

ANHANG 1

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Vyndaqel 20 mg Weichkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Weichkapsel enthält 20 mg mikronisiertes Tafamidis-Meglumin, entsprechend 12,2 mg Tafamidis.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Weichkapsel enthält nicht mehr als 44 mg Sorbitol (Ph. Eur.) (E 420).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Weichkapsel.

Gelbe, opake, längliche (etwa 21 mm) Kapsel mit dem Aufdruck „VYN 20“ in Rot.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Vyndaqel ist indiziert zur Behandlung der Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit symptomatischer Polyneuropathie im Stadium 1, um die Einschränkung der peripheren neurologischen Funktionsfähigkeit zu verzögern.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Therapie sollte unter der Kontrolle eines in der Behandlung von Patienten mit Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie (ATTR-PN) erfahrenen Arztes begonnen werden.

Dosierung

Die empfohlene Dosierung von Tafamidis-Meglumin beträgt einmal täglich 20 mg per os.

Tafamidis und Tafamidis-Meglumin sind auf der Basis der mg-Angaben nicht gegeneinander austauschbar.

Wenn es nach der Einnahme zu Erbrechen kommt und die intakte Vyndaqel-Kapsel gefunden wird, sollte, sofern möglich, eine zusätzliche Dosis Vyndaqel eingenommen werden. Wenn keine Kapsel gefunden wird, ist keine zusätzliche Dosis notwendig, und die Einnahme von Vyndaqel kann am Folgetag wie gewohnt fortgesetzt werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre) ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Eingeschränkte Leber- und Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion oder leichter bis mäßiger Einschränkung der Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Es liegen begrenzte Daten zu Patienten mit starker Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance ≤ 30 ml/min) vor. Tafamidis-Meglumin wurde nicht an Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion untersucht, sodass bei diesen Patienten Vorsicht geboten ist (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Es gibt keinen relevanten Nutzen von Tafamidis bei Kindern und Jugendlichen.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Weichkapseln müssen im Ganzen geschluckt und dürfen nicht zerdrückt oder durchgeschnitten werden. Vyndaqel kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Einnahme von Tafamidis-Meglumin und bis 1 Monat nach Ende der Behandlung mit Tafamidis-Meglumin eine adäquate Kontrazeption vornehmen (siehe Abschnitt 4.6).

Tafamidis-Meglumin sollte zu der Standardtherapie zur Behandlung von Patienten mit ATTR-PN hinzugefügt werden. Die Ärzte sollten die Patienten überwachen und die Notwendigkeit anderer Therapien im Rahmen dieser Standardtherapie fortwährend beurteilen, einschließlich der Notwendigkeit einer Lebertransplantation. Da keine Daten zur Anwendung von Tafamidis-Meglumin bei Patienten nach Lebertransplantation vorliegen, sollte Tafamidis-Meglumin bei Patienten, die eine Lebertransplantation erhalten, abgesetzt werden.

Dieses Arzneimittel enthält nicht mehr als 44 mg Sorbitol (Ph. Eur.) (E 420) pro Kapsel. Sorbitol ist eine Quelle für Fructose.

Die additive Wirkung gleichzeitig angewendeter Sorbitol (oder Fructose) -haltiger Arzneimittel und die Einnahme von Sorbitol (oder Fructose) über die Nahrung ist zu berücksichtigen.

Der Sorbitolgehalt oral angewendeter Arzneimittel kann die Bioverfügbarkeit von anderen gleichzeitig oral angewendeten Arzneimitteln beeinflussen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

In einer klinischen Studie an gesunden Probanden bewirkten 20 mg Tafamidis-Meglumin keine Induktion oder Inhibition des Cytochrom-P450-Enzyms CYP3A4.

Tafamidis hemmt *in vitro* den Efflux-Transporter BCRP (Brustkrebs-Resistenz-Protein, engl. „Breast-Cancer-Resistant-Protein“) mit einer $IC_{50} = 1,16 \mu\text{m}$ und könnte nach einer Dosis von 20 mg Tafamidis-Meglumin in klinisch relevanten Konzentrationen zu Arzneimittelinteraktionen mit Substraten dieses Transporters (z. B. Methotrexat, Rosuvastatin, Imatinib) führen. In ähnlicher Weise hemmt Tafamidis die Aufnahmetransporter OAT1 und OAT3 (organische Anionen-Transporter) mit einer $IC_{50} = 2,9 \mu\text{m}$ bzw. $IC_{50} = 2,36 \mu\text{m}$ und könnte in klinisch relevanten Konzentrationen zu Arzneimittelinteraktionen mit Substraten dieser Transporter (z. B. nicht-steroidale Entzündungshemmer, Bumetanid, Furosemid, Lamivudin, Methotrexat, Oseltamivir, Tenofovir, Ganciclovir, Adefovir, Cidofovir, Zidovudin, Zalcitabin) führen. Basierend auf *In-vitro*-Daten wurde ermittelt, dass die prognostizierten maximalen Veränderungen der AUC von Substraten der OAT1 und OAT3 bei der Dosis von 20 mg Tafamidis-Meglumin unter 1,25 liegen. Daher wird nicht davon ausgegangen, dass eine Hemmung von OAT1- oder OAT3-Transportern durch Tafamidis zu klinisch signifikanten Wechselwirkungen führt.

Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt, die die Wirkung anderer Arzneimittel auf Tafamidis-Meglumin untersuchten.

Anomalien in Labortests

Tafamidis kann die Serumkonzentrationen des Gesamt-Thyroxins verringern, ohne gleichzeitige Veränderung des freien Thyroxins (T4) oder des Thyreotropins (*Thyroid Stimulating Hormone*, TSH). Diese Beobachtung hinsichtlich der Gesamt-Thyroxin-Werte ist wahrscheinlich das Ergebnis einer reduzierten Bindung von Thyroxin an oder dessen Verdrängung von Transthyretin (TTR) aufgrund der hohen Bindungsaffinität von Tafamidis an den TTR-Thyroxin-Rezeptor. Es wurden keine entsprechenden klinischen Befunde beobachtet, die mit einer Schilddrüsenfunktionsstörung im Einklang stehen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Tafamidis-Meglumin und wegen der langen Halbwertszeit nach Behandlungsende noch für 1 Monat kontrazeptive Maßnahmen durchführen.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Tafamidis-Meglumin bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Entwicklungstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Die Anwendung von Tafamidis-Meglumin während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Die zur Verfügung stehenden Daten bei Tieren zeigten, dass Tafamidis in die Milch übergeht. Ein Risiko für das Neugeborene/ Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Tafamidis-Meglumin soll während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität

In nicht klinischen Studien wurde keine Beeinträchtigung der Fertilität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Auf der Grundlage des pharmakodynamischen und pharmakokinetischen Profils von Tafamidis-Meglumin wird kein oder ein zu vernachlässigender Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen angenommen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Gesamtheit der klinischen Daten spiegelt die Exposition von 127 Patienten mit ATTR-PN gegenüber 20 mg Tafamidis-Meglumin wider, verabreicht einmal täglich über durchschnittlich 538 Tage (Spanne: 15 bis 994 Tage). Die Nebenwirkungen waren im Allgemeinen leicht bis mittelschwer ausgeprägt.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind im Folgenden nach MedDRA-Systemorganklasse und der üblichen Häufigkeitsklassifikation aufgeführt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$) und gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben. In der folgenden Tabelle werden die aus dem klinischen Programm gemeldeten Nebenwirkungen in den Häufigkeiten genannt, wie sie in der doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studie (Fx-005) auftraten.

Systemorganklasse	Sehr häufig
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Harnwegsinfekt
	Vaginalinfekt
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhoe
	Oberbauchschmerzen

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

Es liegen nur minimale klinische Erfahrungen mit Überdosierungen vor. Während klinischer Prüfungen nahmen zwei Patienten mit der Diagnose Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie (ATTR-CM) versehentlich eine Einzeldosis von 160 mg Tafamidis-Meglumin ein, ohne dass in diesem Zusammenhang unerwünschte Ereignisse auftraten. Die höchste an gesunde Probanden in einer klinischen Prüfung verabreichte Dosis betrug 480 mg Tafamidis-Meglumin als Einzeldosis. Bei dieser Dosis gab es ein gemeldetes behandlungsbedingtes unerwünschtes Ereignis, und zwar ein leichtes Hordeolum.

Behandlung

Im Fall einer Überdosierung sind je nach Bedarf unterstützende Standardmaßnahmen anzuwenden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Mittel für das Nervensystem, ATC-Code: N07XX08

Wirkmechanismus

Tafamidis ist ein selektiver Stabilisator von TTR. Tafamidis bindet an den Thyroxin-Bindungsstellen des TTR, stabilisiert so das Tetramer und verlangsamt die Spaltung in Monomere, den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt im amyloidogenen Prozess.

Pharmakodynamische Wirkungen

Die Transthyretin-Amyloidose ist eine stark beeinträchtigende Erkrankung, die durch die Anreicherung verschiedener nicht löslicher fibrillärer Proteine, bzw. von Amyloid, in den Geweben verursacht wird, und zwar in Mengen, die ausreichen, um die normale Funktion zu beeinträchtigen. Die Spaltung des Transthyretin-Tetramers in Monomere ist der geschwindigkeitsbestimmende Schritt in der Pathogenese der Transthyretin-Amyloidose. Die gefalteten Monomere durchlaufen eine partielle Denaturierung, wodurch alternativ gefaltete monomere amyloidogene Zwischenprodukte gebildet werden. Diese setzen sich dann fehlerhaft in lösliche Oligomere, Protofilamente, Filamente und Amyloidfibrillen zusammen. Tafamidis bindet mit negativer Kooperativität an die beiden Thyroxin-Bindungsstellen der nativen tetrameren Form von Transthyretin und verhindert so die Aufspaltung in Monomere. Die Hemmung der Spaltung des TTR-Tetramers bildet die Grundlage für die Anwendung von Tafamidis zur Verlangsamung des Krankheitsverlaufs bei Patienten mit ATTR-PN im Stadium 1.

Ein TTR-Stabilisierungs-Assay wurde als pharmakodynamischer Marker verwendet und untersuchte die Stabilität des TTR-Tetramers.

