

BILAG I
PRODUKTRESUME

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Vyndaqel 20 mg bløde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver blød kapsel indeholder 20 mg mikroniseret tafamidismeglumin svarende til 12,2 mg tafamidis.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver blød kapsel indeholder højst 44 mg sorbitol (E420).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Blød kapsel

Gul, uigennemsigtig, aflang (ca. 21 mm) kapsel påtrykt ”VYN 20” med rødt blæk.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Vyndaqel er indiceret til behandling af transtyretin amyloidose hos voksne patienter med stadie 1 symptomatisk polyneuropati for at udsætte perifer neurologisk funktionshæmning.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Behandlingen bør indledes og fortsættes under opsyn af en læge, som har erfaring med behandling af patienter med transtyretin amyloid polyneuropati.

Dosering

Anbefalet dosis af tafamidismeglumin er 20 mg oralt 1 gang dagligt.

Ved opkastning kort efter indtagelse, og hvis Vyndaqel-kapslen er intakt og kan identificeres, skal en yderligere dosis Vyndaqel gives, hvis muligt. Hvis kapslen ikke kan identificeres, er yderligere dosis ikke nødvendig, og Vyndaqel-behandlingen kan genoptages som vanligt den næste dag.

Særlige patientgrupper

Ældre patienter

Der er meget begrænsede data for anvendelse til ældre.

Dosisjustering kræves ikke hos ældre patienter (≥ 65 år).

Nedsat lever- og nyrefunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med nedsat nyrefunktion eller let til moderat nedsat leverfunktion. Tafamidismeglumin er ikke undersøgt hos patienter med alvorligt nedsat leverfunktion og forsigtighed tilrådes derfor (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

Det er ikke relevant at anvende tafamidis hos den pædiatriske population.

Administration

Oral anvendelse.

De bløde kapsler skal synkes hele og må ikke knuses eller deles, og de kan tages sammen med eller uden mad.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i punkt 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker prævention under behandling med tafamidismeglumin og fortsætte med at bruge sikker prævention i 1 måned efter behandlingen med tafamidismeglumin er stoppet (se pkt. 4.6).

Tafamidismeglumin skal lægges til standardbehandlingen vedbehandling af patienter med transthyretin familiær amyloid polyneuropati (TTR-FAP). Læger skal overvåge patienterne og fortsætte med at vurdere behovet for anden behandling, herunder behov for levertransplantation, som en del af standardbehandlingen. Da der ikke findes data vedrørende anvendelse af tafamidismeglumin efter en levertransplantation, skal tafamidismeglumin seponeres hos patienter, som skal have foretaget en levertransplantation.

Vyndaqel indeholder sorbitol (E420) og bør ikke anvendes til patienter med arvelig fructoseintolerans.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

I kliniske studier med raske frivillige forsøgspersoner inducerer eller hæmmer tafamidismeglumin ikke CYP-enzymet CYP3A4.

In vitro data indikerer, at tafamidismeglumin ikke signifikant hæmmer CYP-enzymene CYP1A2, CYP3A4, CYP3A5, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 og CYP2D6.

In vitro studier med tafamidismeglumin indikerer, at tafamidismeglumin ved klinisk relevante koncentrationer sandsynligvis ikke forårsager lægemiddelinteraktioner med substrater for UDP-glukuronosyltransferase (UGT), P-gp-transportører eller organisk anion-transporterende polypeptid-transportører (OATP1B1 og 1B3).

In vitro hæmmer tafamidismeglumin imidlertid effluks-transportøren BCRP (brystcancerresistent protein) med $IC_{50}=1,16 \mu M$ og kan ved klinisk relevante koncentrationer forårsage lægemiddelinteraktioner med substrater for denne transportør (f.eks. methotrexat, rosuvastatin og imatinib). Ligeledes hæmmer tafamidismeglumin optagelses-transportørerne QAT1 og OAT3 (organisk anion-transportører) med henholdsvis $IC_{50}=2,9 \mu M$ og $IC_{50}=2,36 \mu M$ og kan ved klinisk relevante koncentrationer forårsage lægemiddelinteraktioner med substrater for disse transportører (f.eks. non-steroid antiinflammatoriske midler, bumetanid, furosemid, lamivudin, methotrexat, oseltamivir, tenofovir, ganciclovir, adefovir, cidofovir, zidovudin, zalcitabin).

