žádné údaje týkající se použití megluminové soli tafamidisu po transplantaci orgánů, je nutné u pacientů, kteří podstoupili transplantaci orgánů, megluminovou sůl tafamidisu vysadit.

Tento léčivý přípravek obsahuje v jedné tobolce maximálně 44 mg sorbitolu. Sorbitol je zdrojem fruktózy.

Je třeba brát v potaz aditivní účinek souběžně užívaných přípravků obsahujících sorbitol (nebo fruktosu) a množství sorbitolu (nebo fruktosy) přijímané ve stravě.

Obsah sorbitolu v léčivých přípravcích k perorálnímu použití může mít vliv na biologickou dostupnost jiných souběžně užívaných léčivých přípravků k perorálnímu použití.

**4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

V klinické studii se zdravými dobrovolníky 20 mg megluminové soli tafamidisu neindukovalo ani neinhibovalo enzym cytochromu P450 CYP3A4.

Tafamidis *in vitro* inhibuje efluxní transportér BCRP (breast cancer resistant protein) s IC50 = 1,16 μM a při klinicky relevantních koncentracích může vést k lékovým interakcím se substráty tohoto transportéru (např. methotrexátem, rosuvastatinem, imatinibem). V klinické studii se zdravými účastníky se expozice substrátu BCRP, rosuvastatinu, zvýšila přibližně 2násobně po vícečetném podání tafamidisu v denní dávce 61 mg.

Stejně tak tafamidis inhibuje transportéry pro vychytávání látek OAT1 a OAT3 (transportéry organických aniontů) s IC50 = 2,9 μM, resp. IC50 = 2,36 μM, a při klinicky relevantních koncentracích může vést k lékovým interakcím se substráty těchto transportérů (např. nesteroidními protizánětlivými léky, bumetanidem, furosemidem, lamivudinem, methotrexátem, oseltamivirem, tenofovirem, ganciklovirem, adefovirem, cidofovirem, zidovudinem, zalcitabinem). Na základě údajů *in vitro* jsou maximální očekávané změny v AUC substrátů OAT1 a OAT3 méně než 1,25 pro 20 mg dávku megluminové soli tafamidisu, a tudíž se nepředpokládá, že by inhibice transportérů OAT1 a OAT3 tafamidisem měla za následek klinicky významné interakce.

Nebyly provedeny žádné studie interakcí, které by hodnotily účinek jiných léčivých přípravků na megluminovou sůl tafamidisu.

Abnormální výsledky laboratorních testů

Tafamidis může způsobit snižování sérových koncentrací celkového thyroxinu bez doprovodné změny ve volném tyroxinu (T4) nebo hormonu TSH (Thyroid Stimulating Hormone). Tato pozorovaná změna v hodnotách celkového thyroxinu může pravděpodobně vzniknout v důsledku snížené vazby thyroxinu na transthyretin (TTR) nebo uvolňování z něj kvůli vysoké vazebné afinitě tafamidisu k thyroxinovému receptoru TTR. Nebyly pozorovány žádné klinické nálezy odpovídající dysfunkci štítné žlázy.

**4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku musí během léčby megluminovou solí tafamidisu a ještě jeden měsíc po ukončení terapie používat účinnou antikoncepci z důvodu delšího poločasu.

Těhotenství

Údaje o podávání megluminové soli tafamidisu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie se zvířaty prokázaly vývojovou toxicitu (viz bod 5.3). Tafamidis meglumin se nedoporučuje v průběhu těhotenství ani ženám ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci.

Kojení

Dostupné údaje získané u zvířat ukazují, že tafamidis se vylučuje do mateřského mléka. Není možné vyloučit riziko pro novorozence/kojence. Megluminová sůl tafamidisu se nesmí podávat během kojení.

Fertilita

V neklinických studiích nebyly pozorovány poruchy plodnosti (viz bod 5.3).

**4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Na základě farmakodynamického a farmakokinetického profilu se předpokládá, že megluminová sůl tafamidisu nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

**4.8 Nežádoucí účinky**

Souhrn bezpečnostního profilu

Celkové klinické údaje odrážejí expozici 127 pacientů s ATTR-PN megluminové soli tafamidisu v dávce 20 mg denně po dobu průměrně 538 dní (v rozmezí od 15 do 994 dní). Nežádoucí účinky byly zpravidla mírné až středně závažné.

Tabulka nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky jsou uvedeny níže podle tříd orgánových systémů MedDRA a kategorií četnosti s použitím standardní konvence: velmi časté (≥ 1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10) a méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100). Ve skupině četnosti jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti. Nežádoucí účinky hlášené v klinickém programu uvedené v tabulce níže odrážejí četnost, s níž se vyskytly v dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii fáze 3 (Fx-005).

|  |  |
| --- | --- |
| **Třída orgánových systémů** | **Velmi časté** |
| Infekce a infestace | Infekce močových cest |
| Gastrointestinální poruchy | Průjem |
| Bolest v epigastriu |

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx).

**4.9 Předávkování**

Příznaky

Existuje jen minimum klinických zkušeností s předávkováním. Během klinických hodnocení došlo u dvou pacientů s diagnózou amyloidní kardiomyopatie z depozice transthyretinu k požití jednorázové dávky megluminové soli tafamidisu 160 mg, aniž by se vyskytly jakékoli související nežádoucí příhody. Nejvyšší dávka megluminové soli tafamidisu podávaná zdravým dobrovolníkům v klinické studii byla 480 mg v jednotlivé dávce. Při této dávce byl hlášen jeden nežádoucí účinek související s léčbou, a to mírné hordeolum.

Léčba

V případě předávkování je třeba učinit standardní podpůrná opatření.

**5. FarmaKologicKÉ VLASTNOSTI**

**5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: jiná léčiva nervového systému, ATC kód N07XX08

Mechanismus účinku

Tafamidis je selektivním stabilizátorem TTR. Tafamidis se váže na TTR ve vazebných místech pro thyroxin, čímž stabilizuje tetramer a zpomaluje disociaci do monomerů, což je fáze určující rychlost patogeneze amyloidogenního procesu.

Farmakodynamické účinky

Amyloidóza z depozice transthyretinu je velice omezující onemocnění vznikající v důsledku hromadění různých nerozpustných fibrilárních proteinů neboli amyloidu v tkáních v takovém množství, které narušuje normální fungování. Fází, která určuje rychlost patogeneze amyloidózy z depozice transthyretinu, je rozklad transthyretinového tetrameru na monomery. Složené monomery podstupují částečnou denaturaci za vzniku jinak složených monomerních amyloidogenních meziproduktů. Tyto meziprodukty jsou poté chybně spojovány za vzniku rozpustných oligomerů, profilament, filament a amyloidních fibril. Tafamidis se se zápornou kooperativností váže na dvě vazební místa pro tyroxin původní tetramerové formy transthyretinu, čímž zabraňuje jeho rozkladu na monomery. Inhibice rozkladu tetrameru TTR je podstatou použití tafamidisu při zpomalování progrese onemocnění u pacientů s ATTR-PN 1. stupně.

Analýza stability TTR se použila jako farmakodynamický marker a vyhodnocovala stabilitu tetrameru TTR.

Tafamidis stabilizoval jak tetramer divokého typu, tak tetramery 14 TTR variant testované klinicky po jednodenní dávce tafamidisu. Tafamidis také stabilizoval tetramer TTR pro 25 variant testovaných *ex vivo*, což dokládá stabilizaci TTR u 40 amyloidogenních genotypů TTR.

Klinická účinnost a bezpečnost

Pivotní studie s megluminovou solí tafamidisu u pacientů s ATTR-PN 1. stupně měla charakter 18měsíčního, multicentrického, randomizovaného, dvojitě zaslepeného, placebem kontrolovaného klinického hodnocení. Studie zkoumala bezpečnost a účinnost megluminové soli tafamidisu podávaného 1x denně v dávce 20 mg u 128 pacientů s ATTR-PN s mutací Val30Met a primárně onemocněním 1. stupně; 126 ze 128 pacientů nevyžadovalo pomoc při chůzi. Primárním cílem bylo skóre postižení dolních končetin při neuropatii NIS-LL (Neuropathy Impairment Score of the Lower Limb, lékařem vyhodnocované neurologické vyšetření dolních končetin) a skóre kvality života Norfolk QOL-DN (Norfolk Quality of Life - Diabetic Neuropathy, pacientem hlášený výsledek, celková kvalita života [TQOL]). Mezi další parametry hodnocení patřilo sdružené skóre silných nervových vláken (nervová vodivost, vibrační práh a reakce srdeční frekvence na hluboké dýchání - heart rate response to deep breathing - HRDB) a funkce tenkých nervových vláken (testování termického prahu pro bolest a chlad a HRDB), jakož i hodnocení výživového stavu využívající modifikovaný body mass index (mBMI – BMI vynásobený hodnotou sérového albuminu v g/l). Z celkového počtu 91 pacientů, kteří dokončili 18měsíční léčebnou fázi, bylo 86 osob následně zařazeno do otevřeného rozšíření klinického hodnocení, v němž byla všem subjektům podávána dávka 20 mg megluminové soli tafamidisu 1x denně po dobu dalších 12 měsíců.

Po 18 měsících léčby byl větší počet pacientů léčených megluminovou solí tafamidisu respondéry NIS-LL (méně než dvoubodové zvýšení skóre NIS-LL). Výsledky předdefinované analýzy primárních cílových parametrů jsou uvedeny v následující tabulce:

| **Vyndaqel vs. placebo: NIS-LL a TQOL v 18. měsíci (Studie Fx-005)** |
| --- |
|  | **Placebo** | **Vyndaqel** |
| **Předdefinovaná analýza ITT** | **n=61** | **n=64** |
| Respondéři NIS-LL (% pacientů)  | 29,5 % | 45,3 % |
| Rozdíl (Vyndaqel minus placebo)95% IS rozdílu (p-hodnota) | 15,8 %-0,9 %, 32,5 % (0,068) |
| TQOL změna oproti výchozí hodnotě *LSMean (SE)\**  | 7,2 (2,36) | 2,0 (2,31) |
| Rozdíl v *LSMean (SE)\**95% IS rozdílu (p-hodnota) | -5,2 (3,31)-11,8; 1,3 (0,116) |
| **Předdefinovaná analýza hodnotitelné účinnosti** | **n=42** | **n=45** |
| Respondéři NIS-LL (% pacientů)  | 38,1 % | 60,0 % |
| Rozdíl (Vyndaqel minus placebo)95% IS rozdílu (p-hodnota) | 21,9 %1,4 %, 42,4 % (0,041) |
| TQOL změna oproti výchozí hodnotě *LSMean (SE)\**  | 8,9 (3,08) | 0,1 (2,98) |
| Rozdíl v *LSMean (SE)\**95% IS rozdílu (p-hodnota) | -8,8 (4,32)-17,4; -0,2 (0,045) |
| V předdefinované analýze ITT respondérů NIS-LL byli pacienti, kteří ukončili léčbu před 18. měsícem v důsledku transplantace jater, kategorizováni jako non-respondéři. Předdefinovaná analýza hodnocení účinnosti použila data pozorovaná u pacientů, kteří ukončili 18měsíční léčbu dle protokolu. |

Sekundární cílové parametry ukázaly, že léčba megluminovou solí tafamidisu měla za následek menší zhoršení neurologických funkcí a lepší výživový stav (mBMI), než tomu bylo ve skupině léčené placebem; výsledky viz následující tabulka.

|  |
| --- |
| **Sekundární cílové parametry, změny od výchozí hodnoty do 18. měsíce *LSMean (SE)*****(populace Intent-to-Treat) (studie Fx-005)** |
|  | Placebon=61  | Vyndaqeln=64  | P-value | Vyndaqel % změny vzhledem k placebu |
| změna NIS-LL oproti výchozí*LSMean (SE)*  | 5,8 (0,96) | 2,8 (0,95) | 0,027 | -52 % |
| změna u silných vláken oproti výchozí *LSMean (SE)*  | 3,2 (0,63) | 1,5 (0,62) | 0,066 | -53 % |
| změna u tenkých vláken oproti výchozí *LSMean (SE)*  | 1,6 (0,32) | 0,3 (0,31) | 0,005 | -81 % |
| změna mBMI oproti výchozí *LSMean (SE)*  | -33,8 (11,8) | 39,3 (11,5) | <0,0001 | n/a |
| mBMI bylo derivováno jako součin sérového albuminu a BMINa základě analýzy rozptylu opakovaných měření se změnou od výchozí hodnoty jako závislou proměnnou, nestrukturovanou kovarianční maticí, typem léčby, měsícem a léčbou podle měsíce jako fixními účinky a subjektem jako náhodným účinkem v daném modelu.n/a – neuvádí se. |

V rámci otevřeného rozšíření studie byla míra změny NIS-LL během 12 měsíců léčby podobná míře pozorované u pacientů, kteří byli randomizováni a léčeni tafamidisem v předcházejících 18 měsících.