Tafamidis stabilisierte sowohl das Wildtyp-TTR-Tetramer als auch die Tetramere von 14 TTR-Varianten, die nach einmal täglicher Dosisgabe von Tafamidis klinisch getestet wurden. Tafamidis stabilisierte außerdem das TTR-Tetramer für 25 *ex vivo* getestete Varianten, wodurch eine TTR-Stabilisierung von 40 amyloidogenen TTR-Genotypen gezeigt wurde.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die zulassungsrelevante Studie zu Tafamidis-Meglumin bei Patienten mit ATTR-PN im Stadium 1 war eine 18-monatige, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie. Die Studie untersuchte die Sicherheit und Wirksamkeit von einmal täglich 20 mg Tafamidis-Meglumin bei 128 Patienten mit ATTR-PN und der V30M-Mutation, die sich vorwiegend im Stadium 1 der Erkrankung befanden. 126 der 128 Patienten benötigten im Allgemeinen keine Hilfe beim Gehen. Primäre Endpunkte waren der NIS-LL-Score („Neuropathy Impairment Score of the Lower Limb“), der nach einer neurologischen Untersuchung der unteren Extremitäten durch den Arzt bestimmt wird, und der NORFOLK-QOL-DN-Score („Norfolk-Quality of Life - Diabetic Neuropathy-Score“), ein vom Patienten ausgefüllter Fragebogen zur globalen Lebensqualität. Weitere Endpunkte waren ein zusammengesetzter Score zur Funktion großer Nervenfasern (Nervenleitung, Schwelle für das Vibrationsempfinden und Reaktion der Herzfrequenz auf tiefe Atmung – HRDB für engl. „Heart-Rate-Deep-Breathing“) und kleiner Nervenfasern (Hitzeschmerz, Kälteschwelle und HRDB) sowie eine Beurteilung des Ernährungszustands anhand des modifizierten Body-Mass-Index (mBMI – BMI multipliziert mit dem Serumalbumin in g/l). 86 der 91 Patienten, die die 18-monatige Behandlungsphase absolvierten, traten anschließend in eine unverblindete Verlängerungsstudie ein, in der alle über weitere 12 Monate einmal täglich 20 mg Tafamidis-Meglumin erhielten.

Nach 18-monatiger Behandlung waren mehr der mit Tafamidis-Meglumin behandelten Patienten NIS-LL-Responder (Änderung von weniger als 2 Punkten beim NIS-LL). Ergebnisse der zuvor spezifizierten Analysen der primären Endpunkte werden in der folgenden Tabelle aufgeführt:

Vyndaqel versus Placebo: NIS-LL und TQOL nach 18 Monaten (Studie Fx-005)		
	Placebo	Vyndaqel
Zuvor spezifizierte ITT-Analyse	n = 61	n = 64
NIS-LL Responder (% Patienten)	29,5 %	45,3 %
Differenz (Vyndaqel minus Placebo)	15,8 %	
95%-KI der Differenz (p-Wert)	-0,9 %, 32,5 % (0,068)	
Änderung der globalen Lebensqualität gegenüber KQ-Mittelwert bei Studienbeginn (SE)	7,2 (2,36)	2,0 (2,31)
Differenz der KQ-Mittelwerte (SE)	-5,2 (3,31)	
95%-KI der Differenz (p-Wert)	-11,8, 1,3 (0,116)	
Zuvor spezifizierte Wirksamkeitsanalyse	n = 42	n = 45
NIS-LL Responder (% Patienten)	38,1 %	60,0 %
Differenz (Vyndaqel minus Placebo)	21,9 %	
95%-KI der Differenz (p-Wert)	1,4 %, 42,4 % (0,041)	
Änderung der globalen Lebensqualität gegenüber KQ-Mittelwert bei Studienbeginn (SE)	8,9 (3,08)	0,1 (2,98)
Differenz der KQ-Mittelwerte (SE)	-8,8 (4,32)	
95%-KI der Differenz (p-Wert)	-17,4, -0,2 (0,045)	
In der zuvor spezifizierten ITT-NIS-LL-Responder-Analyse wurden Patienten, die vor dem 18-Monats-Zeitpunkt aufgrund einer Lebertransplantation aus der Studie ausschieden, als Nicht-Responder klassifiziert.		

Die sekundären Endpunkte zeigten, dass die Behandlung mit Tafamidis-Meglumin eine geringere Verschlechterung der neurologischen Funktion und einen besseren Ernährungszustand (mBMI) zur Folge hatte als Placebo, siehe folgende Tabelle.

Sekundäre Endpunkte: Änderungen gegenüber Ausgangswerten bis Monat 18 KQ-Mittelwerte (Standardfehler) (Intent-to-Treat-Population) (Studie Fx-005)				
	Placebo n = 61	Vyndaqel n = 64	p-Wert	Vyndaqel % Änderung gegenüber Placebo
Änderung im NIS-LL gegenüber KQ-Mittelwert bei Studienbeginn (SE)	5,8 (0,96)	2,8 (0,95)	0,027	-52 %
Änderung bei großen Fasern gegenüber KQ-Mittelwert bei Studienbeginn (SE)	3,2 (0,63)	1,5 (0,62)	0,066	-53 %
Änderung bei kleinen Fasern gegenüber KQ-Mittelwert bei Studienbeginn (SE)	1,6 (0,32)	0,3 (0,31)	0,005	-81 %
mBMI-Änderung gegenüber KQ-Mittelwert bei Studienbeginn (SE)	-33,8 (11,8)	39,3 (11,5)	< 0,0001	N/A
mBMI berechnet aus dem Produkt von Serumalbumin und Body-Mass-Index. Auf Grundlage einer Varianzanalyse mit wiederholten Messungen, mit der Änderung gegenüber dem Studienbeginn als abhängiger Variable, einer unstrukturierten Kovarianzmatrix, Behandlung, Monat und Behandlung pro Monat als festen Effekten und dem Probanden als zufälligem Effekt im Modell. N/A = nicht zutreffend.				

