

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

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

## **1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Vyndaqel 20 mg меки капсули

## **2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

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

### Помощни вещества с известно действие

Всяка мека капсула съдържа не повече от 44 mg сорбитол (E420).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## **3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Мека капсула

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

## **4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

### **4.1 Терапевтични показания**

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

### **4.2 Дозировка и начин на приложение**

Лечението трябва да се започне от и да остане под наблюдението на лекар с опит в лечението на пациенти с транстиретинова амилоидна полиневропатия.

### Дозировка

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

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

### Специални популации

#### *Старческа възраст*

Данните при пациенти в старческа възраст са много ограничени.

Не се налага коригиране на дозата при пациенти в старческа възраст ( $\geq 65$  години).

#### *Чернодробно и бъбречно увреждане*

Не се налага коригиране на дозата при пациенти с бъбречно или леко до умерено чернодробно увреждане. Тафамидис меглумин не е проучван при пациенти с тежко чернодробно увреждане и се препоръчва повишено внимание (вж. точка 5.2).

#### *Педиатрична популация*

Няма съответно приложение на тафамидис в педиатричната популация.

#### Начин на приложение

Перорално приложение.

Меките капсули трябва да се поглъщат цели, да не се разчупват или разрязват, и да се приемат със или без храна.

### **4.3 Противопоказания**

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

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

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

За лечението на пациент с транстиретинова фамилна амилоидна полиневропатия (TTR-FAP) трябва да се добави тафамидис меглумин към стандартните грижи. Лекарите трябва да мониторират пациентите и да продължат да преценяват нуждата от друга терапия, включително необходимостта от чернодробна трансплантация като част от стандартните грижи. Тъй като липсват данни за употребата на тафамидис меглумин след чернодробна трансплантация, приложението на тафамидис меглумин трябва да бъде спряно при пациенти, на които се прави чернодробна трансплантация.

Vyndaqel съдържа сорбитол (E420). Пациенти с редки наследствени проблеми като фруктозна непоносимост не трябва да приемат този лекарствен продукт.

### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

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

Данните от проучванията *in vitro* сочат също, че тафамидис меглумин не инхибира значимо цитохром P450 ензимите CYP1A2, CYP3A4, CYP3A5, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 и CYP2D6.

Проучванията с тафамидис меглумин *in vitro* предполагат, че е малко вероятно тафамидис меглумин да предизвика лекарствени взаимодействия при клинично значими концентрации със субстрати на UDP-глюкуронилтрансферазата (UGT), P-gp транспортери или полипептидите, транспортиращи органични аниони (OATP1B1 и 1B3).

Тафамидис меглумин обаче инхибира *in vitro* ефлуксияния транспортер BCRP (протеин на резистентност на рак на гърдата) с  $IC_{50}=1,16 \mu M$  и може да предизвика лекарствени взаимодействия при клинично значими концентрации със субстрати на този транспортер (напр. метотрексат, розувастатин, иматиниб). Също така тафамидис меглумин инхибира ъптейк

транспортните ОАТ1 и ОАТ3 (транспортни на органични аниони) със съответно  $IC_{50}=2,9 \mu M$  и  $IC_{50}=2,36 \mu M$ , и може да предизвика лекарствени взаимодействия при клинично значими концентрации със субстрати на тези транспортни (напр. нестероидни противовъзпалителни средства, буметанид, фуросемид, ламивудин, метотрексат, озелтамивир, тенофовир, ганцикловир, адефовир, цидофовир, зидовудин, залцитабин).

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

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

##### Жени с детероден потенциал

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

##### Бременност

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

##### Кърмене

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

##### Фертилитет

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

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

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

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

##### Резюме на профила за безопасност

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

##### Списък на нежеланите реакции в табличен вид

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

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

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

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

## 4.9 Предозиране

### Симптоми

Не са съобщавани случаи на остро предозиране. В клиничните проучвания със здрави доброволци най-високата приложена доза тафамидис е била 480 mg като еднократна доза и 60 mg един път дневно за две седмици. Съобщените, свързани с лечението нежелани събития са леки до умерени и включват: главоболие, сънливост, миалгия, безсъние, хордеолум, реакция на фоточувствителност и пресинкоп.

### Лечение

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

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

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

#### Механизъм на действие

Тафамидис меглумин е специфичен стабилизатор на транстиретина.