Účinky tafamidisu byly hodnoceny u pacientů s ATTR-PN bez mutace Val30Met v podpůrné otevřené studii s 21 pacienty a v postmarketingové observační studii s 39 pacienty. Na základě výsledků těchto studií, mechanismu účinku tafamidisu a výsledků TTR stabilizace lze očekávat, že megluminová sůl tafamidisu může být prospěšná u pacientů se stupněm 1 ATTR-PN způsobené mutací jiného typu než Val30Met.

Účinky tafamidisu byly hodnoceny v dvojitě zaslepené a placebem kontrolované randomizované studii se 3 rameny u 441 pacientů s transthyretinovou amyloidózní kardiomyopatií (ATTR-CM) divokého typu nebo dědičné podstaty. Primární analýza prokázala významnou redukci mortality (p = 0,0006) z jakýchkoli příčin a četnosti hospitalizací z kardiovaskulárních důvodů ve skupině s poolovanou megluminovou solí tafamidisu v dávce 20 mg a 80 mg oproti placebu (Tabulka 2).

Supraterapeutická, jednorázová, 400mg perorální dávka roztoku tafamidisu nevykazovala u zdravých dobrovolníků žádný účinek na prodloužení intervalu QTc.

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s tafamidisem u všech podskupin pediatrické populace u amyloidózy z depozice transthyretinu (viz bod 4.2 Použití u dětí).

Tento léčivý přípravek byl registrován za „výjimečných okolností“. Znamená to, že vzhledem ke vzácné povaze onemocnění, pro které je indikován, nebylo možné získat úplné informace o přínosech a rizicích tohoto léčivého přípravku. Evropská agentura pro léčivé přípravky každoročně vyhodnotí jakékoli nově dostupné informace a tento souhrn údajů o přípravku bude podle potřeby aktualizován.

**5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Absorpce

Po perorálním podání měkké tobolky jednou denně je vrcholové koncentrace (Cmax) dosaženo během střední hodnoty času (tmax) 4 hod. po podání nalačno. Při současné konzumaci potravy s vysokým obsahem tuku a kalorií se absorpce změnila, neklesá však její rozsah. Tyto výsledky podporují podávání tafamidisu s jídlem či bez jídla.

Distribuce

Tafamidis se silně váže na bílkoviny v plazmě (> 99 %). Zdánlivý distribuční objem v rovnovážném stavu činí 16 litrů.

Rozsah, v jakém se tafamidis váže na bílkoviny v plazmě, byl hodnocen pomocí zvířecí a lidské plazmy. Afinita tafamidisu k TTR je větší než k albuminu. Proto je pravděpodobnější, že se tafamidis v plazmě bude preferenčně vázat na TTR navzdory významně vyšším koncentracím albuminu (600 μM) v porovnání s TTR (3,6 μM).

Biotransformace a eliminace

U lidí nejsou k dispozici žádné zřejmé důkazy o vylučování tafamidisu do žluči. Na základě předklinických údajů se zdá, že tafamidis je metabolizován glukuronizací a je vylučován žlučí. Tento způsob biotransformace se pravděpodobně uplatňuje i u lidí, jelikož přibližně 59 % celkové podané látky je nalezeno ve stolici a přibližně 22 % v moči. Na základě výsledků z populační farmakokinetiky je zjevná perorální clearance megluminové soli tafamidisu 0,228 l/hod a střední hodnota populačního poločasu eliminace je přibližně 49 hodin.

Dávka a linearita v čase

Expozice jednodenní dávce megluminové soli tafamidisu se zvyšovala se zvyšující se dávkou až do jednorázové dávky 480 mg a vícečetných dávek až 80 mg/den. Obecně platilo, že nárůsty byly úměrné nebo téměř úměrné k dávce a clearance tafamidisu byla v průběhu času ustálená.

Farmakokinetické parametry byly podobné po jednotlivém i opakovaném podání dávky 20 mg megluminové soli tafamidisu, což naznačuje, že při metabolizaci tafamidisu nedochází k indukci ani inhibici.

Výsledky 14denního podávání perorálního roztoku megluminové soli tafamidisu v dávce 15 mg až 60 mg 1x denně ukázaly, že rovnovážný stav byl dosažen do 14. dne.

Zvláštní populace

*Porucha funkce jater*

Farmakokinetické údaje ukazují, že u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (skóre dle Child-Pugh 7-9, včetně) klesá systémová expozice (přibližně o 40 %) a narůstá celková clearance (0,52 l/hod oproti 0,31 l/hod) megluminové soli tafamidisu v porovnání se zdravými subjekty, vlivem vyššího podílu volné frakce tafamidisu. Jelikož je u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater hladina TTR nižší než u zdravých subjektů, není potřebné upravovat dávku, jelikož stoichiometrie tafamidisu s cílovou bílkovinou TTR by měla být pro stabilizaci tetrameru TTR dostatečná. Expozice tafamidisu u pacientů se závažnou poruchou funkce jater není známa.

*Porucha funkce ledvin*

Tafamidis nebyl specificky hodnocen v samostatné studii u pacientů s poruchou funkce ledvin. Vliv clearance kreatininu na farmakokinetiku tafamidisu byl hodnocen v populační farmakokinetické analýze pacientů s clearance kreatininu vyšší než 18 ml/min. Z farmakokinetických odhadů nevyplývá žádný rozdíl mezi zjevnou perorální clearance tafamidisu u pacientů s clearance kreatininu nižší než 80 ml/min v porovnání s pacienty s clearance kreatininu vyšší nebo rovnou 80 ml/min. Úprava dávky u pacientů s narušenou funkcí ledvin se nepovažuje za nutnou.

*Starší pacienti*

Na základě výsledků populační farmakokinetiky byl u subjektů ve věku ≥ 65 let zjištěn v průměru o 15 % nižší odhad zjevné perorální clearance v ustáleném stavu oproti osobám mladším 65 let. Nicméně rozdíl v clearance vede k < 20% nárůstům průměrné hodnoty Cmax a AUC v porovnání s mladšími subjekty a není klinicky významný.

Farmakokinetické/farmakodynamické vztahy

Údaje *in vitro* také naznačují, že tafamidis významně neinhibuje enzymy cytochromu P450 CYP1A2, CYP3A4, CYP3A5, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 a CYP2D6. Neočekává se, že by tafamidis způsoboval klinicky relevantní lékové interakce kvůli indukci enzymů CYP1A2, CYP2B6 nebo CYP3A4.

Studie *in vitro* naznačují, že tafamidis při klinicky významných koncentracích pravděpodobně nebude způsobovat systémové lékové interakce se substráty UDP glukuronosyltransferázy (UGT). Tafamidis může inhibovat aktivitu enzymu UGT1A1 ve střevech.

Tafamidis vykazoval nízký potenciál systémové a gastrointestinální inhibice proteinu MDR1 (Multi-Drug Resistant Protein) (také známého jako P‑glykoprotein; P-gp), transportéru organických kationtů 2 (OCT2), transportéru MATE1 (Multidrug And Toxin Extrusion) a MATE2K, polypeptidu transportujícího organické anionty 1B1 (OATP1B1) a OATP1B3 při klinicky významných koncentracích.

**5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, fertility a časného embryonálního vývoje, genotoxicity a kancerogenního potenciálu neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Podle studií toxicity při podávání opakovaných dávek a studií kancerogenity se jako cílový orgán pro toxicitu u různých zkoumaných zvířecích druhů jeví játra. Účinky na játra byly pozorovány při expozici přibližně ≥ 2,5násobně vyšší, než je AUC u člověka v ustáleném stavu při klinické dávce 20 mg megluminové soli tafamidisu.

V rámci studie vývojové toxicity u králíků bylo zaznamenáno mírné zvýšení výskytu skeletálních malformací a odchylek, ztráta plodu u několika samic, snížení přežívání embryí/plodů a snížení hmotnosti plodu při expozicích přibližně ≥ 7,2násobně vyšších, než je hodnota AUC v ustáleném stavu u člověka po klinické dávce 20 mg megluminové soli tafamidisu.

Při studii prenatálního a postnatálního vývoje laboratorních potkanů s tafamidisem byly zaznamenány nižší hodnoty přežití a hmotnosti mláďat po podání dávky matkám během jejich březosti a laktace dávkami 15 a 30 mg/kg/den. Snížení hmotnosti mláďat u samců bylo spojeno s opožděním pohlavního vyzrávání (oddělení předkožky) při dávce 15 mg/kg/den. Při dávce 15 mg/kg/den bylo pozorováno snížení výkonnosti při hodnocení učení a paměti v navigačních testech. Hodnota NOAEL pro životaschopnost a růst potomků generace F1 po podání dávky matkám během těhotenství a laktace tafamidisem činila 5 mg/kg/den (ekvivalentní dávka u člověka = 0,8 mg/kg/den), což je dávka přibližně 4,6násobně vyšší, než je klinická dávka 20 mg megluminové soli tafamidisu.

**6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

**6.1 Seznam pomocných látek**

Obal tobolky:

Želatina (E 441)

Glycerol (E 422)

Žlutý oxid železitý (E 172)

Sorbitan

Sorbitol (E 420)

Mannitol (E 421)

Oxid titaničitý (E 171)

Čištěná voda

Obsah tobolky:

Makrogol 400 (E 1521)

Sorbitan-oleát (E 494)

Polysorbát 80 (E 433)

Potiskový inkoust (nachový):

Ethanol

Isopropylalkohol

Čištěná voda

Makrogol 400 (E 1521)

Poly(vinyl-acetát)-ftalát

Propylenglykol (E 1520)

Karmín (E 120)

Brilantní modř FCF (E 133)

Koncentrovaný roztok amoniaku (E 527)

**6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

**6.3 Doba použitelnosti**

2 roky

**6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

**6.5 Druh obalu a obsah balení**

PVC/PA/Al/PVC-Al perforované blistry pro jednotlivou dávku.