In der unverblindeten Verlängerungsstudie war die Änderungsrate beim NIS-LL während der 12-monatigen Behandlung derjenigen ähnlich, die bei den Patienten beobachtet wurde, die in der vorhergehenden doppelblinden 18-monatigen Behandlung zu Tafamidis randomisiert worden waren.

Auch wenn nur begrenzt Daten zur Verfügung stehen (eine offene Studie mit 21 Patienten), ist unter Berücksichtigung des Wirkmechanismus von Tafamidis und den Ergebnissen zur TTR-Stabilisierung

zu erwarten, dass Tafamidis-Meglumin bei Patienten mit ATTR-PN in Stadium 1 aufgrund von anderen Mutationen als V30M einen positiven Behandlungseffekt erzielen wird.

Die Auswirkungen von Tafamidis wurden in einer doppelblinden, placebokontrollierten, randomisierten 3-armigen Studie mit 441 Patienten mit Wildtyp- oder hereditärer Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie (ATTR-CM) untersucht. Die Primäranalyse von gepooltem Tafamidis-Meglumin (20 mg und 80 mg) im Vergleich zu Placebo zeigte eine signifikante Reduktion ($p = 0,0006$) der Gesamtmortalität und der Häufigkeit kardiovaskulär bedingter Hospitalisierungen.

Eine supra-therapeutische orale Einzeldosis von 400 mg Tafamidis-Lösung zeigte bei gesunden Probanden keine Verlängerung des QTc-Intervalls.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Tafamidis eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen bei Transthyretin-Amyloidose gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Dieses Arzneimittel wurde unter „Außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen. Das bedeutet, dass es aufgrund der Seltenheit der Erkrankung nicht möglich war, vollständige Informationen zu diesem Arzneimittel zu erhalten. Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird alle neuen Informationen, die verfügbar werden, jährlich bewerten, und falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Bei einmal täglicher oraler Anwendung der Weichkapsel wird die maximale Spitzenkonzentration (C_{max}) im Nüchternzustand im Median (t_{max}) innerhalb von 4 Stunden nach der Einnahme erreicht. Die gleichzeitige Einnahme einer fett- und kalorienreichen Mahlzeit änderte die Geschwindigkeit, nicht aber das Ausmaß der Resorption. Diese Ergebnisse unterstützen die Einnahme von Tafamidis mit oder ohne Nahrung.

Verteilung

Tafamidis wird im Plasma in hohem Maße an Proteine gebunden ($\geq 99\%$). Das scheinbare Verteilungsvolumen im Steady State beträgt 16 Liter.

Das Ausmaß der Bindung von Tafamidis an Plasmaproteine wurde unter Verwendung von tierischem und menschlichem Plasma untersucht. Die Affinität von Tafamidis zu TTR ist höher als die zu Albumin. Daher bindet Tafamidis trotz der signifikant höheren Konzentrationen von Albumin ($600\ \mu\text{M}$) im Vergleich zu TTR ($3,6\ \mu\text{M}$) im Plasma bevorzugt an TTR.

Biotransformation und Elimination

Es gibt keine eindeutigen Belege für eine Exkretion von Tafamidis über die Galle beim Menschen. Präklinische Daten weisen darauf hin, dass Tafamidis über eine Glucuronidierung metabolisiert und über die Galle ausgeschieden wird. Diese Route der Biotransformation ist beim Menschen plausibel, da etwa 59 % der eingenommenen Gesamtdosis im Stuhl und etwa 22 % im Urin nachgewiesen werden. Basierend auf populationspharmakokinetischen Ergebnissen beträgt die scheinbare orale Clearance von Tafamidis-Meglumin $0,228\ \text{l/h}$ und die populationspezifische mittlere Halbwertszeit ca. 49 Stunden.

Dosis- und Zeitlinearität

Die Exposition durch eine einmal tägliche Einnahme von Tafamidis-Meglumin stieg mit einer Erhöhung der Dosis auf eine Einzeldosis von bis zu 480 mg und mehrere Dosen von bis zu 80 mg/Tag

an. Im Allgemeinen war der Anstieg proportional oder fast proportional zur Dosis. Im Zeitverlauf stagnierte die Tafamidis-Clearance.

Die pharmakokinetischen Parameter waren nach einmaliger und wiederholter Einnahme von 20 mg Tafamidis-Meglumin vergleichbar, was auf das Fehlen einer Induktion oder Inhibition des Tafamidis-Metabolismus hinweist.