Der er ikke gennemført interaktionsstudier for at vurdere andre lægemidlers virkning på tafamidismeglumin.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder

Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontraception under behandlingen med tafamidismeglumin, og på grund af den lange halveringstid i 1 måned efter at behandlingen er stoppet.

Graviditet

Der er ingen data fra anvendelse af tafamidismeglumin til gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist udviklingstoksicitet (se pkt. 5.3). Tafamidismeglumin bør ikke anvendes under graviditeten og til kvinder i den fertile alder, som ikke anvender sikker kontraception.

Amning

De tilgængelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra dyreforsøg viser, at tafamidis udskilles i mælk. En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes. Tafamidismeglumin må ikke anvendes under amning.

Fertilitet

Der er ikke set nedsat fertilitet i prækliniske studier (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

På grundlag af den farmakodynamiske og farmakokinetiske profil menes det, at tafamidismeglumin ikke eller kun i ubetydelig grad påvirker evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Opsummering af sikkerhedsprofilen

De samlede kliniske data stammer fra 127 patienter med TTR amyloid polyneuropati, som fik 20 mg tafamidismeglumin dagligt i gennemsnitligt 538 dage (fra 15-994 dage). Sværhedsgraden af bivirkningerne var generelt milde til moderate.

Skema over bivirkninger

Følgende bivirkninger er anført efter systemorganklasser i henhold til MedDRA og hyppighedskategorier i henhold til standardkonventionen: Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) og ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$). Inden for hver hyppighedskategori er bivirkningerne anført efter faldende alvorlighed. Bivirkninger indberettet fra det kliniske program i tabeloversigten herunder afspejler den hyppighed, hvormed de forekom i et dobbeltblindt, placebo-kontrolleret fase 3-studie (Fx-005).

Systemorganklasse	Meget almindelig
Infektioner og parasitære sygdomme	Urinvejsinfektion
	Vaginal infektion
Mave-tarm-kanalen	Diarré
	Øvre abdominalsmerter

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Symptomer

Der er ikke set tilfælde af akut overdosering. I kliniske studier med raske, frivillige forsøgspersoner er den højeste dosis, som er givet, 480 mg som engangsdosis og 60 mg dagligt i 2 uger. De rapporterede behandlingsrelaterede bivirkninger var lette til moderate og omfattede hovedpine, søvnighed, myalgi, søvnløshed, hordeolum, lysfølsomhedsreaktioner og præsynkope.

Behandling

I tilfælde af overdosering skal der iværksættes standardbehandling efter behov.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Andre midler mod lidelser i centralnervesystemet, ATC-kode: N07XX08.

Virkningsmekanisme

Tafamidismeglumin er en specifik transthyretin-stabilisator.

Farmakodynamisk virkning

TTR amyloid polyneuropati er en progressiv, aksonal degenerativ neuropati med flere facetter karakteriseret ved tab af følesans og motorisk og autonom funktionshæmning. Adskillelsen af transthyretin-tetramer til monomerer er det hastighedsbegrænsende trin i patogenesen af TTR amyloid polyneuropati, også kendt som TTR familiær amyloid polyneuropati (TTR-FAP). De foldede monomerer undergår delvis denaturering for at danne alternativt foldede monomer-amyloidogene mellemprodukter. Disse mellemprodukter fejldannes derefter til opløselige oligomer, profilamenter, filamenter og amyloidfibriller. Tafamidismeglumin binder sig inaktivt til de 2 thyroksin-bindingsteder på den naturlige tetrameriske form af transthyretin og forhindrer derved adskillelsen til monomerer. Denne hæmning af transthyretin-tetramer-adskillelsen danner grundlaget for anvendelse af tafamidis til at nedsætte sygdomsudviklingen.