Velikost balení: balení obsahující 30 x 1 měkkou tobolku nebo vícečetné balení obsahující 90 měkkých tobolek (3 balení po 30 x 1).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

* 1. **Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

**7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Pfizer Europe MA EEIG

Boulevard de la Plaine 17

1050 Bruxelles

Belgie

**8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

EU/1/11/717/001

EU/1/11/717/002

1. **DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 16. listopadu 2011

Datum posledního prodloužení registrace: 22. července 2016

1. **DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <https://www.ema.europa.eu>.

Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. **NÁZEV PŘÍPRAVKU**

Vyndaqel 61 mg měkké tobolky

**2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ**

Jedna měkká tobolka obsahuje tafamidisum 61 mg v mikronizované formě.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna měkká tobolka obsahuje maximálně 44 mg sorbitolu (E 420).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

**3. LÉKOVÁ FORMA**

Měkká tobolka.

Červenohnědá, matná, podlouhlá (přibližně 21 mm dlouhá) tobolka s bílým potiskem „VYN 61“.

**4. KLINICKÉ ÚDAJE**

**4.1 Terapeutické indikace**

Přípravek Vyndaqel je indikovaný k léčbě dědičné transthyretinové amyloidózy nebo transthyretinové amyloidózy divokého typu u dospělých pacientů s kardiomyopatií (ATTR-CM).

**4.2 Dávkování a způsob podání**

Léčba může být zahájena pouze pod dohledem lékaře se zkušenostmi s léčbou pacientů s amyloidózou nebo kardiomyopatií.

Pokud existuje podezření u pacientů se specifickou anamnézou nebo se známkami srdečního selhání či kardiomyopatie, lékař se zkušenostmi s léčbou amyloidózy nebo kardiomyopatie musí stanovit etiologickou diagnózu a potvrdit ATTR-CM a vyloučit amyloidózu AL před zahájením podávání tafamidisu, a to za použití vhodných vyšetřovacích nástrojů, jako je: kostní scintigrafie a vyšetření krve/moči a/nebo histologické vyšetření pomocí biopsie a genotypizace transthyretinu (TTR) k určení zda jde o divoký typ či dědičnou formu.

Dávkování

Doporučená dávka je jedna tobolka přípravku Vyndaqel 61 mg (tafamidis) perorálně 1x denně (viz bod 5.1).

Vyndaqel 61 mg (tafamidis) odpovídá 80 mg megluminové soli tafamidisu. Tafamidis a megluminová sůl tafamidisu nejsou vzájemně zaměnitelné dle dávky v mg (viz bod 5.2).

Přípravek Vyndaqel se má začít podávat co nejdříve v průběhu onemocnění, kdy může být klinický přínos na progresi onemocnění znatelnější. Stejně tak pokud je srdeční poškození způsobené amyloidy již v pokročilejším stadiu, jako je například třída III dle klasifikace NYHA, rozhodnutí o zahájení nebo pokračování v léčbě je na zodpovědnosti lékaře se zkušenostmi s léčbou pacientů s amyloidózou nebo kardiomyopatií (viz bod 5.1). Pro pacienty s třídou IV dle klasifikace NYHA jsou k dispozici omezené klinické údaje.

Pokud dojde krátce po podání léčivého přípravku ke zvracení a je nalezena celá tobolka přípravku Vyndaqel, je nutné podat další dávku léku, je-li to možné. Není-li tobolka nalezena, není nutné podávat další dávku a následující den se podá normální dávka léku jako obvykle.

Zvláštní populace

*Starší pacienti*

U starších pacientů (≥ 65 let) není nutné upravovat dávku (viz bod 5.2).

*Porucha funkce jater a ledvin*

U pacientů s poruchou funkce ledvin ani s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater není nutné upravovat dávku. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu menší nebo rovna 30 ml/min) jsou k dispozici omezené údaje. Tafamidis nebyl hodnocen u pacientů s těžkou poruchou funkce jater a u těchto pacientů se doporučuje postupovat s opatrností (viz bod 5.2).

*Pediatrická populace*

Použití tafamidisu u pediatrické populace není relevantní.

Způsob podání

Perorální podání.

Měkké tobolky je nutné polykat vcelku a nesmí se kousat ani dělit. Přípravek Vyndaqel lze užít s jídlem či bez jídla.

**4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

**4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Ženy ve fertilním věku musí používat během léčby tafamidisem účinnou kontracepci a pokračovat v jejím používání po dobu 1 měsíce po ukončení léčby tafamidisem (viz bod 4.6).

Tafamidis je nutné přidat ke standardní léčbě pacientů s amyloidózou z depozice transthyretinu. Lékař musí pacienta sledovat a dále vyhodnocovat potřebu další léčby, včetně nutnosti orgánové transplantace, jako součást standardní péče. Protože nejsou k dispozici žádné údaje týkající se použití tafamidisu po transplantaci orgánů, je nutné u pacientů, kteří podstoupili transplantaci orgánů, tafamidis vysadit.

Tento léčivý přípravek obsahuje v jedné tobolce maximálně 44 mg sorbitolu. Sorbitol je zdrojem fruktózy.

Je třeba brát v potaz aditivní účinek souběžně užívaných přípravků obsahujících sorbitol (nebo fruktosu) a množství sorbitolu (nebo fruktosy) přijímané ve stravě.

Obsah sorbitolu v léčivých přípravcích k perorálnímu použití může mít vliv na biologickou dostupnost jiných souběžně užívaných léčivých přípravků k perorálnímu použití.

**4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

V klinické studii se zdravými dobrovolníky 20 mg megluminové soli tafamidisu neindukovalo ani neinhibovalo enzym cytochromu P450 CYP3A4.

Tafamidis *in vitro* inhibuje efluxní transportér BCRP (breast cancer resistant protein) při dávce tafamidisu 61 mg/den s IC50 = 1,16 μM a při klinicky relevantních koncentracích může vést k lékovým interakcím se substráty tohoto transportéru (např. methotrexátem, rosuvastatinem, imatinibem). V klinické studii se zdravými účastníky se expozice substrátu BCRP, rosuvastatinu, zvýšila přibližně 2násobně po vícečetném podání tafamidisu v denní dávce 61 mg.

Stejně tak tafamidis inhibuje transportéry pro vychytávání látek OAT1 a OAT3 (transportéry organických aniontů) s IC50 = 2,9 μM, resp. IC50 = 2,36 μM, a při klinicky relevantních koncentracích může vést k lékovým interakcím se substráty těchto transportérů (např. nesteroidními protizánětlivými léky, bumetanidem, furosemidem, lamivudinem, methotrexátem, oseltamivirem, tenofovirem, ganciklovirem, adefovirem, cidofovirem, zidovudinem, zalcitabinem). Na základě údajů *in vitro* jsou maximální očekávané změny v AUC substrátů OAT1 a OAT3 méně než 1,25 pro 61mg dávku tafamidisu, a tudíž se nepředpokládá, že by inhibice transportérů OAT1 a OAT3 tafamidisem měla za následek klinicky významné interakce.

Nebyly provedeny žádné studie interakcí, které by hodnotily účinek jiných léčivých přípravků na tafamidis.

Abnormální výsledky laboratorních testů

Tafamidis může způsobit snižování sérových koncentrací celkového thyroxinu bez doprovodné změny ve volném tyroxinu (T4) nebo hormonu TSH (Thyroid Stimulating Hormone). Tato pozorovaná změna v hodnotách celkového thyroxinu může pravděpodobně vzniknout v důsledku snížené vazby thyroxinu na TTR nebo uvolňování z něj kvůli vysoké vazebné afinitě tafamidisu k thyroxinovému receptoru TTR. Nebyly pozorovány žádné klinické nálezy odpovídající dysfunkci štítné žlázy.

**4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku musí během léčby tafamidisem a ještě jeden měsíc po ukončení terapie používat účinnou antikoncepci z důvodu delšího poločasu.

Těhotenství

Údaje o podávání tafamidisu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie se zvířaty prokázaly vývojovou toxicitu (viz bod 5.3). Tafamidis se nedoporučuje v průběhu těhotenství ani ženám ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci.

Kojení

Dostupné údaje získané u zvířat ukazují, že tafamidis se vylučuje do mateřského mléka. Není možné vyloučit riziko pro novorozence/kojence. Tafamidis se nesmí podávat během kojení.

Fertilita

V neklinických studiích nebyly pozorovány poruchy plodnosti (viz bod 5.3).

**4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Na základě farmakodynamického a farmakokinetického profilu se předpokládá, že tafamidis nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

**4.8 Nežádoucí účinky**

Souhrn bezpečnostního profilu

Celkové klinické údaje odrážejí expozici 176 pacientů s ATTR-CM megluminové soli tafamidisu v dávce 80 mg (podávané jako 4 x 20 mg) denně v placebem kontrolované studii o délce 30 měsíců u pacientů s diagnostikovanou ATTR-CM (viz bod 5.1).

Četnost nežádoucích příhod u pacientů léčených 80 mg megluminové soli tafamidisu byla obecně podobná a srovnatelná s placebem.

Následující nežádoucí příhody byly hlášeny častěji u pacientů léčených megluminovou solí tafamidisu 80 mg v porovnání s placebem: flatulence [8 pacientů (4,5 %) vs. 3 pacienti (1,7 %)] a zvýšené hodnoty u testů jaterních funkcí [6 pacientů (3,4 %) vs. 2 pacienti (1,1 %)]. Příčinná souvislost nebyla zjištěna.

Z otevřeného dlouhodobého rozšíření studie jsou dostupné údaje o bezpečnosti u tafamidisu v dávce 61 mg.

Tabulka nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky jsou uvedeny níže podle tříd orgánových systémů MedDRA a kategorií četnosti s použitím standardní konvence: velmi časté (≥ 1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10) a méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti. Nežádoucí účinky uvedené v tabulce níže pochází z kumulativních klinických údajů účastníků s ATTR-CM.

|  |  |
| --- | --- |
| **Třídy orgánových systémů** | **Časté** |
| Gastrointestinální poruchy | Průjem |
| Poruchy kůže a podkožní tkáně | VyrážkaPruritus |

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx).

**4.9 Předávkování**

Příznaky

Existuje jen minimum klinických zkušeností s předávkováním. Během klinických hodnocení došlo u dvou pacientů s diagnózou ATTR-CM k požití jednorázové dávky megluminové solí tafamidisu 160 mg, aniž by se vyskytly jakékoli související nežádoucí příhody. Nejvyšší dávka megluminové soli tafamidisu podávaná zdravým dobrovolníkům v klinické studii byla 480 mg v jednotlivé dávce. Při této dávce byl hlášen jeden nežádoucí účinek související s léčbou, a to mírné hordeolum.

Léčba

V případě předávkování je třeba učinit standardní podpůrná opatření.

**5. FarmaKologicKÉ VLASTNOSTI**

**5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: jiná léčiva nervového systému, ATC kód N07XX08

Mechanismus účinku

Tafamidis je selektivním stabilizátorem TTR. Tafamidis se váže na TTR ve vazebných místech pro thyroxin, čímž stabilizuje tetramer a zpomaluje disociaci do monomerů, což je fáze určující rychlost patogeneze amyloidogenního procesu.

