

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 tafamidisi megluminum 20 mg v mikronizované formě odpovídající tafamidisum 12,2 mg.

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna měkká tobolka obsahuje maximálně 44 mg sorbitolu (E420).

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 a vedena pouze pod dohledem lékaře se zkušenostmi s léčbou pacientů s amyloidní polyneuropatií z depozice transthyretinu.

Dávkování

Doporučená dávka tafamidisi megluminu je 20 mg perorálně 1x denně.

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

Údaje o použití přípravku u starších pacientů jsou velmi omezené.

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

Porucha funkce jater a ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin ani s mírnou až středně těžkou poruchou funkce jater není nutné upravovat dávku. Tafamidis meglumin 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, nesmí se kousat ani dělit a mohou se 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 tafamidis megluminem účinnou kontracepci a pokračovat v jejím používání po dobu 1 měsíce po ukončení léčby tafamidis megluminem (viz bod 4.6).

Tafamidis meglumin je nutné přidat ke standardní léčbě pacientů s familiární amyloidní polyneuropatií z depozice transthyretinu (TTR-FAP). Lékař musí pacienta sledovat a dále vyhodnocovat potřebu další léčby, včetně nutnosti transplantace jater, jako součást standardní péče. Protože nejsou k dispozici žádné údaje týkající se použití tafamidis megluminu po transplantaci jater, je nutné u pacientů, kteří transplantaci jater podstoupili, tafamidis meglumin vysadit.

Přípravek Vyndaqel obsahuje sorbitol (E420). Léčivý přípravek nesmí užívat pacienti se vzácnou dědičnou poruchou intolerance fruktosy.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

V klinické studii se zdravými dobrovolníky tafamidis meglumin neindukoval ani neinhiboval enzym cytochromu P450 CYP3A4.

Údaje *in vitro* také ukazovaly, že tafamidis meglumin nijak významně neinhibuje enzymy cytochromu P450 CYP1A2, CYP3A4, CYP3A5, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ani CYP2D6.

Studie *in vitro* s tafamidis megluminem naznačují, že je nepravděpodobné, že by tafamidis meglumin při klinicky relevantních koncentracích vedl k lékovým interakcím se substráty UDP-glukuronyltransferázy (UGT), transportéry P-gp či polypeptidovými transportéry organických aniontů (OATP1B1 a 1B3).

Tafamidis meglumin však *in vitro* inhibuje efluxní transportér BCRP (breast cancer resistant protein) s $IC_{50} = 1,16 \mu M$ a při klinicky relevantních koncentracích může vést k lékovým interakcím se substráty tohoto transportéru (např. methotrexátem, rosuvastatinem, imatinibem). Stejně tak tafamidis meglumin inhibuje transportéry pro vychytávání látek OAT1 a OAT3 (transportéry organických aniontů) s $IC_{50} = 2,9 \mu M$, resp. $IC_{50} = 2,36 \mu M$, a při klinicky relevantních koncentracích může vést k lékovým interakcím se substráty těchto transportérů (např. nesteroidními protizánětlivými léky, bumetanidem, furosemidem, lamivudinem, methotrexátem, oseltamivirem, tenofoviem, ganciklovirem, adefovirem, cidofoviem, zidovudinem, zalcitabinem).

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

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

Těhotenství

Údaje o podávání tafamidis megluminu 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 farmakodynamické/toxikologické údaje získané u zvířat ukazují, že tafamidis se vylučuje do mateřského mléka. Není možné vyloučit riziko pro novorozence/kojence. Tafamidis meglumin 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 meglumin 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 amyloidní polyneuropatií z depozice TTR tafamidis megluminu 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 ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$) a méně časté ($\geq 1/1\,000$ 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 dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii fáze 3 (Fx-005).

Třída orgánových systémů	Velmi časté
Infekce a infestace	Infekce močových cest
	Vaginální infekce
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.**

4.9 Předávkování

Příznaky

Nebyl hlášen žádný případ předávkování. V klinických studiích se zdravými dobrovolníky byla podávána nejvyšší dávka 480 mg tafamidisu v jednotlivé dávce a 60 mg 1x denně po dobu 2 týdnů.

Hlášené nežádoucí účinky související s léčbou byly mírné až středně závažné a zahrnovaly: bolest hlavy, somnolenci, myalгии, insomni, hordeolum, fotosenzitivní reakci a presynkopu.

Léčba

V případě předávkování je třeba dle potřeby učinit standardní podpůrná opatření.

5 FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: jiná léčiva nervového systému, ATC kód N07XX08

Mechanismus účinku

Tafamidis meglumin je specifickým stabilizátorem transthyretinu.