Klinisk virkning og sikkerhed

Det pivotale studie med tafamidismeglumin er et 18 måneders, multicenter, randomiseret, dobbelt-blindt, placebo-kontrolleret studie, der vurderede sikkerhed og virkning af 20 mg tafamidis 1 gang dagligt hos 128 patienter med TTR amyloid polyneuropati med V30M-mutation og sygdom i primær stadie 1 (kræver normalt ikke mobilitetshjælp). Det primære resultatmål var "*Neuropathy Impairment Score of the Lower Limb*" (NIS-LL – en lægelig vurdering af den neurologiske undersøgelse af underekstremiteterne) og livskvalitetsundersøgelsen, *Norfolk Quality of Life – Diabetic Neuropathy* (Norfolk QOL-DN – en patientvurdering, total livskvalitetsscore [TQOL]). Andre resultatmål omfatter sammensatte scorer af lange nervefibre (nerveoverledning, vibrationstærskel og hjertefrekvensrespons på dyb vejrtrækning – HRDB) og funktion af små nervefibre (varmesmerte og kuldetærskel og HRDB) og ernæringsmæssig vurdering ved hjælp af den modificerede metode til udregning af idealvægt (mBMI – BMI gange serum-albumin i g/l). 86 ud af 91 patienter, der gennemførte de 18 måneders behandlingsperiode, fortsatte umiddelbart efter i et åbent forlængelsesstudie, hvor de alle fik 20 mg tafamidismeglumin 1 gang dagligt i yderligere 12 måneder.

Efter de 18 måneders behandling responderede flere tafamidismeglumin-behandlede patienter i henhold til NIS-LL (ændring på mindre end 2 point på NIL-LL). Resultater af de prædefinerede analyser af de primære resultatmål ses i følgende tabel:

Vyndaqel versus placebo: NIS-LL og TQOL efter 18 måneder (Studie Fx-005)		
	Placebo	Vyndaqel
Prædefineret ITT-analyse	N=61	N=64
NIS-LL-responder (% patienter)	29,5%	45,3%
Forskel (Vyndaqel minus placebo)	15,8%	
95% CI af forskel (p-værdi)	-0,9%, 32,5% (0,068)	
TQOL ændring fra start, gennemsnit (LSMean (standardafvigelse))	7,2 (2,36)	2,0 (2,31)
Forskel i gennemsnit (LSMean (standardafvigelse))	-5,2 (3,31)	
95% CI af forskel (p-værdi)	-11,8, 1,3 (0,116)	
Prædefineret analyse af evaluerbar effekt	N=42	N=45
NIS-LL-responder (% patienter)	38,1%	60,0%
Forskel (Vyndaqel minus placebo)	21,9%	
95% CI af forskel (p-værdi)	1,4%, 42,4% (0,041)	
TQOL ændring fra <i>baseline</i> , gennemsnit (LSMean (standardafvigelse))	8,9 (3,08)	0,1 (2,98)
Forskel i gennemsnit (LSMean (standardafvigelse))	-8,8 (4,32)	
95% CI af forskel (p-værdi)	-17,4, -0,2 (0,045)	
I den prædefinerede ITT NIS-LL-responderanalyse er patienter, som blev seponeret før de 18 måneder på grund af levertransplantation, opført som non-responder. Den prædefinerede analyse af evaluerbar effekt anvender kun data fra patienter, som gennemførte de 18 måneders behandling pr. protokol.		

De sekundære resultatmål viste, at tafamidismeglumin-behandling førte til mindre nedbrydelse af neurologisk funktion og forbedrede den ernæringsmæssige status (mBMI) sammenlignet med placebo. Dette fremgår af følgende tabel.