Farmakodynamické účinky

Amyloidóza z depozice transthyretinu je velice omezující onemocnění vznikající v důsledku hromadění různých nerozpustných fibrilárních proteinů neboli amyloidu v tkáních v takovém množství, které narušuje normální fungování. Fází, která určuje rychlost patogeneze amyloidózy z depozice transthyretinu, je rozklad transthyretinového tetrameru na monomery. Složené monomery podstupují částečnou denaturaci za vzniku jinak složených monomerních amyloidogenních meziproduktů. Tyto meziprodukty jsou poté chybně spojovány za vzniku rozpustných oligomerů, profilament, filament a amyloidních fibril. Tafamidis se se zápornou kooperativností váže na dvě vazební místa pro tyroxin původní tetramerové formy transthyretinu, čímž zabraňuje jeho rozkladu na monomery. Inhibice rozkladu tetrameru TTR je podstatou použití tafamidisu u pacientů s ATTR-CM.

Analýza stability TTR se použila jako farmakodynamický marker a vyhodnocovala stabilitu tetrameru TTR.

Tafamidis stabilizoval jak tetramer divokého typu, tak tetramery 14 TTR variant testované klinicky po jednodenní dávce tafamidisu. Tafamidis také stabilizoval tetramer TTR pro 25 variant testovaných *ex vivo*, což dokládá stabilizaci TTR u 40 amyloidogenních genotypů TTR.

V multicentrické, mezinárodní, dvojitě zaslepené a placebem kontrolované randomizované studii (viz bod Klinická účinnost a bezpečnost) byla stabilizace TTR pozorována po 1. měsíci a byla udržena až do 30. měsíce.

Biomarkery související se srdečním selháním (NT-proBNP a troponin I) hovořily ve prospěch přípravku Vyndaqel oproti placebu.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost byla prokázána v multicentrické, mezinárodní, dvojitě zaslepené a placebem kontrolované randomizované studii se 3 rameny a 441 pacienty s ATTR-CM divokého typu nebo dědičné podstaty.

Pacienti byli randomizováni do skupiny dostávající megluminovou sůl tafamidisu 20 mg (n = 88) nebo 80 mg [podáváno jako čtyři 20mg tobolky megluminové soli tafamidisu] (n = 176), nebo odpovídající placebo (n = 177) jednou denně jako doplněk ke standardní léčbě (např. diuretikům) po dobu 30 měsíců. Přiřazení léčby bylo stratifikováno podle přítomnosti nebo nepřítomnosti variantního genotypu TTR a také podle výchozího stupně závažnosti onemocnění (třída NYHA). Tabulka 1 uvádí demografické a výchozí charakteristiky pacientů.

**Tabulka 1: Demografické a výchozí charakteristiky pacientů**

| **Charakteristika** | **Poolovaný tafamidis****n=264** | **Placebo****n=177** |
| --- | --- | --- |
| Věk – roky |
| Průměr (směrodatná odchylka) | 74,5 (7,2) | 74,1 (6,7) |
| Medián (minimum, maximum) | 75 (46, 88) | 74 (51, 89) |
| Pohlaví – počet (%) |
| Muži | 241 (91,3) | 157 (88,7) |
| Ženy | 23 (8,7) | 20 (11,3) |
| *TTR* genotyp – počet (%) |
| ATTRm  | 63 (23,9) | 43 (24,3) |
| ATTRwt  | 201 (76,1) | 134 (75,7) |
| Třída dle klasifikace NYHA – počet (%) |  |  |
| Třída I dle klasifikace NYHA | 24 (9,1) | 13 (7,3) |
| Třída II dle klasifikace NYHA | 162 (61,4) | 101 (57,1) |
| Třída III dle klasifikace NYHA | 78 (29,5) | 63 (35,6) |

Zkratky: ATTRm = variantní transthyretinová amyloidóza, ATTRwt = transthyretinová amyloidóza divokého typu, NYHA = New York Heart Association.

Při primární analýze se aplikovala hierarchická kombinace metodou Finkelstein-Schoenfeld (F-S) na mortalitu z jakýchkoli příčin a četnost hospitalizací z kardiovaskulárních důvodů, která je definována jako počet, kolikrát byl subjekt hospitalizován (tj. byl přijat do nemocnice) kvůli kardiovaskulární morbiditě. Metoda párově a hierarchickým způsobem porovnávala jednotlivé pacienty s ostatními v dané vrstvě z hlediska mortality z jakýchkoli příčin následované četností hospitalizací z kardiovaskulárních důvodů, pokud pacienty nešlo diferencovat na základě mortality.

Při této analýze se prokázalo významné snížení (p = 0,0006) v mortalitě z jakýchkoli příčin a četnosti hospitalizací z kardiovaskulárních důvodů ve skupině s poolovaným tafamidisem v dávce 20 mg a 80 mg oproti placebu (Tabulka 2).

**Tabulka 2:** **Primární analýza aplikující metodu Finkelstein-Schoenfeld (F-S) na mortalitu z jakýchkoli příčin a četnost hospitalizací z kardiovaskulárních důvodů**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Primární analýza** | **Poolovaný tafamidis****n=264** | **Placebo****n=177** |
| Počet (%) živých subjektů\* ve 30. měsíci | 186 (70,5) | 101 (57,1) |
| Průměr hospitalizací z kardiovaskulárních důvodů během 30 měsíců (na pacienta ročně) mezi pacienty, kteří byli ve 30. měsíci naživu† | 0,297 | 0,455 |
| p-hodnota získaná z F-S metody | 0,0006 |

\* Srdeční transplantace a implantace mechanické srdeční podpory jsou považovány za indikátory blížící se konečné fáze. Proto jsou takové subjekty v analýze považovány již za mrtvé a nejsou zahrnuty do čísla "Počet živých subjektů v 30. měsíc", ani pokud jsou tyto subjekty naživu i podle kontrolního vyšetření životních funkcí v 30. měsíci.

† Deskriptivní průměr mezi subjekty, které přežily 30 měsíců.

Analýza jednotlivých složek primární analýzy (mortalita z jakýchkoli příčin a četnost hospitalizací z kardiovaskulárních důvodů) také prokázala významná snížení pro tafamidis oproti placebu.

Poměr rizik získaný z Coxova modelu proporcionálních rizik pro mortalitu z jakýchkoli příčin ve skupině s poolovaným tafamidisem byl 0,698 (95% CI 0,508; 0,958), což svědčí o 30,2% snížení rizika úmrtí v porovnání se skupinou s placebem (p = 0,0259). Kaplan-Meierův graf doby do mortality z jakýchkoli příčin je uveden na Obrázku 1.

**Obrázek 1: Mortalita z jakýchkoli příčin\***



Subjekty setrvávající v riziku

(kumulativní příhody)

Poolovaný VYNDAQEL

**Pravděpodobnost přežití**

**1,0**

**0,8**

**0,6**

**0,4**

**0,2**

**0,0**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Poolovaný | 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 |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Placebo | 177 | 173 | 171 | 163 | 161 | 150 | 141 | 131 | 118 | 113 | 51 | 0 |
|  | 0 | 4 | 6 | 14 | 16 | 27 | 36 | 46 | 59 | 64 | 75 | 76 |

Placebo

0 **3 6 9 12 15 18 21 24 27 30 33**

**Doba od první dávky (měsíce)**

\* Srdeční transplantace a mechanická srdeční podpora považovány za rovné úmrtí. Poměr rizik z Coxova modelu proporcionálních rizik s léčbou, TTR genotypem (variantní a divoký typ) a výchozí klasifikací dle asociace New York Heart Association (NYHA) (třídy I a II dle klasifikace NYHA v kombinaci a třída III dle klasifikace NYHA) jako faktory.

U tafamidisu bylo v porovnání s placebem významně méně hospitalizací z kardiovaskulárních důvodů s redukcí rizika o 32,4 % (Tabulka 3).

**Tabulka 3: Četnost hospitalizací z kardiovaskulárních důvodů**

|  | **Poolovaný tafamidis****n=264** | **Placebo****n=177** |
| --- | --- | --- |
| Celkový počet (%) subjektů s hospitalizací z kardiovaskulárních důvodů  | 138 (52,3) | 107 (60,5) |
| Hospitalizace z kardiovaskulárních důvodů ročně\* | 0,4750 | 0,7025 |
| Rozdíl mezi poolovaným tafamidisem a placebem (relativní poměr rizik)\* | 0,6761 |
| p-hodnota\* | < 0,0001 |

Zkratky: NYHA = New York Heart Association.

\* Tato analýza byla založena na Poissonově regresním modelu s léčbou, TTR genotypem (variantní a divoký typ), výchozí klasifikací dle asociace New York Heart Association (NYHA) třídy I a II dle klasifikace NYHA v kombinaci a třída III dle klasifikace NYHA), interakcí léčby podle TTR genotypu a interakcí léčby podle výchozí klasifikace NYHA jako faktory.

Účinek léčby tafamidisem na funkční kapacitu a zdravotní stav byl hodnocen pomocí 6 minutového testu chůzí (6MWT) a skóre z dotazníku o kardiomyopatii Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-Overall Summary (KCCQ-OS) (složeného z hlavních sekcí Celkové příznaky, Fyzická omezení, Kvalita života a Společenská omezení). Významný účinek léčby ve prospěch tafamidisu byl poprvé pozorován 6. měsíc a setrvával až do 30. měsíce, co se týče vzdálenosti z testu 6MWT a skóre KCCQ-OS (Tabulka 4).

**Tabulka 4: 6MWT a KCCQ-OS a skóre z jednotlivých složek**

| **Cílové parametry** | **Výchozí průměr (SD)** | **Změna oproti vých. stavu ve 30. měsíci, LS průměr (SE)** | **Rozdíl oproti placebu** **LS průměr (95% CI)** | ***p-hodnota*** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Poolovaný tafamidis****n=264** | **Placebo****n=177** | **Poolovaný tafamidis**  | **Placebo** |
| **6MWT\* (metry)** | 350,55(121,30) | 353,26(125,98) | -54,87(5,07) | -130,55(9,80) | 75,68(57,56; 93,80) | *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 |

\* Vyšší hodnoty indikují lepší zdravotní stav.

Zkraty: 6MWT = 6minutový test chůzí; KCCQ-OS = dotazník o kardiomyopatii Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-Overall Summary; LS = nejmenší čtverce; CI = interval spolehlivosti.

Výsledky z F-S metody představované vítězným poměrem pro kombinovaný cílový parametr a jeho složky (mortalita z jakýchkoli příčin a četnost hospitalizací z kardiovaskulárních důvodů) konzistentně hovořily ve prospěch tafamidisu oproti placebu na základě dávky a napříč všemi podskupinami (divoký typ, variantní a třída I a II, a třída III klasifikace NYHA) s výjimkou četnosti hospitalizací z kardiovaskulárních důvodů ve třídě III dle klasifikace NYHA (Obrázek 2), která je ve skupině léčené tafamidisem vyšší ve srovnání s placebem (viz bod 4.2). Analýzy parametrů 6MWT a KCCQ-OS v jednotlivých podskupinách také upřednostňují tafamidis při srovnání s placebem.