#### Фармакодинамични ефекти

TTR амилоидната полиневропатия е мултифасетна, прогресивна, аксонално-дегенеративна невропатия, характеризираща се със сензорно, моторно и автономно увреждане. Разпадането на транстиретиновия тетрамер до мономери е скоростоопределящата стъпка в патогенезата на TTR амилоидната полиневропатия, известна също и като TTR фамилна амилоидна полиневропатия (TTR-FAP). Нагънатите мономери претърпяват частична денатурация, за да се получат алтернативно нагънати мономерни амилоидогенни междинни продукти. След това от тези междинни продукти се образуват разтворими олигомери, профиламенти, филаменти и амилоидни нишки. Тафамидис се свързва некооперативно с двете тироксин-свързващи места на нативната тетрамерна форма на транстиретин, като по този начин предотвратява разпадането до мономери. Инхибирането на дисоциацията на транстиретиновия тетрамер е основата за употребата на тафамидис за забавяне на прогресията на заболяването.

#### Клинична ефикасност и безопасност

Основното проучване на тафамидис меглумин е 18-месечно, многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване, което оценява безопасността и ефикасността

на 20 mg тафамидис меглумин еднократно дневно при 128 пациенти с TTR амилоидна полиневропатия с V30M мутация и основно стадий 1 на заболяването (не се нуждаят рутинно от помощ при ходене). Основните средства за оценка на резултата са Скалата за невропатно увреждане на долен крайник (Neuropathy Impairment Score of the Lower Limb (NIS-LL) – оценка на лекаря от неврологичния преглед на долните крайници) и Качество на живота по Норфолк – Диабетна невропатия (Norfolk Quality of Life - Diabetic Neuropathy (Norfolk QOL-DN) – съобщеният от пациента резултат, обща оценка за качеството на живот (total quality of life score [TQOL])). Другите средства за оценка на резултата включват комбинирани скорове за функцията на големите нервни влакна (проводимост на нерва, вибрационен праг и промяна в сърдечната честота като отговор на дълбоко дишане (heart rate response to deep breathing - HRDB)) и на малките нервни влакна (болка при нагряване и праг на охлаждане и HRDB), и оценка на храненето чрез модифициран индекс на телесната маса (mBMI), който представлява индексът на телесната маса (BMI), умножен по серумния албумин в g/L. Осемдесет и шест от 91-те пациенти, завършили 18-месечния период на лечение, са включени след това в открито разширено проучване, където всички те са получавали 20 mg тафамидис меглумин един път дневно за допълнителни 12 месеца.

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

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

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

| <b>Промени на вторичните крайни точки на месец 18 спрямо изходното ниво LSMean (стандартна грешка) (подлежаща на лечение („Intent-to-Treat“) популация) (проучване Fx-005)</b>  |                 |                  |                |                                      |
|---|-----------------|------------------|----------------|--------------------------------------|
|   | Плацебо<br>N=61 | Vyndaqel<br>N=64 | P-<br>стойност | Vyndaqel % промяна<br>спрямо Плацебо |
| NIS-LL промяна от изходната стойност<br><i>LSMean (SE)</i>  | 5,8 (0,96)      | 2,8 (0,95)       | 0,027          | -52%                                 |
| Големи влакна- промяна от изходната стойност<br><i>LSMean (SE)</i>  | 3,2 (0,63)      | 1,5 (0,62)       | 0,066          | -53%                                 |
| Малки влакна- промяна от изходната стойност<br><i>LSMean (SE)</i>   | 1,6 (0,32)      | 0,3 (0,31)       | 0,005          | -81%                                 |
| mBMI промяна от изходната стойност<br><i>LSMean (SE)</i>  | -33,8 (11,8)    | 39,3 (11,5)      | <0,0001        | NA                                   |
| mBMI се получава като продукт на серумния албумин и индекса на телесната маса<br>NA= неприложимо<br>Въз основа на дисперсионен анализ на повторните измервания с промяна спрямо изходната стойност като зависимата променлива, неструктурирана ковариационна матрица, лечението, месеца и лечението по месец (treatment-by-month) като фиксирани ефекти, и участника като случаен ефект в модела. |                 |                  |                |                                      |

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

Въпреки ограничените данни (едно отворено проучване при 21 пациенти), като се има предвид механизмът на действие на тафамидис и резултатите за стабилизиране на TTR, се очаква тафамидис меглумин да има положителен ефект при пациенти в TTR амилоидна полиневропатия стадий 1, дължаща се и на други, различни от V30M, мутации.