Sekundære resultatmålsændringer fra <i>baseline</i> til måned 18, gennemsnit (LSMean (standardafvigelse)) (intent-to-treat-population) (Studie Fx-005)				
	Placebo N=61	Vyndaqel N=64	P-værdi	Vyndaqel % ændring i forhold til placebo
NIS-LL ændring fra BL <i>Gennemsnit (LSMean (standardafvigelse))</i>	5,8 (0,96)	2,8 (0,95)	0,027	-52%
Lange fibre, ændring fra BL <i>Gennemsnit (LSMean (standardafvigelse))</i>	3,2 (0,63)	1,5 (0,62)	0,066	-53%
Små fibre, ændring fra BL <i>Gennemsnit (LSMean (standardafvigelse))</i>	1,6 (0,32)	0,3 (0,31)	0,005	-81%
mBMI ændring fra BL <i>Gennemsnit (LSMean (standardafvigelse))</i>	-33,8 (11,8)	39,3 (11,5)	<0,0001	NA
mBMI blev beregnet som summen af serum-albumin og Body Mass Index. NA=Ikke relevant Baseret på variansanalyse af gentagne mål med ændring fra <i>baseline</i> som den afhængige variabel, en ustruktureret kovariansmatrix, behandling, måned og behandling pr. måned som faste variable og forsøgsperson som en vilkårlig variabel i modellen.				

I det åbne forlængelsesstudie var ændringshastigheden i NIL-LL under de 12 måneders behandling tilsvarende den, der blev set hos patienter randomiseret og behandlet med tafamidis i den tidligere 18 måneders dobbeltblinde fase.

Selv om data er begrænsede (1 åbent studie med 21 patienter), kan tafamidismeglumin, under hensyntagen til tafamidis virkningsmekanisme og resultater på TTR-stabilisering, forventes at have gavnlig virkning på patienter med stadie 1 TTR amyloid polyneuropati, som skyldes andre mutationer end V30M.

Tafamidismeglumins virkning på progression af hjertesygdom er endnu ikke tilstrækkeligt belyst.

En supraterapeutisk oral enkeltdosis på 400 mg tafamidis-opløsning hos raske frivillige forsøgspersoner viste ingen forlængelse af QTc-intervallet.

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om fremlæggelse af resultaterne af studier med tafamidismeglumin hos alle undergrupper af den pædiatriske population med arvelig amyloid polyneuropati (se pkt. 4.2 for information om pædiatrisk anvendelse).

Dette lægemiddel er godkendt under ”særlige omstændigheder”.

Det betyder, at det ikke har været muligt at opnå fuldstændig dokumentation for dette lægemiddel, fordi det drejer sig om en sjælden sygdom.

Det europæiske Lægemiddelagentur vurderer hvert år ny information vedrørende produktet, og produktresuméet vil om nødvendigt blive opdateret.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Efter oral indtagelse af den bløde kapsel opnås maksimal plasmakoncentration (C_{max}) ved en mediantid (t_{max}) på 2 timer efter dosering, når det tages fastende. Samtidig indtagelse af føde nedsætter absorptionshastigheden men ikke absorptionsgraden. Disse resultater understøtter, at tafamidis kan gives både sammen med og uden mad.

Fordeling

Tafamidismeglumin har høj binding til protein (99,9%) i plasma. Det tilsyneladende fordelingsvolumen ved steady state er 25,7 liter.

Biotransformation og elimination

Der findes ikke noget entydigt bevis for udskillelse af tafamidis via galden hos mennesker. Med baggrund i prækliniske data er der dog en formodning om, at tafamidis metaboliseres via glukuronidering og udskilles via galden. Denne biotransformationsmåde er sandsynlig hos mennesker, da ca. 59% af en totalt indgivet dosis genfindes i fæces, og ca. 22% genfindes i urinen. Efter daglig indtagelse af 20 mg tafamidismeglumin i 14 dage er gennemsnitlig steady state halveringstid hos raske, frivillige forsøgspersoner 59 timer, og gennemsnitlig total clearance er 0,42 l/t.

Linearitet for dosis og tid

Resultater fra dosering 1 gang dagligt med tafamidismeglumin 15, 30 eller 60 mg i 14 dage viser dosisafhængig stigning i C_{max} og AUC mellem doserne 15 mg og 30 mg og mindre end dosisproportionalt mellem doserne 30 mg og 60 mg, hvilket tyder på en mætning af absorptionsprocessen over 30 mg.