Farmakodynamické účinky

Amyloidní polyneuropatie z depozice TTR je různorodá progresivní axonální degenerativní neuropatie, charakterizovaná postižením senzoryckých, motorických a autonomních funkcí. Fázi, která určuje rychlost patogeneze amyloidní polyneuropatie typu TTR, také známé jako familiární amyloidní polyneuropatie z depozice TTR (TTR-FAP), je rozklad transthyretinového tetrameru na monomery. Složené monomery podstupují částečnou denaturaci za vzniku jinak složených monomerních amyloidogenních meziproductů. Tyto meziproducty jsou poté chybně spojovány za vzniku rozpustných oligomerů, profilament, filament a amyloidních fibril. Tafamidis se nekooperativně váže na dvě vazební místa pro tyroxin původní tetramerové formy transthyretinu, čímž zabraňuje jeho rozkladu na monomery. Inhibice rozkladu transthyretinového tetrameru je podstatou použití tafamidisu při zpomalování progresu onemocnění.

Klinická účinnost a bezpečnost

Pivotní studie s tafamidis megluminem měla charakter 18měsíčního, multicentrického, randomizovaného, dvojitě zaslepeného, placebem kontrolovaného klinického hodnocení, které zkoumalo bezpečnost a účinnost tafamidis megluminu podávaného 1x denně v dávce 20 mg u 128 pacientů s amyloidní polyneuropatií z depozice TTR s mutací V30M a primárně onemocněním 1. stupně (většinou nevyžadují 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 tafamidis megluminu 1x denně po dobu dalších 12 měsíců.

Po 18 měsících léčby byl větší počet pacientů léčených tafamidis megluminem respondéry NIS-LL (méně než dvoubodové zvýšení skóre NIS-LL). Výsledky předdefinované analýzy primárních koncových 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)	15,8%	
95% IS rozdílu (p-value)	-0,9%, 32,5% (0,068)	

Vyndaqel vs. placebo: NIS-LL a TQOL v 18. měsíci (Studie Fx-005)		
	Placebo	Vyndaqel
Předdefinovaná analýza ITT	N=61	N=64
TQOL změna oproti výchozí hodnotě <i>LSMean (SE)</i> *	7,2 (2,36)	2,0 (2,31)
Rozdíl v <i>LSMean (SE)</i> *	-5,2 (3,31)	
95% IS rozdílu (p-value)	-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)	21,9%	
95% IS rozdílu (p-value)	1,4%, 42,4% (0,041)	
TQOL změna oproti výchozí hodnotě <i>LSMean (SE)</i> *	8,9 (3,08)	0,1 (2,98)
Rozdíl v <i>LSMean (SE)</i> *	-8,8 (4,32)	
95% IS rozdílu (p-value)	-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 koncové parametry ukázaly, že léčba tafamidis megluminem měla za následek menší zhoršení neurologických funkcí a lepší výživový stav (mBMI), než tomu bylo ve skupině léčené placebem; výsledky viz následující tabulka.

Sekundární koncové parametry, změny od výchozí hodnoty do 18. měsíce <i>LSMean (SE)</i> (populace Intent-to-Treat) (studie Fx-005)				
	Placebo N=61	Vyndaqel N=64	P-value	Vyndaqel % změny vzhledem k placebu
změna NIS-LL oproti výchozí <i>LSMean (SE)</i>	5,8 (0,96)	2,8 (0,95)	0,027	-52%
změna u silných vláken oproti výchozí <i>LSMean (SE)</i>	3,2 (0,63)	1,5 (0,62)	0,066	-53%
změna u tenkých vláken oproti výchozí <i>LSMean (SE)</i>	1,6 (0,32)	0,3 (0,31)	0,005	-81%
změna mBMI oproti výchozí <i>LSMean (SE)</i>	-33,8 (11,8)	39,3 (11,5)	<0,0001	n/a

mBMI bylo derivováno jako součin sérového albuminu a BMI
n/a – neuvádí se
Na 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.

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.

Ačkoli jsou k dispozici jen omezené údaje (jedna otevřená studie s 21 pacienty), lze na základě mechanismu účinku tafamidisu a výsledků TTR stabilizace očekávat, že tafamidis meglumin může být prospěšný u pacientů se stupněm 1 amyloidní polyneuropatie z depozice TTR způsobené mutací jiného typu než V30M.

Účinky tafamidisu na progresi srdečních onemocnění nebyly doposud úplně charakterizovány.

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

Evropská agentura pro léčivé přípravky (European Medicines Agency - EMA) rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s tafamidis megluminem u všech podskupin pediatrické populace u familiární amyloidní polyneuropatie (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 je vrcholové plazmatická koncentrace (C_{max}) dosaženo za střední hodnotu času (t_{max}) 2 hod. po podání nalačno. Při současné konzumaci potravy se absorpce zpomaluje, neklesá však její rozsah. Tyto výsledky podporují podávání tafamidisu s jídlem či bez jídla.