Die Ergebnisse nach einmal täglicher Einnahme von 15 mg bis 60 mg Tafamidis-Meglumin-Lösung zum Einnehmen über 14 Tage zeigten, dass der Steady State an Tag 14 erreicht wurde.

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Leberfunktion

Die pharmakokinetischen Daten wiesen auf eine verminderte systemische Exposition (etwa 40 %) und erhöhte Gesamtclearance (0,52 l/h vs. 0,31 l/h) von Tafamidis-Meglumin bei Patienten mit mittelschwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion (Child-Pugh-Score von 7 bis 9 einschließlich) im Vergleich zu gesunden Probanden hin, die auf einen höheren Anteil von nicht gebundenem Tafamidis zurückzuführen ist. Da Patienten mit mäßiger Beeinträchtigung der Leberfunktion niedrigere TTR-Spiegel aufweisen als gesunde Probanden, ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich, weil die Stöchiometrie von Tafamidis und seinem Zielprotein TTR für eine Stabilisierung des TTR-Tetramers ausreichend wäre. Bei Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion ist die Exposition gegenüber Tafamidis nicht bekannt.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Tafamidis wurde nicht spezifisch in einer speziell angelegten Studie mit Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion untersucht. Der Einfluss der Kreatinin-Clearance auf die Pharmakokinetik von Tafamidis wurde in einer pharmakokinetischen Populationsanalyse bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von mehr als 18 ml/min untersucht. Pharmakokinetische Schätzungen wiesen darauf hin, dass bei der scheinbaren oralen Clearance von Tafamidis zwischen Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von weniger als 80 ml/min und Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von mindestens 80 ml/min kein Unterschied besteht. Eine Dosisanpassung wird bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nicht für erforderlich gehalten.

Ältere Patienten

Auf der Grundlage von populationspharmakokinetischen Ergebnissen hatten Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren einen um durchschnittlich 15 % niedrigeren Schätzwert für die scheinbare orale Clearance im Steady State als Patienten unter 65 Jahren. Allerdings führt der Unterschied bei der Clearance im Vergleich zu jüngeren Patienten zu einer Erhöhung der mittleren C_{max} und der AUC von < 20 % und ist nicht klinisch signifikant.

Pharmakokinetische/ pharmakodynamische Beziehungen

In-vitro-Daten legten nahe, dass Tafamidis die Cytochrom-P450-Enzyme CYP1A2, CYP3A4, CYP3A5, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 und CYP2D6 nicht signifikant hemmt. Es wird nicht davon ausgegangen, dass Tafamidis aufgrund der Induktion von CYP1A2, CYP2B6 oder CYP3A4 zu klinisch relevanten Arzneimittelwechselwirkungen führt.

In-vitro-Studien legen nahe, dass es unwahrscheinlich ist, dass Tafamidis in klinisch relevanten Konzentrationen systemische Wechselwirkungen mit Substraten der UDP-Glucuronosyltransferase (UGT) verursacht. Tafamidis kann die Aktivität von UGT1A1 im Darm hemmen.

Tafamidis zeigte ein geringes Potential zur systemischen und im Gastrointestinaltrakt stattfindenden Hemmung des Multidrug-Resistance-Proteins (MDR1) (auch als P-Glykoprotein bzw. P-gp bekannt) sowie zur Hemmung des organischen Kationentransporters 2 (OCT2), des Multidrug and Toxin

Extrusion Transporter 1 (MATE1) und des MATE2K, des organische Anionen transportierenden Polypeptids 1B1 (OATP1B1) und des OATP1B3 in klinisch relevanten Konzentrationen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Fertilität und frühen Embryonalentwicklung, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. In Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe und in Studien zur Karzinogenität erschien die Leber als ein Zielorgan der Toxizität bei den verschiedenen untersuchten Spezies. Lebereffekte wurden bei Expositionen von etwa dem $\geq 2,5$ -fachen der AUC im Steady State beim Menschen bei einer klinischen Dosis von 20 mg Tafamidis-Meglumin beobachtet.

In einer Studie zur Entwicklungstoxizität an Kaninchen wurden bei Expositionen von etwa dem $\geq 7,2$ -fachen der AUC im Steady State beim Menschen bei einer klinischen Dosis von 20 mg Tafamidis-Meglumin eine geringe Zunahme von Skelettmisbildungen und -variationen, Totgeburten bei wenigen Weibchen, geringeres embryofetales Überleben und eine Reduktion des Fetalgewichts beobachtet.

In der Tafamidis-Studie zur prä- und postnatalen Entwicklung bei Ratten wurde nach Gabe von Dosen von 15 mg/kg/Tag und 30 mg/kg/Tag an die Muttertiere in der Gestation und Laktationszeit ein vermindertes Überleben und Gewicht der Jungtiere beobachtet. Ein vermindertes Gewicht der Jungtiere war bei 15 mg/kg/Tag bei Männchen mit einer verzögerten sexuellen Reifung (Separation des Präputiums) verbunden. Bei 15 mg/kg/Tag wurde eine beeinträchtigte Leistung in einem Water-Maze-Test für Lernen und Gedächtnis beobachtet. Der NOAEL für Lebensfähigkeit und Wachstum der Nachkommen der F1-Generation betrug nach Gabe einer Dosis an die Muttertiere in der Gestation und Laktationszeit mit Tafamidis 5 mg/kg/Tag (humanäquivalente Dosis = 0,8 mg/kg/Tag), was etwa dem 4,6-fachen der klinischen Dosis von 20 mg Tafamidis-Meglumin entspricht.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselhülle

Gelatine (E 441)
Glycerol (E 422)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172)
Sorbitan
Sorbitol (Ph. Eur.) (E 420)
Mannitol (Ph. Eur.) (E 421)
Titandioxid (E 171)
Gereinigtes Wasser

Kapselinhalt

Macrogol 400 (E 1521)
Sorbitanoleat (E 494)
Polysorbat 80 (E 433)

Drucktinte (Opacode purpur)

Ethanol
2-Propanol (Ph. Eur.)
Gereinigtes Wasser
Macrogol 400 (E 1521)

Polyvinylacetatphthalat
Propylenglycol (E 1520)
Carmin (E 120)
Brillantblau FCF (E 133)
Ammoniumhydroxid 28 % (E 527)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Perforierte Blisterpackung zur Abgabe von Einzeldosen (PVC/ PA/ Al/ PVC//Al/ PET/ Papier).
Packungsgrößen: eine Packung mit 30 x 1 Weichkapsel und eine Mehrfachpackung mit 90
(3 Packungen mit 30 x 1) Weichkapseln.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 16. November 2011
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 22. Juli 2016

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Vyndaqel 61 mg Weichkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Weichkapsel enthält 61 mg mikronisiertes Tafamidis.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Weichkapsel enthält nicht mehr als 44 mg Sorbitol (Ph.Eur.) (E 420).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Weichkapsel.

Rötlich-braune, opake, längliche (etwa 21 mm) Kapsel mit dem Aufdruck „VYN 61“ in Weiß.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Vyndaqel ist indiziert zur Behandlung der Wildtyp- oder hereditären Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit Kardiomyopathie (ATTR-CM).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Therapie sollte unter der Kontrolle eines in der Behandlung von Patienten mit Amyloidose oder Kardiomyopathie erfahrenen Arztes begonnen werden.

Wenn bei Patienten mit einer bestimmten Anamnese oder Anzeichen für Herzinsuffizienz oder Kardiomyopathie ein Verdacht besteht, muss ein mit der Behandlung von Amyloidose oder Kardiomyopathie erfahrener Arzt eine ätiologische Diagnose durchführen, um ATTR-CM zu bestätigen und eine AL-Amyloidose auszuschließen, bevor die Behandlung mit Tafamidis eingeleitet wird. Hierfür eignen sich die folgenden Untersuchungsverfahren: Knochenszintigrafie und Blut-/ Urin-Untersuchung und/ oder histologische Untersuchung einer Biopsie und Genotypisierung des Transthyretin (TTR), um es als Wildtyp oder hereditär zu charakterisieren.

Dosierung

Die empfohlene Dosierung beträgt eine Kapsel Vyndaqel 61 mg (Tafamidis) einmal täglich per os (siehe Abschnitt 5.1).

Vyndaqel 61 mg (Tafamidis) entspricht 80 mg Tafamidis-Meglumin. Tafamidis und Tafamidis-Meglumin sind auf Basis der mg-Angabe nicht gegeneinander austauschbar (siehe Abschnitt 5.2).

Die Behandlung mit Vyndaqel sollte so früh wie möglich im Verlauf der Erkrankung begonnen werden, wenn der klinische Nutzen in Bezug auf den Krankheitsfortschritt deutlicher ist. Im Gegensatz dazu liegt die Entscheidung über die Einleitung oder Fortsetzung einer Therapie bei einer weiter fortgeschrittenen Amyloid-bedingten Herzschädigung, z. B. der NYHA-Klasse III, im Ermessen eines in der Behandlung von Patienten mit Amyloidose oder Kardiomyopathie erfahrenen Arztes (siehe Abschnitt 5.1). Für Patienten mit NYHA-Klasse IV liegen begrenzte klinische Daten vor.

Wenn es nach der Einnahme zu Erbrechen kommt und die intakte Vyndaqel-Kapsel gefunden wird, sollte, sofern möglich, eine zusätzliche Dosis Vyndaqel eingenommen werden. Wenn keine Kapsel gefunden wird, ist keine zusätzliche Dosis notwendig, und die Einnahme von Vyndaqel kann am Folgetag wie gewohnt fortgesetzt werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre) ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Eingeschränkte Leber- und Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion oder leichter bis mäßiger Einschränkung der Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Es liegen begrenzte Daten zu Patienten mit starker Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance ≤ 30 ml/min) vor. Tafamidis wurde nicht an Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion untersucht, so dass bei diesen Patienten Vorsicht geboten ist (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Es gibt keinen relevanten Nutzen von Tafamidis bei Kindern und Jugendlichen.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Weichkapseln müssen im Ganzen geschluckt und dürfen nicht zerdrückt oder durchgeschnitten werden. Vyndaqel kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Einnahme von Tafamidis und bis 1 Monat nach Ende der Behandlung mit Tafamidis eine adäquate Kontrazeption vornehmen (siehe Abschnitt 4.6).