Farmakokinetiske parametre er sammenlignelige efter enkelt og gentagen dosering af 20 mg, hvilket tyder på manglende induktion og hæmning af metabolismen af tafamidis.

Resultater af dosering 1 gang dagligt med tafamidismeglumin 20 mg i 14 dage viser, at steady state opnås på dag 14. $C_{max(ss)}$ er 2,7 $\mu\text{g/ml}$ og $C_{min(ss)}$ er 1,6 $\mu\text{g/ml}$.

Særlige patientgrupper

Nedsat leverfunktion

Farmakokinetiske data tyder på nedsat systemisk påvirkning (ca. 40%) og øget total clearance (0,52 l/t vs. 0,31 l/t) af tafamidis hos patienter med moderat nedsat leverfunktion (omfattende Child-Pugh Score 7-9) sammenlignet med raske forsøgspersoner på grund af en højere ubundet fraktion af tafamidis. Da patienter med moderat nedsat leverfunktion har lavere TTR-værdier end raske forsøgspersoner, er dosisjustering ikke nødvendig, da stoichiometrien af tafamidis med dets målprotein TTR ville være tilstrækkelig til stabilisering af TTR-tetramer. Eksponeringen for tafamidis hos patienter med svært nedsat leverfunktion er ikke kendt.

Nedsat nyrefunktion

Tafamidis er ikke blevet undersøgt specifikt hos patienter med nedsat nyrefunktion, men dosisjustering hos patienter med nedsat nyrefunktion anses ikke for at være nødvendig.

Ældre patienter

Resultaterne fra en populationsfarmakokinetisk analyse viser, at forsøgspersoner over 60 år har en gennemsnitlig 19% lavere anslået clearance ved steady state end forsøgspersoner under 60 år. Forskellen i clearance vil dog ikke være klinisk signifikant og ville ikke føre til klinisk relevante forskelle i steady state-niveauer sammenlignet med yngre forsøgspersoner.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

De prækliniske data viser ingen særlig risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle undersøgelser af sikkerhedsfarmakologi, fertilitet og tidlig fosterudvikling, genotoksicitet og karcinogenicitet. I forsøg med toksicitet efter gentagne doser synes leveren at være målorgan for toksicitet hos de undersøgte arter. Leverpåvirkninger ses ved doser højere (>3) end den humane eksponering og betragtes almindeligvis som reversible.

I et forsøg af udviklingsmæssig toksicitet på kaniner ses en mindre stigning i antallet af skeletale misdannelser og forandringer, aborter hos nogle få hunner, og nedsat fødselsvægt ses ved en AUC₀₋₂₄-ratio på 3,2 gange baseret på human AUC ved steady state.

I peri- og postnatale udviklingsforsøg med tafamidis på rotter ses reduktion i overlevelsesraten hos afkommet og ungerens fødselsvægt er lavere, efter at moderdyret er blevet behandlet under graviditet og amning med doser på 15 og 30 mg/kg. Nedsat fødselsvægt hos hanner førte til forsinket seksuel modning (præputial separation) og nedsat præstation i en test for indlæring og hukommelse i vandlabyrinth. Niveaue for ingen observeret effekt (NOAEL) for levedygtighed og vækst hos afkommet (F1-generationen) efter at moderdyret er blevet behandlet med tafamidis under graviditet og amning er 5 mg/kg (humanekvivalent dosis = 0,8 mg/kg), dvs. en dosis ca. 4,6 gange højere end den anbefalede dosis.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

Kapselskal

Gelatine (E441)
Glycerol (E422)
Gul jernoxid (E172)
Sorbitan
Sorbitol (E420)
Mannitol (E421)
Titandioxid (E171)
Vand, rensat

Kapselindhold

Macrogol 400 (E1521)
Sorbitanmono-oleat (E494)
Polysorbat 80 (E433)

Trykkeblæk (Opacode lilla)

Ethanol
Isopropylalkohol
Vand, rensat
Macrogol 400 (E1521)
Polyvinylacetatphthalat
Propylenglycol (E1520)
Carmin (E120)
Brilliant Blue FCF – (E133)
Ammoniumhydroxid (E527) 28%

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

18 måneder

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25°C.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

2 polyvinylchlorid/aluminium-blisterkort med hver 15 bløde kapsler i hvert blisteromslag.