**Obrázek 2: Výsledky z metody F-S a jednotlivé složky podle podskupiny a dávky**



**Pro placebo**

**Pro placebo**

**Pro placebo**

**Pro VYNDAQEL**

**Pro VYNDAQEL**

**Pro VYNDAQEL**

**Četnost hospitalizace z důvodu kardiovaskulárních příhod –**

**poměr rizik (95% CI)**

**Mortalita z jakýchkoli příčin –**

**poměr rizik (95% CI)**

**Metoda F-S\***

**(vítězný poměr 95% CI)**

**Celkové – poolovaný VYNDAQEL oproti placebu**

***Genotyp TTR***

**ATTRm (24 %)**

**ATTRwt (76 %)**

**Výchozí klasifikace dle NYHA**

**Třída I nebo II (68 %)**

**Třída III (32 %)**

**Dávka**

**80 mg (40 %) oproti placebu (40 %)**

**20 mg (20 %) oproti placebu (40 %)**

Zkratky: ATTRm = variantní transthyretinový amyloid, ATTRwt = transthyretinový amyloid divokého typu, F-S = Finkelstein‑Schoenfeld, CI = interval spolehlivosti.

\* Uváděné výsledky F-S používají vítězný poměr (na základě mortality z jakýchkoli příčin a četnosti hospitalizací z kardiovaskulárních důvodů). Vítězný poměr je počet párových „vítězství“ u léčených pacientů dělený počtem párových „vítězství“ u pacientů s placebem.

Srdeční transplantace a mechanická srdeční podpora považovány za rovné úmrtí.

Po použití F-S metody na každou skupinu podle dávky, snížil tafamidis kombinaci mortality z jakýchkoli příčin a četnost hospitalizací z kardiovaskulárních důvodů u skupiny s dávkou 80 mg i 20 mg v porovnání s placebem (p= 0,0030 resp. p=0,0048). Výsledky primární analýzy, 6MWT ve 30. měsíci a KCCQ-QS ve 30. měsíci byly statisticky významné u dávky 80 mg i 20 mg v porovnání s placebem, s podobnými výsledky u obou dávek.

Údaje o účinnosti tafamidisu v dávce 61 mg nejsou dostupné, protože tato léková forma nebyla hodnocena ve dvojitě zaslepené randomizované studii fáze 3 kontrolované placebem. Relativní biologická dostupnost tafamidisu 61 mg je podobná megluminové soli tafamidisu 80 mg v ustáleném stavu (viz bod 5.2).

Supraterapeutická jednorázová perorální dávka 400 mg megluminové soli tafamidisu v roztoku podaná zdravým dobrovolníkům nevedla k prokazatelnému prodloužení intervalu QTc.

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s tafamidisem u všech podskupin pediatrické populace s amyloidózou z depozice transthyretinu (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

**5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Absorpce

Po perorálním podání měkké tobolky jednou denně je vrcholové koncentrace (Cmax) dosaženo během střední hodnoty času (tmax) 4 hod. u tafamidisu 61 mg a 2 hod. u megluminové soli tafamidisu 80 mg (4 x 20 mg) po podání nalačno. Při současné konzumaci potravy s vysokým obsahem tuku a kalorií se absorpce změnila, neklesá však její rozsah. Tyto výsledky podporují podávání tafamidisu s jídlem či bez jídla.

Distribuce

Tafamidis se silně váže na bílkoviny v plazmě (> 99 %). Zdánlivý distribuční objem v rovnovážném stavu činí 18,5 litru.

Rozsah, v jakém se tafamidis váže na bílkoviny v plazmě, byl hodnocen pomocí zvířecí a lidské plazmy. Afinita tafamidisu k TTR je větší než k albuminu. Proto je pravděpodobnější, že se tafamidis v plazmě bude preferenčně vázat na TTR navzdory významně vyšším koncentracím albuminu (600 μM) v porovnání s TTR (3,6 μM).

Biotransformace a eliminace

U lidí nejsou k dispozici žádné zřejmé důkazy o vylučování tafamidisu do žluči. Na základě předklinických údajů se zdá, že tafamidis je metabolizován glukuronizací a je vylučován žlučí. Tento způsob biotransformace se pravděpodobně uplatňuje i u lidí, jelikož přibližně 59 % celkové podané látky je nalezeno ve stolici a přibližně 22 % v moči. Na základě výsledků z populační farmakokinetiky je zjevná perorální clearance tafamidisu 0,263 l/hod a střední hodnota populačního poločasu eliminace je přibližně 49 hodin.

Dávka a linearita v čase

Expozice jednodenní dávce megluminové soli tafamidisu se zvyšovala se zvyšující se dávkou až do jednorázové dávky 480 mg a vícečetných dávek až 80 mg/den. Obecně platilo, že nárůsty byly úměrné nebo téměř úměrné k dávce a clearance tafamidisu byla v průběhu času ustálená.

Relativní biologická dostupnost tafamidisu 61 mg je podobná jako u megluminové soli tafamidisu 80 mg v ustáleném stavu. Tafamidis a megluminová sůl tafamidisu nejsou vzájemně zaměnitelné podle dávky v mg.

Farmakokinetické parametry byly podobné po jednotlivém i opakovaném podání dávky 20 mg megluminové soli tafamidisu, což naznačuje, že při metabolizaci tafamidisu nedochází k indukci ani inhibici.

Výsledky 14denního podávání perorálního roztoku megluminové soli tafamidisu v dávce 15 mg až 60 mg 1x denně ukázaly, že ustálený stav byl dosažen do 14. dne.

Zvláštní populace

*Porucha funkce jater*

Farmakokinetické údaje ukazují, že u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (skóre dle Child-Pugh 7–9, včetně) klesá systémová expozice (přibližně o 40 %) a narůstá celková clearance (0,52 l/hod oproti 0,31 l/hod) megluminové soli tafamidisu v porovnání se zdravými subjekty, vlivem vyššího podílu volné frakce tafamidisu. Jelikož je u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater hladina TTR nižší než u zdravých subjektů, není potřebné upravovat dávku, jelikož stoichiometrie tafamidisu s cílovou bílkovinou TTR by měla být pro stabilizaci tetrameru TTR dostatečná. Expozice tafamidisu u pacientů se závažnou poruchou funkce jater není známa.

*Porucha funkce ledvin*

Tafamidis nebyl specificky hodnocen v samostatné studii u pacientů s poruchou funkce ledvin. Vliv clearance kreatininu na farmakokinetiku tafamidisu byl hodnocen v populační farmakokinetické analýze pacientů s clearance kreatininu vyšší než 18 ml/min. Z farmakokinetických odhadů nevyplývá žádný rozdíl mezi zjevnou perorální clearance tafamidisu u pacientů s clearance kreatininu nižší než 80 ml/min v porovnání s pacienty s clearance kreatininu vyšší nebo rovnou 80 ml/min. Úprava dávky u pacientů s narušenou funkcí ledvin se nepovažuje za nutnou.

*Starší pacienti*

Na základě výsledků populační farmakokinetiky byl u subjektů ve věku ≥ 65 let zjištěn v průměru o 15 % nižší odhad zjevné perorální clearance v ustáleném stavu oproti osobám mladším 65 let. Nicméně rozdíl v clearance vede k < 20% nárůstům průměrné hodnoty Cmax a AUC v porovnání s mladšími subjekty a není klinicky významný.

Farmakokinetické/farmakodynamické vztahy

Údaje *in vitro* naznačují, že tafamidis významně neinhibuje enzymy cytochromu P450 CYP1A2, CYP3A4, CYP3A5, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 a CYP2D6. Neočekává se, že by tafamidis způsoboval klinicky relevantní lékové interakce kvůli indukci enzymů CYP1A2, CYP2B6 nebo CYP3A4.

Studie *in vitro* naznačují, že tafamidis při klinicky významných koncentracích pravděpodobně nebude způsobovat systémové lékové interakce se substráty UDP glukuronosyltransferázy (UGT). Tafamidis může inhibovat aktivitu enzymu UGT1A1 ve střevech.

Tafamidis vykazoval nízký potenciál systémové a gastrointestinální inhibice proteinu MDR1 (Multi-Drug Resistant Protein) (také známého jako P‑glykoprotein; P-gp), transportéru organických kationtů 2 (OCT2), transportéru MATE1 (Multidrug And Toxin Extrusion) a MATE2K, polypeptidu transportujícího organické anionty 1B1 (OATP1B1) a OATP1B3 při klinicky významných koncentracích.

**5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, fertility a časného embryonálního vývoje, genotoxicity a kancerogenního potenciálu neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Podle studií toxicity při podávání opakovaných dávek a studií kancerogenity se jako cílový orgán pro toxicitu u různých zkoumaných zvířecích druhů jeví játra. Účinky na játra byly pozorovány při expozici přibližně odpovídající AUC u člověka v ustáleném stavu při klinické dávce 61 mg tafamidisu.

V rámci studie vývojové toxicity u králíků bylo zaznamenáno mírné zvýšení výskytu skeletálních malformací a odchylek, ztráta plodu u několika samic, snížení přežívání embryí/plodů a snížení hmotnosti plodu při expozicích přibližně ≥ 2,1násobně vyšších, než je hodnota AUC v ustáleném stavu u člověka po klinické dávce 61 mg tafamidisu.

Při studii prenatálního a postnatálního vývoje laboratorních potkanů s tafamidisem byly zaznamenány nižší hodnoty přežití a hmotnosti mláďat po podání dávky matkám během jejich březosti a laktace dávkami 15 a 30 mg/kg/den. Snížení hmotnosti mláďat u samců bylo spojeno s opožděním pohlavního vyzrávání (oddělení předkožky) při dávce 15 mg/kg/den. Při dávce 15 mg/kg/den bylo pozorováno Snížení výkonnosti při hodnocení učení a paměti v navigačních testech. Hodnota NOAEL pro životaschopnost a růst potomků generace F1 po podání dávky matkám během těhotenství a laktace tafamidisem činila 5 mg/kg/den (ekvivalentní dávka u člověka = 0,8 mg/kg/den), což je dávka přibližně odpovídající klinické dávce 61 mg tafamidisu.

**6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

**6.1 Seznam pomocných látek**

Obal tobolky:

Želatina (E 441)

Glycerol (E 422)

Červený oxid železitý (E 172)

Sorbitan

Sorbitol (E 420)

Mannitol (E 421)

Čištěná voda

Obsah tobolky:

Makrogol 400 (E 1521)

Polysorbát 80 (E 433)

Povidon (K90)

Butylhydroxytoluen (E 321)

Potiskový inkoust (bílý Opacode):

Ethanol

Isopropylalkohol

Čištěná voda

Makrogol 400 (E 1521)

Poly(vinyl-acetát)-ftalát

Propylenglykol (E 1520)

Oxid titaničitý (E 171)

Koncentrovaný roztok amoniaku (E 527)

**6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

**6.3 Doba použitelnosti**

2 roky

**6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Žádné.

**6.5 Druh obalu a obsah balení**

PVC/PA/Al/PVC-Al perforované blistry pro jednotlivou dávku.

Velikost balení: balení obsahující 30 x 1 měkkou tobolku nebo vícečetné balení obsahující 90 měkkých tobolek (3 balení po 30 x 1).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

* 1. **Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

**7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Pfizer Europe MA EEIG

Boulevard de la Plaine 17

1050 Bruxelles

Belgie

**8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

EU/1/11/717/003

EU/1/11/717/004

1. **DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 16. listopadu 2011

Datum posledního prodloužení registrace: 22. července 2016

1. **DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <https://www.ema.europa.eu>.