Tafamidis sollte zu der Standardtherapie zur Behandlung von Patienten mit Transthyretin-Amyloidose hinzugefügt werden. Die Ärzte sollten die Patienten überwachen und die Notwendigkeit anderer Therapien im Rahmen dieser Standardtherapie fortwährend beurteilen, einschließlich der Notwendigkeit einer Organtransplantation. Da keine Daten zur Anwendung von Tafamidis bei Patienten nach Organtransplantation vorliegen, sollte Tafamidis bei Patienten, die eine Organtransplantation erhalten, abgesetzt werden.

Ein Anstieg in Leberfunktionstests und eine Verringerung von Thyroxin können auftreten (siehe Abschnitt 4.5 und 4.8).

Dieses Arzneimittel enthält nicht mehr als 44 mg Sorbitol (Ph. Eur.) (E 420) pro Kapsel. Sorbitol ist eine Quelle für Fructose.

Die additive Wirkung gleichzeitig angewendeter Sorbitol (oder Fructose) -haltiger Arzneimittel und die Einnahme von Sorbitol (oder Fructose) über die Nahrung ist zu berücksichtigen.

Der Sorbitolgehalt oral angewendeter Arzneimittel kann die Bioverfügbarkeit von anderen gleichzeitig oral angewendeten Arzneimitteln beeinflussen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

In einer klinischen Studie an gesunden Probanden bewirkten 20 mg Tafamidis-Meglumin keine Induktion oder Inhibition des Cytochrom-P450-Enzyms CYP3A4.

Tafamidis hemmt *in vitro* den Efflux-Transporter BCRP (Brustkrebs-Resistenz-Protein, engl. „Breast-Cancer-Resistant-Protein“) mit einer $IC_{50} = 1,16 \mu\text{m}$ und könnte in klinischen relevanten Konzentrationen nach einer Dosis von 61 mg Tafamidis/Tag zu Arzneimittelinteraktionen mit Substraten dieses Transporters (z. B. Methotrexat, Rosuvastatin, Imatinib) führen. In ähnlicher Weise hemmt Tafamidis die Aufnahmetransporter OAT1 und OAT3 (organische Anionen-Transporter) mit einer $IC_{50} = 2,9 \mu\text{m}$ bzw. $IC_{50} = 2,36 \mu\text{m}$ und könnte in klinisch relevanten Konzentrationen zu Arzneimittelinteraktionen mit Substraten dieser Transporter (z. B. nicht-steroidale Entzündungshemmer, Bumetanid, Furosemid, Lamivudin, Methotrexat, Oseltamivir, Tenofovir, Ganciclovir, Adefovir, Cidofovir, Zidovudin, Zalcitabin) führen. Basierend auf *In-vitro*-Daten wurde ermittelt, dass die prognostizierten maximalen Veränderungen der AUC von Substraten der OAT1 und OAT3 bei der Dosis von 61 mg Tafamidis unter 1,25 liegen. Daher wird nicht davon ausgegangen, dass eine Hemmung von OAT1- oder OAT3-Transportern durch Tafamidis zu klinisch signifikanten Wechselwirkungen führt.

Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt, die die Wirkung anderer Arzneimittel auf Tafamidis untersuchten.

Anomalien in Labortests

Tafamidis kann die Serumkonzentrationen des Gesamt-Thyroxins verringern, ohne gleichzeitige Veränderung des freien Thyroxins (T4) oder des Thyreotropins (*Thyroid Stimulating Hormone*, TSH). Diese Beobachtung hinsichtlich der Gesamt-Thyroxin-Werte ist wahrscheinlich das Ergebnis einer reduzierten Bindung von Thyroxin an oder dessen Verdrängung von TTR aufgrund der hohen Bindungsaffinität von Tafamidis an den TTR-Thyroxin-Rezeptor. Es wurden keine entsprechenden klinischen Befunde beobachtet, die mit einer Schilddrüsenfunktionsstörung im Einklang stehen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter müssen wegen der langen Halbwertszeit während der Behandlung mit Tafamidis und nach Behandlungsende noch für 1 Monat kontrazeptive Maßnahmen durchführen.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Tafamidis bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Entwicklungstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Die Anwendung von Tafamidis während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Die zur Verfügung stehenden Daten bei Tieren zeigten, dass Tafamidis in die Milch übergeht. Ein Risiko für das Neugeborene/ Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Tafamidis soll während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität

In nicht klinischen Studien wurde keine Beeinträchtigung der Fertilität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Auf der Grundlage des pharmakodynamischen und pharmakokinetischen Profils von Tafamidis wird kein oder ein zu vernachlässigender Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen angenommen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Sicherheitsdaten spiegeln die Exposition von 176 Patienten mit ATTR-CM gegenüber 80 mg (Gabe als 4 x 20 mg) Tafamidis-Meglumin wider, das in einer 30-monatigen placebokontrollierten Studie täglich verabreicht wurde (siehe Abschnitt 5.1).

Die Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen bei Patienten, die mit 80 mg Tafamidis-Meglumin behandelt wurden, war im Allgemeinen ähnlich und mit Placebo vergleichbar.