Pakningsstørrelser: 30 eller 90 bløde kapsler

Begge pakningsstørrelser er ikke nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 16. november 2011

Dato for seneste fornyelse: 22. juli 2016

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

<MM/ÅÅÅÅ>

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**
- E. SÆRLIG FORPLIGTELSE TIL AT AFSLUTTE FORANSTALTNINGER EFTER UDSTEDELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE TIL LÆGEMIDLER GODKENDT UNDER SÆRLIGE VILKÅR**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren ansvarlig for batchfrigivelse

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

eller

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

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR)

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler..

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TILSIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringsystemet ændres, særlig som følge af at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

- **Yderligere risikominimeringsforanstaltninger**

Informationsmaterialet til lægen skal omfatte følgende hovedbudskaber:

- Behovet for at rådgive patienter om vigtige risici forbundet med behandling med Vyndaqel, og passende forholdsregler ved brug af medicinen, især det at undgå at blive gravid og behovet for brug af sikker prævention.
- Patienter skal opfordres til at kontakte lægen i forbindelse med bivirkninger, og læger/apotekespersonale skal rapportere mulige bivirkninger med Vyndaqel, da der er begrænset kendskab til den kliniske sikkerhed på grund af det faktum, at transthyretin amyloidose forekommer sjældent.
- At læger opfordres til at inkludere patienter i opfølgingsprogrammet, Transthyretin Amyloidosis Outcome Survey (THAOS) og at de får oplysninger om, hvordan patienter inkluderes i dette internationale sygdomsregister.
- Eksistensen og omfanget af programmet til indsamling af graviditetsdata, Tafamidis Enhanced Surveillance for Pregnancy Outcomes (TESPO), og information om hvordan data for gravide kvinder i behandling med Vyndaqel skal rapporteres.

E. SÆRLIG FORPLIGTELSE TIL AT AFSLUTTE FORANSTALTNINGER EFTER UDSTEDELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE TIL LÆGEMIDLER GODKENDT UNDER SÆRLIGE VILKÅR

Dette er en godkendelse under særlige vilkår, og i henhold til artikel 14(8) i forordning (EF) nr. 726/2004 skal indehaveren af markedsføringstilladelsen inden for den fastsatte tidsramme gennemføre følgende foranstaltninger:

Beskrivelse	Tidsfrist
Efter godkendelsen skal indehaveren af markedsføringstilladelsen inden for det planlagte delforsøg af THAOS-registerundersøgelse vurdere effekten af Vyndaqel på sygdomsprogression og langtidssikkerhed hos non-V30M-patienter. Dette er beskrevet i en protokol aftalt med CHMP, og årlige opdateringer over indsamlede data skal indsendes i forbindelse med den årlige revurdering.	Årlig revurdering

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Vyndaqel 20 mg bløde kapsler

Tafamidismeglumin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver blød kapsel indeholder 20 mg tafamidismeglumin svarende til 12,2 mg tafamidis.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Kapslen indeholder sorbitol (E420). Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 bløde kapsler

90 bløde kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse

Løft her

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

Anv. senest

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25°C.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Vyndaqel

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC: {nummer}
SN: {nummer}
NN: {nummer}

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS

Varmeforseglet blisterkort med 30 x 20 mg Vyndaqel bløde kapsler

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Vyndaqel 20 mg bløde kapsler

Tafamidismeglumin

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer Europe MA EEIG (som markedsføringstilladelsesindehaver-logo)

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Kapslerne trykkes ud gennem denne side.

Fold og luk igen, når kapslen er taget ud.