Ефектите на тафамидис по отношение на прогресията на сърдечното заболяване все още не са адекватно определени.

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

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с тафамидис меглумин във всички подгрупи на педиатричната популация с фамилна амилоидна полиневропатия (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

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

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

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Абсорбция

След перорално приложение на меката капсула, максималната плазмена концентрация ( $C_{max}$ ) се постига за време ( $t_{max}$ ) с медиана 2 часа след прилагане на гладно. Едновременното приемане на храна намалява скоростта, но не и степента на абсорбция. Тези данни подкрепят приложението на тафамидис със или без храна.

### Разпределение

Тафамидис се свързва във висока степен с протеините в плазмата (99,9%). Привидният обем на разпределение при стационарно състояние е 25,7 литра.

### Биотрансформация и елиминиране

Няма категорично доказателство за билиарна екскреция на тафамидис при хора. Въз основа на предклиничните данни се предполага, че тафамидис се метаболизира чрез глюкурониране и се екскретира през жлъчката. Този път на биотрансформация е правдоподобен при хора, тъй като приблизително 59% от общата приложена доза се установява във фецеса и около 22% се открива в урината. След приложение на дози от 20 mg тафамидис меглумин дневно в продължение на 14 дни при здрави индивиди, средният полуживот при стационарно състояние е 59 часа, а средният общ клирънс е 0,42 l/h.

### Линейност на доза и време

Резултатите от прилагане на тафамидис меглумин 15, 30 или 60 mg един път дневно в продължение на 14 дни показват дозозависими увеличения в  $C_{max}$  и AUC между дозите от 15 mg и 30 mg и по-малка дозова пропорционалност между 30 и 60 mg, което показва насищане на процеса на абсорбция над 30 mg.

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

Резултатите от прилагане на тафамидис меглумин 20 mg един път дневно в продължение на 14 дни показват, че стационарно състояние се постига до Ден 14.  $C_{max(ss)}$  и  $C_{min(ss)}$  са съответно 2,7 и 1,6  $\mu\text{g/ml}$ .

### Специални популации

#### *Чернодробно увреждане*

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

#### *Бъбречно увреждане*

Тафамидис не е оценяван конкретно при пациенти с бъбречно увреждане, но коригиране на дозата при пациенти с бъбречно увреждане не се счита за необходимо.

#### *Старческа възраст*

Въз основа на резултатите от популационната фармакокинетика индивиди над 60-годишна възраст имат средно 19% по-нисък очакван клирънс при стационарно състояние сравнено с индивиди под 60-годишна възраст. Въпреки това, разликата в клирънса не би била клинично



значима и не би довела до клинично значимо различни нива в стационарно състояние, сравнено с по-млади индивиди.

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, фертилитет и ранно ембрионално развитие, генотоксичност и карциногенен потенциал. В проучванията за токсичност при многократно прилагане черният дроб се оказва прицелен орган за токсичността в различните изследвани видове. Чернодробните ефекти се наблюдават при дози над (>3) експозицията при хора и най-общо показват обратимост.

В проучване за токсичност за развитието при зайци са наблюдавани леко увеличение в скелетните малформации и промени, аборт при няколко женски и намалено тегло на фетусите при 3,2-кратно съотношение на  $AUC_{0-24}$  спрямо  $AUC$  при хора при стационарно състояние.

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

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

#### Състав на капсулата

Желатин (E441)  
Глицерин (E422)  
Жълт железен оксид (E172)  
Сорбитан  
Сорбитол (E420)  
Манитол (E421)  
Титанов диоксид (E171)  
Пречистена вода

#### Капсулно съдържимо

Макрогол 400 (E1521)  
Сорбитанов моноолеат (E494)  
Полисорбат 80 (E433)

#### Печатно мастило (Opacode purple)

Етанол  
Изопропилов алкохол  
Пречистена вода  
Макрогол 400 (E1521)  
Поливинил ацетат фталат  
Пропиленгликол (E1520)  
Кармин (E120)  
Брилянтно синьо FCF (E133)  
Амониев хидроксид (E527) 28%

## **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

## **6.3 Срок на годност**

18 месеца

## **6.4 Специални условия на съхранение**

Да не се съхранява над 25°C.