 **PŘÍLOHA II**

**A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

**B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**

**C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**

**D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

**E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ OPATŘENÍ PRO REGISTRACI PŘÍPRAVKU ZA VÝJIMEČNÝCH OKOLNOSTÍ**

# A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Pfizer Service Company BV

 Hermeslaan 11

1932 Zaventem

Belgie

nebo

Millmount Healthcare Limited

Block-7, City North Business Campus

Stamullen

K32 YD60

Irsko

nebo

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH

Mooswaldallee 1

79108 Freiburg Im Breisgau

Německo

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

# B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz Příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

# C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

* **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

# D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

* **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

* na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
* při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).
* **Další opatření k minimalizaci rizik**

Před uvedením přípravku Vyndaqel (tafamidis) na trh v každém členském státě, odsouhlasí držitel rozhodnutí o registraci s národní regulační autoritou obsah a formát Edukačních materiálů pro zdravotnické pracovníky, včetně komunikačních prostředků, způsobu distribuce a dalších aspektů programu.

Edukační materiály pro zdravotnické pracovníky mají u předepisujících lékařů zvýšit povědomí o:

* nutnosti informovat pacienty o vhodných opatřeních při užívání tafamidisu, zejména o nutnosti zabránění těhotenství a potřebě používat účinné antikoncepční metody.
* instrukcí pacientkám, aby okamžitě informovaly svého ošetřujícího lékaře v případě expozice tafamidisu během těhotenství (nebo do 1 měsíce před těhotenstvím), z důvodu možného nahlášení a vyhodnocení lékařem.
* zapojení do programu pro sledování těhotenství při léčbě tafamidisem (Tafamidis Enhanced Surveillance for Pregnancy Outcomes –TESPO) v případě otěhotnění pacientky během léčby tafamidisem za účelem sběru dalších dat o výsledcích těhotenství, porodu, zdraví novorozence/kojence a jeho následné sledování po dobu 12 měsíců; a poskytnutí informace o tom, jak hlásit těhotenství pacientek léčených přípravkem Vyndaqel (tafamidis).
* instrukcí pacientům, aby se obrátili na svého ošetřujícího lékaře při výskytu nežádoucích účinků během léčby tafamidisem a upozornění pro lékaře a lékárníky o povinnosti hlásit podezření na nežádoucí účinky související s přípravkem Vyndaqel (tafamidis).
* klinických kritérií pro diagnózu ATTR-CM, před předepsáním tafamidisu, aby se zabránilo předepsání tafamidisu nevhodnému pacientovi.

# E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ OPATŘENÍ PRO REGISTRACI PŘÍPRAVKU ZA VÝJIMEČNÝCH OKOLNOSTÍ

Tato registrace byla schválena za „výjimečných okolností“, a proto podle čl. 14 odst. 8 nařízení (ES) č. 726/2004 držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu následující opatření:

| Popis | Termín splnění |
| --- | --- |
| Držitel rozhodnutí o registraci bude poskytovat každoročně aktualizované zprávy o jakýchkoli nových informacích ohledně účinků přípravku Vyndaqel na progresi onemocnění a jeho dlouhodobé bezpečnosti u pacientů bez mutace Val30Met. | Každý rok, současně s předkládáním pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (pokud je vhodné) |

**PŘÍLOHA III**

**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

# A. OZNAČENÍ NA OBALU

|  |
| --- |
| **ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU****Krabička****Balení obsahující 30 x 1 měkkou tobolku – S BLUE BOXEM** |

|  |
| --- |
| **1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU** |

Vyndaqel 20 mg měkké tobolky

tafamidisum megluminum

|  |
| --- |
| **2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK** |

Jedna měkká tobolka obsahuje tafamidisum megluminum 20 mg v mikronizované formě, odpovídající tafamidisum 12,2 mg.

|  |
| --- |
| **3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK** |

Tobolka obsahuje sorbitol (E 420). Pro další informace si přečtěte příbalovou informaci.

|  |
| --- |
| **4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ** |

30 x 1 měkká tobolka

|  |
| --- |
| **5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ** |

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

Vyjmutí tobolky: odtrhněte jednotlivý blistr a protlačte hliníkovou folií.

|  |
| --- |
| **6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ** |

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

|  |
| --- |
| **7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ** |

|  |
| --- |
| **8. POUŽITELNOST** |

EXP

|  |
| --- |
| **9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ** |

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

|  |
| --- |
| **10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ** |

|  |
| --- |
| **11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI** |

Pfizer Europe MA EEIG

Boulevard de la Plaine 17

1050 Bruxelles

Belgie

|  |
| --- |
| **12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA** |

EU/1/11/717/001

|  |
| --- |
| **13. ČÍSLO ŠARŽE**  |

Lot

|  |
| --- |
| **14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ** |

|  |
| --- |
| **15. NÁVOD K POUŽITÍ** |

|  |
| --- |
| **16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU** |

Vyndaqel 20 mg

1. **JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

1. **JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC {číslo}

SN {číslo}

NN {číslo}

|  |
| --- |
| **ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU****Krabička****Vícečetné balení obsahující 90 měkkých tobolek (3 balení po 30 x 1) – S BLUE BOXEM** |

|  |
| --- |
| **1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU** |

Vyndaqel 20 mg měkké tobolky

tafamidisum megluminum

|  |
| --- |
| **2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK** |

Jedna měkká tobolka obsahuje tafamidisum megluminum 20 mg v mikronizované formě, odpovídající tafamidisum 12,2 mg.

|  |
| --- |
| **3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK** |

Tobolka obsahuje sorbitol (E 420). Pro další informace si přečtěte příbalovou informaci.

|  |
| --- |
| **4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ** |

Vícečetné balení: 90 měkkých tobolek (3 balení po 30 x 1)

|  |
| --- |
| **5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ** |

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

Vyjmutí tobolky: odtrhněte jednotlivý blistr a protlačte hliníkovou folií.

|  |
| --- |
| **6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ** |

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

|  |
| --- |
| **7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ** |

|  |
| --- |
| **8. POUŽITELNOST** |

EXP

|  |
| --- |
| **9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ** |

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

|  |
| --- |
| **10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ** |

|  |
| --- |
| **11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI** |

Pfizer Europe MA EEIG

Boulevard de la Plaine 17

1050 Bruxelles

Belgie

|  |
| --- |
| **12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA** |

EU/1/11/717/002

|  |
| --- |
| **13. ČÍSLO ŠARŽE**  |

Lot

|  |
| --- |
| **14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ** |

|  |
| --- |
| **15. NÁVOD K POUŽITÍ** |

|  |
| --- |
| **16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU** |

Vyndaqel 20 mg

1. **JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

1. **JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC {číslo}

SN {číslo}

NN {číslo}

|  |
| --- |
| **ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU****Vnitřní krabička****Balení obsahující 30 – součást vícečetného balení 90 měkkých tobolek (3 balení po 30 x 1) - BEZ BLUE BOXU** |

|  |
| --- |
| **1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU** |

Vyndaqel 20 mg měkké tobolky

tafamidisum megluminum

|  |
| --- |
| **2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK** |

Jedna měkká tobolka obsahuje tafamidisum megluminum 20 mg v mikronizované formě, odpovídající tafamidisum 12,2 mg.

|  |
| --- |
| **3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK** |

Tobolka obsahuje sorbitol (E 420). Pro další informace si přečtěte příbalovou informaci.

|  |
| --- |
| **4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ** |

30 x 1 měkká tobolka. Součást vícečetného balení, samostatně neprodejné.

|  |
| --- |
| **5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ** |

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

Vyjmutí tobolky: odtrhněte jednotlivý blistr a protlačte hliníkovou folií.

|  |
| --- |
| **6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ** |

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

|  |
| --- |
| **7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ** |

|  |
| --- |
| **8. POUŽITELNOST** |

EXP

|  |
| --- |
| **9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ** |

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

|  |
| --- |
| **10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ** |

|  |
| --- |
| **11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI** |

Pfizer Europe MA EEIG

Boulevard de la Plaine 17

1050 Bruxelles

Belgie

|  |
| --- |
| **12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA** |

EU/1/11/717/002

|  |
| --- |
| **13. ČÍSLO ŠARŽE**  |

Lot

|  |
| --- |
| **14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ** |

|  |
| --- |
| **15. NÁVOD K POUŽITÍ** |

|  |
| --- |
| **16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU** |

Vyndaqel 20 mg

1. **JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

Neuplatňuje se.

1. **JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

Neuplatňuje se.

|  |
| --- |
| **MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH****BLISTR**Perforované blistry pro jednotlivou dávku obsahující 10 x 20 mg měkkých tobolek přípravku Vyndaqel  |

|  |
| --- |
| **1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU** |

Vyndaqel 20 mg měkké tobolky

tafamidisum megluminum

|  |
| --- |
| **2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI** |

Pfizer Europe MA EEIG (ve formě loga držitele)

|  |
| --- |
| **3. POUŽITELNOST** |

EXP

|  |
| --- |
| **4. ČÍSLO ŠARŽE**  |

Lot

|  |
| --- |
| **5. JINÉ** |

|  |
| --- |
| **ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU****Krabička****Balení obsahující 30 x 1 měkkou tobolku – S BLUE BOXEM** |

|  |
| --- |
| **1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU** |

Vyndaqel 61 mg měkké tobolky

tafamidisum

|  |
| --- |
| **2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK** |

Jedna měkká tobolka obsahuje tafamidisum 61 mg v mikronizované formě.

|  |
| --- |
| **3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK** |

Tobolka obsahuje sorbitol (E 420). Pro další informace si přečtěte příbalovou informaci.

|  |
| --- |
| **4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ** |

30 x 1 měkká tobolka

|  |
| --- |
| **5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ** |

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

Vyjmutí tobolky: odtrhněte jednotlivý blistr a protlačte hliníkovou folií.

|  |
| --- |
| **6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ** |

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

|  |
| --- |
| **7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ** |

|  |
| --- |
| **8. POUŽITELNOST** |

EXP

|  |
| --- |
| **9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ** |

|  |
| --- |
| **10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ** |

|  |
| --- |
| **11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI** |

Pfizer Europe MA EEIG

Boulevard de la Plaine 17

1050 Bruxelles

Belgie

|  |
| --- |
| **12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA** |

EU/1/11/717/003

|  |
| --- |
| **13. ČÍSLO ŠARŽE**  |

Lot

|  |
| --- |
| **14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ** |

|  |
| --- |
| **15. NÁVOD K POUŽITÍ** |

|  |
| --- |
| **16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU** |

Vyndaqel 61 mg

1. **JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

1. **JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC {číslo}

SN {číslo}

NN {číslo}

|  |
| --- |
| **ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU****Krabička****Vícečetné balení obsahující 90 měkkých tobolek (3 balení po 30 x 1) – S BLUE BOXEM** |

|  |
| --- |
| **1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU** |

Vyndaqel 61 mg měkké tobolky

tafamidisum

|  |
| --- |
| **2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK** |

Jedna měkká tobolka obsahuje tafamidisum 61 mg v mikronizované formě.

|  |
| --- |
| **3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK** |

Tobolka obsahuje sorbitol (E 420). Pro další informace si přečtěte příbalovou informaci.

|  |
| --- |
| **4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ** |

Vícečetné balení: 90 měkkých tobolek (3 balení po 30 x 1)

|  |
| --- |
| **5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ** |

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

Vyjmutí tobolky: odtrhněte jednotlivý blistr a protlačte hliníkovou folií.