Træk her

Dag 1 til Dag 30

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Vyndaqel 20 mg bløde kapsler Tafamidismeglumin

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. De kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, De får. Se sidst i punkt 4, hvordan De indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden De begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. De kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, sygeplejersken eller apotekspersonalet, hvis der er mere, De vil vide.
- Lægen har ordineret Vyndaqel til Dem personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som De har.
- Tal med lægen eller apotekspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller De får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal De vide, før De begynder at tage Vyndaqel
3. Sådan skal De tage Vyndaqel
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Vyndaqel indeholder det aktive stof tafamidis.

Vyndaqel er en medicin til behandling af en sygdom, som kaldes transthyretin (TTR) amyloid polyneuropati, også kendt som TTR familiær amyloid polyneuropati (TTR-FAP). TTR amyloid polyneuropati skyldes, at et protein, som hedder TTR, ikke fungerer rigtigt. TTR er et protein, som bærer andre stoffer, f.eks. hormoner, rundt i kroppen.

Hos patienter med denne sygdom går TTR i stykker og kan danne fibre, som kaldes amyloid. Amyloid kan aflejre sig rundt om Deres nerver og på andre steder i kroppen, hvilket forhindrer, at de fungerer normalt. På et tidspunkt vil amyloid give symptomer på denne sygdom.

Vyndaqel kan forhindre TTR i at gå i stykker og danne amyloid-aflejringer. Denne medicin bruges til behandling af voksne patienter med denne sygdom, hvor nerverne er blevet påvirkede (personer med symptomer på polyneuropati), for at forsinke videre sygdomsudvikling.

2. Det skal De vide, før De begynder at tage Vyndaqel

Tag ikke Vyndaqel

Hvis De er allergisk over for tafamidismeglumin eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, sygeplejersken eller apoteket, før De tager Vyndaqel.

- Kvinder i den fødedygtige alder skal bruge sikker prævention, så længe de er i behandling med Vyndaqel, og de skal fortsætte med den svangerskabsforebyggende behandling i 1 måned efter behandling med Vyndaqel er stoppet. Der er ingen data for anvendelsen af Vyndaqel til gravide kvinder.

Børn og unge

Børn og unge har ikke symptomer på TTR amyloid polyneuropati. Vyndaqel anvendes derfor ikke til børn og unge.

Brug af anden medicin sammen med Vyndaqel

Fortæl altid lægen eller på apoteket, hvis De bruger anden medicin eller har gjort det for nylig.

Fortæl det til lægen eller apotekspersonalet, hvis De tager nogen af de følgende lægemidler:

- non-steroide antiinflammatoriske midler
- vanddrivende midler (fx furosemid, bumetanid)
- kræftmedicin (fx methotrexat, imatinib)
- statiner (fx rosuvastatin)
- virushæmmende medicin (fx oseltamivir, tenofovir, ganciclovir, adefovir, cidofovir, lamivudin, zidovudin, zalcitabin)

Graviditet, amning og frugtbarhed

Hvis De er gravid eller ammer, har mistanke om, at De er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal De spørge Deres læge eller apotekspersonalet til råds, før De tager dette lægemiddel.

- De må ikke tage Vyndaqel, hvis De er gravid eller ammer.
- Hvis De er i den fødedygtige alder, skal De bruge sikker prævention, så længe De er i behandling og i 1 måned efter behandlingen er stoppet.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Vyndaqel menes ikke at påvirke eller kun i ubetydelig grad påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Vyndaqel indeholder sorbitol

Hvis Deres læge har fortalt Dem, at de ikke tåler visse sukkerarter, skal De kontakte lægen, før De tager denne medicin.

3. Sådan skal De tage Vyndaqel

Tag altid dette lægemiddel nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er De i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket.

Den anbefalede dosis er 1 kapsel (20 mg tafamidismeglumin) Vyndaqel 1 gang dagligt.