Distribuce

Tafamidis se silně váže na bílkoviny v plazmě (99,9%). Zdánlivý distribuční objem v rovnovážném stavu činí 25,7 litrů.

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. Po 14denním podávání tafamidis megluminu v dávce 20 mg denně zdravým subjektům byla střední hodnota poločasu eliminace v rovnovážném stavu 59 hod. a celková střední clearance 0,42 l/hod.

Dávka a linearita v čase

Výsledky 14denního podávání tafamidis megluminu v dávce 15, 30 či 60 mg 1x denně ukázaly, že závislost na dávce C_{max} a AUC se při podání dávek mezi 15 mg a 30 mg zvyšuje a mezi 30 mg a 60 mg již úměrná podané dávce není, což svědčí o saturaci procesu absorpce u dávek vyšších než 30 mg.

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

Výsledky 14denního podávání tafamidis megluminu v dávce 20 mg 1x denně ukázaly, že rovnovážný stav byl dosažen do 14. dne. Byly zjištěny hodnoty $C_{max(ss)}$ a $C_{min(ss)}$ v úrovni 2,7 resp. 1,6 $\mu\text{g/ml}$.

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) 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 u pacientů s poruchou funkce ledvin, avšak úprava dávky u pacientů s narušenou funkcí ledvin se nepovažuje za nutnou.

Starší pacienti

Na základě výsledků populační farmakokinetiky byl u subjektů starších 60 let zjištěn v průměru o 19% nižší odhad clearance v ustáleném stavu oproti osobám mladším 60 let. Nicméně rozdíl v clearance by neměl být klinicky významný a oproti mladším subjektům by ani změny hladiny v ustáleném stavu neměly mít klinický význam.

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 se jako cílový orgán pro toxicitu u různých zkoumaných zvířecích druhů jeví játra. Účinky na játra byly pozorovány u dávek vyšších (>3) než expozice u člověka a obecně byly reverzibilní.

V rámci studie vývojové toxicity u králíků bylo zaznamenáno mírné zvýšení výskytu skeletálních malformací a odchylek, snížení přežívání embryí/plodů a snížení hmotnosti plodu při 3,2násobně vyšší hodnotě AUC₀₋₂₄ než je hodnota AUC v ustáleném stavu u člověka.

Při studii perinatálního a postnatálního vývoje laboratorních potkanů s tafamidisem byly zaznamenány nižší hodnoty přežití a hmotnosti mláďat po léčbě matek během jejich březosti a laktace dávkami 15 a 30 mg/kg. Snížení hmotnosti plodu u samic bylo spojeno s opožděním pohlavního vyzrání (oddělení předkožky) a snížením výkonnosti při hodnocení učení a paměti v navigačních testech. Hodnota NOAEL pro životaschopnost a růst potomků generace F1 po léčbě matek během těhotenství a laktace tafamidisem činila 5 mg/kg (HED=0,8 mg/kg), což je dávka přibližně 4,6násobně vyšší než je doporučené dávkování u lidí.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obal tobolky:

Želatina (E441)
Glycerol (E422)
Žlutý oxid železitý (E172)
Sorbitan
Sorbitol (E420)
Mannitol (E421)
Oxid titaničitý (E171)
Čištěná voda

Obsah tobolky:

Makrogol 400 (E1521)
Sorbitan-oleát (E494)
Polysorbát 80 (E433)

Potiskový inkoust (nachový):

Ethanol
Isopropylalkohol
Čištěná voda
Makrogol 400 (E1521)
Polyvinyl-acetát-ftalát
Propylenglykol (E1520)
Karmín (E120)
Brilantní modř FCF (E133)
Koncentrovaný roztok amoniaku (E527)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

18 měsíců

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Papírové pouzdro obsahující 2 PVC/Al blistry, z nichž každý obsahuje 15 měkkých tobolek.

Velikost balení: 30 nebo 90 měkkých tobolek

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 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(A)

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 16.listopadu 2011
Datum posledního prodloužení registrace: 22. července 2016

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://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

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

nebo

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

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**

Požadavky pro předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti 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 významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

- **Další opatření k minimalizaci rizik**

Informační leták pro lékaře musí obsahovat následující klíčové informace:

- Je nutné seznámit pacienta s významnými riziky souvisejícími s léčbou přípravkem Vyndaqel a nutnými opatřeními při užívání tohoto přípravku, zvláště nutností zabránění těhotenství a potřebou účinné antikoncepce.
- Pacient musí informovat svého lékaře v případě nežádoucích účinků a lékař/lékárník musí hlásit podezření na nežádoucí účinek přípravku Vyndaqel, protože vzhledem ke vzácnosti onemocnění amyloidózy z depozice transthyretinu jsou pouze omezené informace o klinické bezpečnosti.
- Lékaři jsou vyzváni k zapojení svých pacientů do průzkumu výsledků léčby amyloidózy z depozice transthyretinu (Transthyretin Amyloidosis Outcome Survey - THAOS) a jsou jim poskytnuty informace o zápisu pacientů do tohoto mezinárodního registru sledovaného onemocnění.
- Informace o existenci a záměru programu pro sledování těhotenství při léčbě tafamidisem (Tafamidis Enhanced Surveillance for Pregnancy Outcomes - TESPO) a informace o tom, jak hlásit těhotenství pacientek léčených přípravkem Vyndaqel.

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

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

Popis	Termín splnění
V rámci plánované poregistrační podstudie registru THAOS, vyhodnotí držitel rozhodnutí o registraci u pacientů s onemocněním způsobeným mutací jiného typu než V30M účinky přípravku Vyndaqel na progresi onemocnění a jeho dlouhodobou bezpečnost dle protokolu odsouhlaseného CHMP, a poskytne aktualizaci získaných dat v rámci ročního přehodnocení.	Roční přehodnocení

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

krabička

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Vyndaqel 20 mg měkké tobolky

tafamidisi megluminum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna měkká tobolka obsahuje tafamidisi megluminum 20 mg odpovídající tafamidisum 12,2 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Tobolka obsahuje sorbitol (E420). Pro další informace si přečtěte příbalovou informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

30 měkkých tobolek

90 měkkých tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

Zde zdvihněte

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

Použitelné do:

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
EU/1/11/717/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č.šarže:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Vyndaqel

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

Zatavené blistry obsahující 30 měkkých tobolek přípravku Vyndaqel o síle 20 mg

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Vyndaqel 20 mg měkké tobolky
tafamidisi megluminum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Pfizer Europe MA EEIG (ve formě loga držitele)

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Pro vyjmutí tobolky zatlačte zde.

Po vyjmutí tobolky přeložte a znovu uzavřete.

Zde vytáhněte

1.den – 30. den

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Vyndaqel 20 mg měkké tobolky tafamidisi 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 příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Příbalovou informaci si ponechejte 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 amyloidní polyneuropatie z depozice transthyretinu, také známé jako familiární amyloidní polyneuropatie z depozice TTR (TTR-FAP). Amyloidní polyneuropatie typu TTR 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 i na jiných místech Vašeho těla a tak bránit jeho normální funkci. Amyloid může nakonec vyvolat příznaky tohoto onemocnění.

Přípravek Vyndaqel může předcházet rozpadu TTR a vzniku amyloidních ložisek. 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.

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

Neužívejte přípravek Vyndaqel

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

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Vyndaqel se poradte 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 amyloidní polyneuropatie typu TTR 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, poradte 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

Jestliže Vás lékař informoval o tom, že trpíte nesnášenlivostí některých cukrů, obraťte se na lékaře ještě předtím, než začnete tento lék užívat.

3. Jak se přípravek Vyndaqel užívá

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

Doporučená dávka přípravku je jedna tobolka (20 mg tafamidis megluminu) přípravku Vyndaqel 1x denně.

Jestliže se po užití léku vyzvracíte a ve zvracích 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 perorálnímu užití (užití ústy).
Měkkou tobolku je nutné spolknout v celku, nesmí se drtit ani krájet.
Tobolku lze užít s jídlem nebo bez jídla.

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. Nezdvojujte 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)
- Vaginální (poševní) infekce u žen
- 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**. 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

- Léčivou látkou je tafamidisum. Jedna tobolka obsahuje tafamidisi megluminum 20 mg odpovídající 12,2 mg tafamidisum.
- Dalšími složkami jsou želatina (E441), glycerol (E422), sorbitol (E420), mannitol (E421), sorbitan, žlutý oxid železitý (E172), oxid titaničitý (E171), čištěná voda, makrogol 400 (E1521), sorbitan-oleát (E494), polysorbát 80 (E433), ethanol, isopropylalkohol, polyvinyl-acetát-ftalát, propylenglykol (E1520), karmín (E120), brilantní modř FCF (E133) a koncentrovaný roztok amoniaku (E527).

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". Jsou dodávány v blistrech po 15 měkkých tobolkách. V každém papírovém pouzdře jsou 2 blistry. Balení obsahuje 30 nebo 90 měkkých tobolek. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

nebo

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

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

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

Česká republika

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

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Deutschland

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

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

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

España

Pfizer, S.L.
Télf: +34 91 490 99 00

France

Pfizer
Tél +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

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

Ireland

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

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Malta

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

Nederland

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

Norge

Pfizer Norge AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

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: <http://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.