|  |
| --- |
| **6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ** |

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

|  |
| --- |
| **7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ** |

|  |
| --- |
| **8. POUŽITELNOST** |

EXP

|  |
| --- |
| **9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ** |

|  |
| --- |
| **10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ** |

|  |
| --- |
| **11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI** |

Pfizer Europe MA EEIG

Boulevard de la Plaine 17

1050 Bruxelles

Belgie

|  |
| --- |
| **12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA** |

EU/1/11/717/004

|  |
| --- |
| **13. ČÍSLO ŠARŽE**  |

Lot

|  |
| --- |
| **14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ** |

|  |
| --- |
| **15. NÁVOD K POUŽITÍ** |

|  |
| --- |
| **16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU** |

Vyndaqel 61 mg

1. **JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

1. **JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC {číslo}

SN {číslo}

NN {číslo}

|  |
| --- |
| **ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU****Vnitřní krabička****Balení obsahující 30 – součást vícečetného balení 90 měkkých tobolek (3 balení po 30 x 1) – BEZ BLUE BOXU** |

|  |
| --- |
| **1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU** |

Vyndaqel 61 mg měkké tobolky

tafamidisum

|  |
| --- |
| **2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK** |

Jedna měkká tobolka obsahuje tafamidisum 61 mg v mikronizované formě.

|  |
| --- |
| **3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK** |

Tobolka obsahuje sorbitol (E 420). Pro další informace si přečtěte příbalovou informaci.

|  |
| --- |
| **4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ** |

30 x 1 měkká tobolka. Součást vícečetného balení, samostatně neprodejné.

|  |
| --- |
| **5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ** |

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

Vyjmutí tobolky: odtrhněte jednotlivý blistr a protlačte hliníkovou folií.

|  |
| --- |
| **6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ** |

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

|  |
| --- |
| **7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ** |

|  |
| --- |
| **8. POUŽITELNOST** |

EXP

|  |
| --- |
| **9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ** |

|  |
| --- |
| **10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ** |

|  |
| --- |
| **11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI** |

Pfizer Europe MA EEIG

Boulevard de la Plaine 17

1050 Bruxelles

Belgie

|  |
| --- |
| **12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA** |

EU/1/11/717/004

|  |
| --- |
| **13. ČÍSLO ŠARŽE**  |

Lot

|  |
| --- |
| **14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ** |

|  |
| --- |
| **15. NÁVOD K POUŽITÍ** |

|  |
| --- |
| **16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU** |

Vyndaqel 61 mg

1. **JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

Neuplatňuje se.

1. **JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

Neuplatňuje se.

|  |
| --- |
| **MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH****BLISTR****Perforované blistry pro jednotlivou dávku obsahující 10 x 61 mg měkkých tobolek přípravku Vyndaqel** |

|  |
| --- |
| **1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU** |

Vyndaqel 61 mg měkké tobolky

tafamidisum

|  |
| --- |
| **2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI** |

Pfizer Europe MA EEIG (ve formě loga držitele)

|  |
| --- |
| **3. POUŽITELNOST** |

EXP

|  |
| --- |
| **4. ČÍSLO ŠARŽE**  |

Lot

|  |
| --- |
| **5. JINÉ** |

# B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

**Příbalová informace: informace pro uživatele**

**Vyndaqel 20 mg měkké tobolky**

tafamidisum megluminum

Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

**Přečtěte si pozorně celou tuto příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

* Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
* Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
* Tento přípravek byl předepsán Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
* Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

**Co naleznete v této příbalové informaci**:

1. Co je Vyndaqel a k čemu se používá

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Vyndaqel užívat

3. Jak se přípravek Vyndaqel užívá

4. Možné nežádoucí účinky

5. Jak přípravek Vyndaqel uchovávat

6. Obsah balení a další informace

1. **Co je Vyndaqel a k čemu se používá**

Přípravek Vyndaqel obsahuje léčivou látku tafamidis.

Přípravek Vyndaqel je lék, jímž se léčí onemocnění nazývané amyloidóza z depozice (ukládání) transthyretinu. Amyloidóza z depozice transthyretinu je způsobena nesprávnou funkcí bílkoviny zvané transthyretin (TTR). TTR je bílkovina, která přenáší v těle jiné látky, jako jsou například hormony.

U pacientů trpících touto nemocí se TTR rozpadá a mohou z něj vznikat vlákna nazývaná amyloid. Amyloid se může shromažďovat v okolí nervů (známé jako amyloidní polyneuropatie z depozice transthyretinu neboli ATTR-PN) i na jiných místech Vašeho těla. Amyloid vede k příznakům tohoto onemocnění. Pokud se onemocnění rozvine, amyloid brání normálním funkcím těla.

Přípravek Vyndaqel může předcházet rozpadu TTR a vzniku amyloidu. Tento lék se používá k léčbě dospělých pacientů trpících tímto onemocněním, jejichž nervy jsou postiženy (pacienti se symptomatickou polyneuropatií), aby se zpomalil další postup onemocnění.

1. **Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Vyndaqel užívat**

**Neužívejte přípravek Vyndaqel:**

* jestliže jste alergický(á) na tafamidis meglumin nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

**Upozornění a opatření**

Před užitím přípravku Vyndaqel se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Jestliže jste žena a můžete otěhotnět, musíte během užívání přípravku Vyndaqel a ještě jeden měsíc po ukončení léčby používat antikoncepci. Údaje o použití přípravku Vyndaqel u těhotných žen nejsou k dispozici.

**Děti a dospívající**

Děti a dospívající netrpí příznaky amyloidózy z depozice transthyretinu a přípravek Vyndaqel se proto u dětí a dospívajících nepoužívá.

**Další léčivé přípravky a přípravek Vyndaqel**

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Pokud užíváte některý z následujících léků, informujte svého lékaře nebo lékárníka:

* nesteroidní protizánětlivé léčivé přípravky,
* diuretika - močopudné léky (např. furosemid, bumetanid),
* léky k léčbě rakoviny (např. methotrexát, imatinib),
* statiny - léky snižující hladinu cholesterolu (např. rosuvastatin),
* antivirotika - léky k léčbě virových onemocnění (např. oseltamivir, tenofovir, ganciklovir, adefovir, cidofovir, lamivudin, zidovudin, zalcitabin).

**Těhotenství, kojení a plodnost**

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

* Přípravek Vyndaqel nesmíte užívat, jste-li těhotná nebo kojíte dítě.
* Jestliže můžete otěhotnět, musíte během léčby a ještě jeden měsíc po jejím ukončení používat antikoncepci.

**Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Předpokládá se, že přípravek Vyndaqel nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

**Přípravek Vyndaqel obsahuje sorbitol**

Tento přípravek obsahuje maximálně 44 mg sorbitolu v jedné tobolce. Sorbitol je zdrojem fruktózy.

1. **Jak se přípravek Vyndaqel užívá**

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Doporučená dávka přípravku je jedna 20mg tobolka přípravku Vyndaqel (megluminová sůl tafamidisu) 1x denně.

Jestliže se po užití léku vyzvracíte a ve zvratcích najdete celou tobolku přípravku Vyndaqel, je třeba tentýž den užít další dávku léku. Pokud tobolku přípravku Vyndaqel nenaleznete, není nutné podávat další dávku a následující den užijte normální dávku léku jako obvykle.

Způsob podání

Přípravek Vyndaqel je určen k užití ústy.

Měkkou tobolku je nutné spolknout v celku, nesmí se drtit ani krájet.

Tobolku lze užít s jídlem nebo bez jídla.

**Návod k otevření blistru:**

* z celého plata odtrhněte v místě perforace jednotlivý blistr
* tobolku protlačte hliníkovou folií.

**Jestliže jste užil(a) více přípravku Vyndaqel, než jste měl(a)**

Nesmíte užít více tobolek, než Vám předepíše lékař. Pokud jste užil(a) více tobolek, než Vám bylo předepsáno, kontaktujte svého lékaře.

**Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Vyndaqel**

Jestliže jste zapomněl(a) užít dávku, užijte zapomenutou tobolku co nejdříve poté, co si vzpomenete. Jestliže je to do 6 hodin před užitím následující dávky, zapomenutou tobolku neužívejte a pokračujte užitím další dávky v obvyklém čase. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

**Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Vyndaqel**

Nepřerušujte užívání přípravku Vyndaqel bez toho, abyste se poradil(a) se svým lékařem. Jelikož přípravek Vyndaqel účinkuje na stabilizaci bílkoviny TTR, pokud užívání přípravku Vyndaqel přerušíte, nebude již bílkovina stabilizována a Vaše onemocnění se může zhoršit.

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

**4. Možné nežádoucí účinky**

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Níže jsou uvedeny velmi časté, které se mohou objevit u více než 1 z 10 osob:

* Průjem
* Infekce močových cest (mezi příznaky může patřit: bolest nebo pálení při močení nebo potřeba častého močení)
* Bolest žaludku či břicha

**Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

**5. Jak přípravek Vyndaqel uchovávat**

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na blistru a krabičce. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

**6. Obsah balení a další informace**

**Co přípravek Vyndaqel obsahuje**

1. Léčivou látkou je tafamidisum. Jedna tobolka obsahuje tafamidisum megluminum 20 mg v mikronizované formě odpovídající 12,2 mg tafamidisum.
2. Dalšími složkami jsou želatina (E 441), glycerol (E 422), sorbitol (E 420) [viz bod 2„Přípravek Vyndaqel obsahuje sorbitol“], mannitol (E 421), sorbitan, žlutý oxid železitý (E 172), oxid titaničitý (E 171), čištěná voda, makrogol 400 (E 1521), sorbitan-oleát (E 494), polysorbát 80 (E 433), ethanol, isopropylalkohol, poly(vinyl-acetát)-ftalát, propylenglykol (E 1520), karmín (E 120), brilantní modř FCF (E 133) a koncentrovaný roztok amoniaku (E 527).

**Jak přípravek Vyndaqel vypadá a co obsahuje toto balení**

Přípravek Vyndaqel měkké tobolky jsou žluté, matné, podlouhlé (přibližně 21 mm dlouhé), s červeným potiskem “VYN 20”. Přípravek Vyndaqel je dostupný ve dvou velikostech balení v perforovaném PVC/PA/Al/PVC-Al blistru pro jednotlivou dávku: 30 x 1 měkká tobolka a ve vícečetném balení obsahujícím 90 měkkých tobolek (sestávající z 3 krabiček po 30 x 1 tobolce). Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

|  |  |
| --- | --- |
| **Držitel rozhodnutí o registraci**Pfizer Europe MA EEIGBoulevard de la Plaine 171050 BruxellesBelgie | **Výrobce**Pfizer Service Company BV Hermeslaan 111932 ZaventemBelgienebo Millmount Healthcare LimitedBlock-7, City North Business CampusStamullenK32 YD60 IrskoneboPfizer Manufacturing Deutschland GmbHMooswaldallee 179108 Freiburg Im BreisgauNěmecko |

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/BelgienLuxembourg/Luxemburg**Pfizer NV/SATél/Tel: +32 (0)2 554 62 11 | **Lietuva**Pfizer Luxembourg SARL filialas LietuvojeTel: +370 5 251 4000 |
| **България**Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон БългарияТел.: +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 ApSTlf.: +45 44 20 11 00 | **Nederland**Pfizer bvTel: +31 (0)800 63 34 636 |
| **Deutschland**PFIZER PHARMA GmbHTel: +49 (0)30 550055-51000 | **Norge**Pfizer ASTlf: +47 67 52 61 00 |
| **Eesti**Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaalTel: +372 666 7500 | **Österreich**Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.Tel: +43 (0)1 521 15-0 |
| **Ελλάδα**Pfizer Ελλάς A.E. 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**PfizerTél +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 SARLPfizer, podružnica za svetovanje s področjafarmacevtske dejavnosti, LjubljanaTel: + 386 (0)1 52 11 400 |
| **Ireland**Pfizer Healthcare Ireland Unlimited CompanyTel: +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 OyPuh/Tel: +358 (0)9 430 040 |
| **Italia**Pfizer S.r.l.Tel: +39 06 33 18 21 | **Sverige** Pfizer ABTel: +46 (0)8 550 520 00 |
| **Κύπρος**Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch)Τηλ: +357 22817690 |  |
| **Latvija**Pfizer Luxembourg SARL filiāle LatvijāTel: +371 670 35 775 |  |

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována: {MM/RRRR}.**

Tento léčivý přípravek byl registrován za „výjimečných okolností“. Znamená to, že vzhledem ke vzácné povaze tohoto onemocnění nebylo možné získat o tomto léčivém přípravku úplné informace.