Hvis De kaster op efter, at De har taget medicinen og kan finde Vyndaqel-kapslen intakt, så bør De tage en yderligere dosis af Vyndaqel den samme dag. Hvis De kaster op kort tid efter, at De har taget medicinen og ikke kan finde Vyndaqel-kapslen, er det ikke nødvendigt at tage en yderligere dosis af Vyndaqel, og De kan fortsætte med at tage Vyndaqel som normalt dagen efter.

Administrationsmetode

Vyndaqel er til oral anvendelse.

Den bløde kapsel skal synkes hel og må ikke knuses eller skæres over.

Kapslen kan indtages med eller uden mad.

Hvis De har taget for mange Vyndaqel kapsler

De bør ikke tage flere kapsler, end lægen har sagt. Hvis De har taget flere Vyndaqel-kapsler end lægen har sagt, skal De kontakte lægen.

Hvis De har glemt at tage Vyndaqel

Hvis De har glemt at tage en dosis, skal De tage Deres kapsel, så snart De kommer i tanke om det.

Hvis det sker inden for 6 timer inden Deres næste dosis, skal De springe den glemte dosis over. De må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Hvis De holder op med at tage Vyndaqel

De må ikke holde op med at tage Vyndaqel, uden at De har talt med lægen først. Da Vyndaqel virker ved at stabilisere TTR-proteinet, kan Deres sygdom forværres, hvis De stopper med at tage Vyndaqel, da dette protein så ikke længere bliver stabiliseret.

Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er noget, De er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Meget almindelige: kan forekomme hos mere end 1 ud af 10 patienter:

- Diarré
- Urinvejsinfektion (symptomer kan omfatte smerte eller brændende fornemmelse, når De tisser, eller hyppig trang til at tisse)
- Vaginal infektion hos kvinder
- Mavepine eller mavesmerter.

Indberetning af bivirkninger

Hvis De oplever bivirkninger, bør De tale med Deres læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. De eller Deres pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan De hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på blisterkortet og på pakningen. Udløbsdatoen (Exp) er den sidste dag i den nævnte måned.

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25°C.

Spørg på apoteket, hvordan De skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må De ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Vyndaqel indeholder:

Det aktive stof er tafamidis. Hver kapsel indeholder 20 mg tafamidismeglumin svarende til 12,2 mg tafamidis.

- De øvrige indholdsstoffer er: gelatine (E441); glycerol (E422); sorbitol (E420); mannitol (E421); sorbitan; gul jernoxid (E172); titandioxid (E171); vand, rensed; macrogol 400 (E1521); sorbitanmono-oleate (E494); polysorbat 80 (E433); ethanol; isopropylalkohol; polyvinylacetatphthalat; propylenglycol (E1520); carmin (E120); blå farve (Brilliant Blue fcf – E133) og ammoniumhydroxid (E527).

Udseende og pakningsstørrelser

Vyndaqel bløde kapsler er gule, uigennemsigtige, aflange (ca. 21 mm) mærket med ”VYN 20” med rødt blæk. De leveres i blisterkort med 15 bløde kapsler. Der er 2 blisterkort i hvert blisteromslag. Der findes pakninger med 30 eller 90 bløde kapsler.

Begge pakningsstørrelser er ikke nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

eller

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

Hvis De ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal De henvende Dem til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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. sr.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

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

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

United Kingdom
Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}

Dette lægemiddel er godkendt under ”særlige vilkår”.

Det betyder, at det ikke har været muligt at opnå fuldstændig dokumentation for lægemidlet, fordi det anvendes til en sjælden sygdom.

Det Europæiske Lægemiddelagentur vil hvert år vurdere nye oplysninger om lægemidlet, og denne indlægsseddel vil om nødvendigt blive ajourført.

Andre informationskilder

De kan finde yderligere oplysninger om Vyndaqel på Det Europæiske Lægemiddelagents hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>. Der er også links til andre websteder om sjældne sygdomme og om, hvordan de behandles.

Hvis De har svært ved at se eller læse denne indlægsseddel, eller gerne vil have den i et andet format, kan De kontakte den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen på det telefonnummer, som er oplyst i denne indlægsseddel.