## **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Два блистера от поливинилхлорид/алуминий, всеки съдържащ 15 меки капсули, в опаковка тип „портфейл“.

Вид опаковка: 30 или 90 меки капсули.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

## **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

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

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

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

Дата на първо разрешаване: 16 ноември 2011 г.  
Дата на последно подновяване: 22 юли 2016

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

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

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

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

## **A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Penn Pharmaceutical Services Limited  
Units 23-24, Tafarnaubach Industrial Estate  
Tafarnaubach  
Tredegar  
Gwent  
NP22 3AA  
Обединено кралство

Или

Millmount Healthcare Limited  
Block-7, City North Business Campus,  
Stamullen,  
Co. Meath,  
Ирландия

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

## **B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

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

## **B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

### **• Периодични актуализирани доклади за безопасност**

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

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

### **• План за управление на риска (ПУР)**

ПРУ трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на Разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

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

Информационната брошура за лекари трябва да съдържа следните основни послания:

- Необходимостта да се съветват пациентите за важните рискове, свързани с лечението с Vyndaqel, и подходящите предпазни мерки, когато се използва лекарството, по-конкретно да се избягва бременност и необходимостта от ефективна контрацепция.
- Пациентите трябва да бъдат съветвани да се свържат със своя лекар при нежелани събития и лекарите/фармацевтите трябва да съобщават подозираните нежелани реакции на Vyndaqel, тъй като познаването на продукта е ограничено по отношение на клиничната безопасност, което се дължи на редкостта на транстиретиновата амилоидоза.
- Лекарите се окуражават да включват пациенти в Проучването за резултати при транстиретинова амилоидоза (Transthyretin Amyloidosis Outcome Survey (ТНАОС)) и им се предоставят подробности как да включват пациенти в този международен регистър на болестта.
- Наличието и обхвата на програмата TESPO (Tafamidis Enhanced Surveillance for Pregnancy Outcomes) и подробности как да се съобщава за бременности при жени, лекувани с Vyndaqel.

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

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

| <b>Описание</b>   | <b>Срок</b>             |
|---|-------------------------|
| В рамките на планираното след разрешаване за употреба подпроучване на ТНАОС регистъра ПРУ ще оцени ефектите на Vyndaqel върху прогресията на заболяването при не-V30M пациенти и дългосрочната му безопасност, както е описано в съгласувания със СНМР протокол, и ще предоставя актуализация на годишна база за събраните данни в рамките на годишния преглед. | Преглед на годишна база |

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

## **A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Vyndaqel 20 mg меки капсули  
тафамидис меглумин

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

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

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Капсулата съдържа сорбитол (E420). За повече информация вижте листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

30 меки капсули  
90 меки капсули

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

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение  
Повдигни тук

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да не се съхранява над 25°C.



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

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Vyndaqel

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC: {номер}  
SN: {номер}  
NN: {номер}

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

Топлинно запечатан блистер карта от 30 меки капсули x 20 mg Vyndaqel

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Vyndaqel 20 mg меки капсули  
тафамидис меглумин

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Pfizer Europe MA EEIG (като лого на ПРУ)

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. ДРУГО**

За да извадите капсулата, натиснете от тази страна.

Сгънете и затворете, след като извадите капсулата.

Дръпни тук

Ден 1 до Ден 30

## **Б. ЛИСТОВКА**

## Листовка: информация за потребителя

### **Vyndaqel 20 mg меки капсули** тафамидис меглумин (tafamidis meglumine)

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

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

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

#### **Какво съдържа тази листовка:**

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

#### **1. Какво представлява Vyndaqel и за какво се използва**

Vyndaqel съдържа активното вещество тафамидис.

Vyndaqel е лекарство, което лекува заболяване, наречено транстиретинова (TTR) амилоидна полиневропатия, известна също като транстиретинова фамилна амилоидна полиневропатия (TTR-FAP). TTR амилоидната полиневропатия се причинява от белтък, наречен TTR, който не работи правилно. TTR е протеин, който пренася други вещества, например хормони в организма.

При пациентите с това заболяване TTR се разкъсва и може да образува нишки, наречени амилоидни. Амилоидните нишки могат да се натрупат около Вашите нерви и на други места в тялото Ви, като по този начин пречат на нормалната им работа. Накрая амилоидът причинява симптомите на това заболяване.