Evropská agentura pro léčivé přípravky každoročně vyhodnotí jakékoli nové informace týkající se tohoto léčivého přípravku a tato příbalová informace bude podle potřeby aktualizována.

**Další zdroje informací**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <https://www.ema.europa.eu>. Na těchto stránkách naleznete též odkazy na další webové stránky týkající se vzácných onemocnění a jejich léčby.

Je-li pro Vás obtížné přečíst nebo porozumět této příbalové informaci, nebo pokud ji potřebujete v odlišném formátu, obraťte se na místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci na tel. čísle uvedeném výše.

**Příbalová informace: informace pro uživatele**

**Vyndaqel 61 mg měkké tobolky**

tafamidisum

Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

**Přečtěte si pozorně celou tuto příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

* Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
* Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
* Tento přípravek byl předepsán Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
* Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

**Co naleznete v této příbalové informaci**:

1. Co je Vyndaqel a k čemu se používá

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Vyndaqel užívat

3. Jak se přípravek Vyndaqel užívá

4. Možné nežádoucí účinky

5. Jak přípravek Vyndaqel uchovávat

6. Obsah balení a další informace

1. **Co je Vyndaqel a k čemu se používá**

Přípravek Vyndaqel obsahuje léčivou látku tafamidis.

Přípravek Vyndaqel je lék, jímž se léčí onemocnění nazývané amyloidóza z depozice (ukládání) transthyretinu. Amyloidóza z depozice transthyretinu je způsobena nesprávnou funkcí bílkoviny zvané transthyretin (TTR). TTR je bílkovina, která přenáší v těle jiné látky, jako jsou například hormony.

U pacientů trpících touto nemocí se TTR rozpadá a mohou z něj vznikat vlákna nazývaná amyloid. Amyloid se může shromažďovat okolo buněk v srdci (známé jako amyloidní kardiomyopatie z depozice transthyretinu neboli ATTR-CM) i na jiných místech Vašeho těla. Amyloid vede k příznakům tohoto onemocnění. Pokud se toto v srdci rozvine, amyloid brání normálním funkcím těla.

Přípravek Vyndaqel může předcházet rozpadu TTR a vzniku amyloidu. Tento lék se používá k léčbě dospělých pacientů s takto postiženým srdcem (pacienti se symptomatickou kardiomyopatií).

1. **Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Vyndaqel užívat**

**Neužívejte přípravek Vyndaqel**

* jestliže jste alergický(á) na tafamidis nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

**Upozornění a opatření**

Před užitím přípravku Vyndaqel se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Jestliže jste žena a můžete otěhotnět, musíte během užívání přípravku Vyndaqel a ještě jeden měsíc po ukončení léčby používat antikoncepci. Údaje o použití přípravku Vyndaqel u těhotných žen nejsou k dispozici.

**Děti a dospívající**

Děti a dospívající netrpí příznaky amyloidózy z depozice transthyretinu a přípravek Vyndaqel se proto u dětí a dospívajících nepoužívá.

**Další léčivé přípravky a přípravek Vyndaqel**

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Pokud užíváte některý z následujících léků, informujte svého lékaře nebo lékárníka:

* nesteroidní protizánětlivé léčivé přípravky,
* diuretika – močopudné léky (např. furosemid, bumetanid),
* léky k léčbě rakoviny (např. methotrexát, imatinib),
* statiny – léky snižující hladinu cholesterolu (např. rosuvastatin),
* antivirotika – léky k léčbě virových onemocnění (např. oseltamivir, tenofovir, ganciklovir, adefovir, cidofovir, lamivudin, zidovudin, zalcitabin).

**Těhotenství, kojení a plodnost**

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

* Přípravek Vyndaqel nesmíte užívat, jste-li těhotná nebo kojíte dítě.
* Jestliže můžete otěhotnět, musíte během léčby a ještě jeden měsíc po jejím ukončení používat antikoncepci.

**Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Předpokládá se, že přípravek Vyndaqel nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

**Přípravek Vyndaqel obsahuje sorbitol**

Tento přípravek obsahuje maximálně 44 mg sorbitolu v jedné tobolce. Sorbitol je zdrojem fruktózy.

1. **Jak se přípravek Vyndaqel užívá**

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Doporučená dávka přípravku je jedna 61 mg tobolka přípravku Vyndaqel (tafamidis) 1x denně.

Jestliže se po užití léku vyzvracíte a ve zvratcích najdete celou tobolku přípravku Vyndaqel, je třeba tentýž den užít další dávku léku. Pokud tobolku přípravku Vyndaqel nenaleznete, není nutné podávat další dávku a následující den užijte normální dávku léku jako obvykle.

Způsob podání

Přípravek Vyndaqel je určen k užití ústy.

Měkkou tobolku je nutné spolknout v celku, nesmí se drtit ani krájet.

Tobolku lze užít s jídlem nebo bez jídla.

**Návod k otevření blistru:**

* z celého plata odtrhněte v místě perforace jednotlivý blistr
* tobolku protlačte hliníkovou folií.

**Jestliže jste užil(a) více přípravku Vyndaqel, než jste měl(a)**

Nesmíte užít více tobolek, než Vám předepíše lékař. Pokud jste užil(a) více tobolek, než Vám bylo předepsáno, kontaktujte svého lékaře.

**Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Vyndaqel**

Jestliže jste zapomněl(a) užít dávku, užijte zapomenutou tobolku co nejdříve poté, co si vzpomenete. Jestliže je to do 6 hodin před užitím následující dávky, zapomenutou tobolku neužívejte a pokračujte užitím další dávky v obvyklém čase. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

**Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Vyndaqel**

Nepřerušujte užívání přípravku Vyndaqel bez toho, abyste se poradil(a) se svým lékařem. Jelikož přípravek Vyndaqel účinkuje na stabilizaci bílkoviny TTR, pokud užívání přípravku Vyndaqel přerušíte, nebude již bílkovina stabilizována a Vaše onemocnění se může zhoršit.

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

**4. Možné nežádoucí účinky**

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Částé: mohou se objevit až u 1 z 10 osob

* Průjem
* Vyrážka, svědění

V klinických studiích byly nežádoucí účinky u pacientů léčených přípravkem Vyndaqel obecně obdobné jako u pacientů, kteří přípravek Vyndaqel neužívali. U pacientů s ATTR-CM léčených přípravkem Vyndaqel bylo častěji hlášeno nadýmání a zvýšené hodnoty u testů jaterních funkcí.

**Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

**5. Jak přípravek Vyndaqel uchovávat**

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na blistru a krabičce. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

**6. Obsah balení a další informace**

**Co přípravek Vyndaqel obsahuje**

1. Léčivou látkou je tafamidisum. Jedna tobolka obsahuje tafamidisum 61 mg v mikronizované formě.
* Dalšími složkami jsou želatina (E 441), glycerol (E 422), sorbitol (E 420) [viz bod 2 „Přípravek Vyndaqel obsahuje sorbitol“], mannitol (E 421), sorbitan, červený oxid železitý (E 172), čištěná voda, makrogol 400 (E 1521), polysorbát 80 (E 433), povidon (K90), butylhydroxytoluen (E 321), ethanol, isopropylalkohol, poly(vinyl-acetát)-ftalát, propylenglykol (E 1520), oxid titaničitý (E 171) a koncentrovaný roztok amoniaku (E 527).

**Jak přípravek Vyndaqel vypadá a co obsahuje toto balení**

Přípravek Vyndaqel měkké tobolky jsou červenohnědé, matné, podlouhlé (přibližně 21 mm dlouhé), s červeným potiskem „VYN 61“. Přípravek Vyndaqel je dostupný ve dvou velikostech balení v perforovaném PVC/PA/Al/PVC-Al blistru pro jednotlivou dávku: 30 x 1 měkká tobolka a ve vícečetném balení obsahujícím 90 měkkých tobolek (sestávající z 3 krabiček po 30 x 1 tobolce). Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

|  |  |
| --- | --- |
| **Držitel rozhodnutí o registraci**Pfizer Europe MA EEIGBoulevard de la Plaine 171050 BruxellesBelgie | **Výrobce**Pfizer Service Company BV Hermeslaan 111932 ZaventemBelgienebo Millmount Healthcare LimitedBlock-7, City North Business CampusStamullenK32 YD60 IrskoneboPfizer Manufacturing Deutschland GmbHMooswaldallee 179108 Freiburg Im BreisgauNěmecko |

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/BelgienLuxembourg/Luxemburg**Pfizer NV/SATél/Tel: +32 (0)2 554 62 11 | **Lietuva**Pfizer Luxembourg SARL filialas LietuvojeTel: +370 5 251 4000 |
| **България**Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон БългарияТел.: +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 ApSTlf.: +45 44 20 11 00 | **Nederland**Pfizer bvTel: +31 (0)800 63 34 636 |
| **Deutschland**PFIZER PHARMA GmbHTel: +49 (0)30 550055-51000 | **Norge**Pfizer ASTlf: +47 67 52 61 00 |
| **Eesti**Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaalTel: +372 666 7500 | **Österreich**Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.Tel: +43 (0)1 521 15-0 |
| **Ελλάδα**Pfizer Ελλάς A.E.  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**PfizerTél +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 SARLPfizer, podružnica za svetovanje s področjafarmacevtske dejavnosti, LjubljanaTel: + 386 (0)1 52 11 400 |
| **Ireland**Pfizer Healthcare Ireland Unlimited CompanyTel: +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 OyPuh/Tel: +358 (0)9 430 040 |
| **Italia**Pfizer S.r.l.Tel: +39 06 33 18 21 | **Sverige** Pfizer ABTel: +46 (0)8 550 520 00 |
| **Κύπρος**Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch)Τηλ: +357 22817690 |  |
| **Latvija**Pfizer Luxembourg SARL filiāle LatvijāTel: +371 670 35 775 |  |

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována: {MM/RRRR}.**

**Další zdroje informací**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <https://www.ema.europa.eu>. Na těchto stránkách naleznete též odkazy na další webové stránky týkající se vzácných onemocnění a jejich léčby.

Je-li pro Vás obtížné přečíst nebo porozumět této příbalové informaci, nebo pokud ji potřebujete v odlišném formátu, obraťte se na místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci na tel. čísle uvedeném výše.