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

## **2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Vyndaqel**

### **Не приемайте Vyndaqel**

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

### **Предупреждения и предпазни мерки**

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

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

### **Деца и юноши**

Децата и юношите нямат симптоми на TTR амилоидна полиневропатия. Ето защо Vyndaqel не се използва при деца и юноши.

### **Други лекарства и Vyndaqel**

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

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

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

### **Бременност, кърмене и фертилитет**

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

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

### **Шофиране и работа с машини**

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

### **Vyndaqel съдържа сорбитол**

Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, посъветвайте се с него, преди да вземете този продукт.

### **3. Как да приемате Vyndaqel**

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

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

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

Начин на приложение

Vyndaqel е за перорално приложение.

Меките капсули трябва да се поглъщат цели, да не се разчупват или разрязват.

Капсулите могат да се приемат със или без храна.

#### **Ако сте приели повече от необходимата доза Vyndaqel**

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

#### **Ако сте пропуснали да приемете Vyndaqel**

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

#### **Ако сте спрели приема на Vyndaqel**

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

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

### **4. Възможни нежелани реакции**

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

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

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

## Съобщаване на нежелани реакции

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

## 5. Как да съхранявате Vyndaqel

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

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

Да не се съхранява над 25°C.

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

## 6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

### Какво съдържа Vyndaqel

- Активното вещество е тафамидис. Всяка капсула съдържа 20 mg тафамидис меглумин, еквивалентно на 12,2 mg тафамидис.
- Другите съставки са: желатин (E441), глицерин (E422), сорбитол (E420), манитол (E421), сорбитан, жълт железен оксид (E172), титанов диоксид (E171), пречистена вода, макрогол 400 (E1521), сорбитанов моноолеат (E494), полисорбат 80 (E433), етанол, изопропилов алкохол, поливинил ацетат фталат, пропиленгликол (E1520), кармин (E120), брилянтно синьо fcf (E133) и амониев хидроксид (E527).

### Как изглежда Vyndaqel и какво съдържа опаковката

Vyndaqel меки капсули са жълти, непрозрачни, продълговати (около 21 mm), с отпечатано "VYN 20" в червено. Доставят се под формата на блистер карта, която съдържа 15 меки капсули. Във всяка опаковка тип „портфейл“ има по 2 блистера карта. Предлага се опаковка от 30 или 90 меки капсули. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

### Притежател на разрешението за употреба

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

### Производител

Penn Pharmaceutical Services Limited  
Units 23-24, Tafarnaubach Industrial Estate  
Tafarnaubach  
Tredegar  
Gwent  
NP22 3AA  
Обединено кралство

Или

Millmount Healthcare Limited  
Block-7, City North Business Campus,  
Stamullen,  
Co. Meath,  
Ирландия

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

**België/Belgique/Belgien**

Pfizer S.A. / N.V.  
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

**Lietuva**

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  
Tel. +3705 2514000

**България**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

Pfizer S.A.  
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

**Česká Republika**

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

**Magyarország**

Pfizer Kft.  
Tel: +36 1 488 3700

**Danmark**

Pfizer ApS  
Tlf: +45 44 20 11 00

**Malta**

V.J. Salomone Pharma Ltd.  
Tel :+356 21220174

**Deutschland**

Pfizer Pharma GmbH  
Tel: +49 (0)30 550055-51000

**Nederland**

Pfizer bv  
Tel: +31 (0)10 406 43 01

**Eesti**

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

**Norge**

Pfizer Norge AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**Ελλάδα**

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.,  
Τηλ.: +30 210 67 85 800

**Österreich**

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

**España**

Pfizer, S.L.  
Télf: +34 91 490 99 00

**Polska**

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

**France**

Pfizer  
Tél +33 (0)1 58 07 34 40

**Portugal**

Pfizer Biofarmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda  
Tel: +351 21 423 5500

**Hrvatska**

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

**România**

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

**Ireland**

Pfizer Healthcare Ireland  
Tel: +353 1800 633 363 (toll free)  
Tel: +44 (0)1304 616161

**Slovenija**

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



**Ísland**

Icepharma hf.  
Tel: +354 540 8000

**Italia**

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

**Κύπρος**

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH),  
Τηλ: +357 22 817690

**Latvija**

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

**Slovenská Republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0)1304 616161

**Дата на последно преразглеждане на листовката {MM /ГГГГ}.**

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

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

**Други източници на информация**

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

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