Die folgenden unerwünschten Ereignisse wurden im Vergleich zu Placebo häufiger bei Patienten, die mit 80 mg Tafamidis-Meglumin behandelt wurden, berichtet: Flatulenz (8 Patienten [4,5 %] gegenüber 3 Patienten [1,7 %]) und Anstieg im Leberfunktionstest (6 Patienten [3,4 %] gegenüber 2 Patienten [1,1 %]). Ein kausaler Zusammenhang wurde nicht festgestellt.

Es sind keine Sicherheitsdaten für 61 mg Tafamidis verfügbar, da diese Formulierung nicht in der doppelblinden, placebokontrollierten, randomisierten Phase-3-Studie untersucht wurde.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

Es liegen nur minimale klinische Erfahrungen mit Überdosierungen vor. Während klinischer Prüfungen nahmen zwei Patienten mit der Diagnose ATTR-CM versehentlich eine Einzeldosis von 160 mg Tafamidis-Meglumin ein, ohne dass in diesem Zusammenhang unerwünschte Ereignisse auftraten. Die höchste an gesunde Probanden in einer klinischen Prüfung verabreichte Dosis betrug 480 mg Tafamidis-Meglumin als Einzeldosis. Bei dieser Dosis gab es ein gemeldetes behandlungsbedingtes unerwünschtes Ereignis, und zwar ein leichtes Hordeolum.

Behandlung

Im Fall einer Überdosierung sind je nach Bedarf unterstützende Standardmaßnahmen anzuwenden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Mittel für das Nervensystem, ATC-Code: N07XX08

Wirkmechanismus

Tafamidis ist ein selektiver Stabilisator von TTR. Tafamidis bindet an den Thyroxin-Bindungsstellen des TTR, stabilisiert so das Tetramer und verlangsamt die Spaltung in Monomere, den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt im amyloidogenen Prozess.

Pharmakodynamische Wirkungen

Die Transthyretin-Amyloidose ist eine stark beeinträchtigende Erkrankung, die durch die Anreicherung verschiedener nicht löslicher fibrillärer Proteine, bzw. von Amyloid, in den Geweben verursacht wird, und zwar in Mengen, die ausreichen, um die normale Funktion zu beeinträchtigen. Die Spaltung des Transthyretin-Tetramers in Monomere ist der geschwindigkeitsbestimmende Schritt in der Pathogenese der Transthyretin-Amyloidose. Die gefalteten Monomere durchlaufen eine partielle Denaturierung, wodurch alternativ gefaltete monomere amyloidogene Zwischenprodukte gebildet werden. Diese setzen sich dann fehlerhaft in lösliche Oligomere, Protofilamente, Filamente und Amyloidfibrillen zusammen. Tafamidis bindet mit negativer Kooperativität an die beiden Thyroxin-Bindungsstellen der nativen tetrameren Form von Transthyretin und verhindert so die Aufspaltung in Monomere. Die Hemmung der Spaltung des TTR-Tetramers bildet die Grundlage für die Anwendung von Tafamidis bei Patienten mit ATTR-CM.

Ein TTR-Stabilisierungs-Assay wurde als pharmakodynamischer Marker verwendet und untersuchte die Stabilität des TTR-Tetramers.

Tafamidis stabilisierte sowohl das Wildtyp-TTR-Tetramer als auch die Tetramere von 14 TTR-Varianten, die nach einmal täglicher Dosierung von Tafamidis klinisch getestet wurden. Tafamidis stabilisierte außerdem das TTR-Tetramer für 25 *ex vivo* getestete Varianten, wodurch eine TTR-Stabilisierung von 40 amyloidogenen TTR-Genotypen gezeigt wurde.

In einer multizentrischen, internationalen, doppelblinden, placebokontrollierten, randomisierten Studie (siehe Abschnitt zur klinischen Wirksamkeit und Sicherheit) wurde in Monat 1 eine TTR-Stabilisierung festgestellt, die bis Monat 30 aufrechterhalten wurde.

Die Ergebnisse für mit Herzinsuffizienz assoziierte Biomarker (NT-proBNP und Troponin I) fielen zugunsten von Vyndaqel im Vergleich zu Placebo aus.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit wurde in einer multizentrischen, internationalen, doppelblinden, placebokontrollierten, randomisierten, 3-armigen Studie bei 441 Patienten mit Wildtyp- oder hereditärer ATTR-CM nachgewiesen.

Die Patienten wurden entweder zu einmal täglich Tafamidis-Meglumin 20 mg (n = 88) oder 80 mg (verabreicht als vier 20-mg-Tafamidis-Meglumin-Kapseln, n = 176) oder zu einem identischen Placebo (n = 177) randomisiert, zusätzlich zur Standardtherapie (z. B. Diuretika), über einen Zeitraum von 30 Monaten. Die Behandlungszuweisung wurde nach Vorliegen oder Nichtvorliegen eines

hereditären TTR-Genotyps sowie nach Schwere der Erkrankung bei Baseline (NYHA-Klasse) stratifiziert. Tabelle 1 beschreibt die demografischen Patientendaten und die Merkmale bei Baseline.

Tabelle 1: Demografische Patientendaten und Merkmale bei Baseline

Merkmal	Gepooltes Tafamidis n = 264	Placebo n = 177
Alter — Jahr		
Mittelwert (Standardabweichung)	74,5 (7,2)	74,1 (6,7)
Median (Minimum, Maximum)	75 (46, 88)	74 (51,89)
Geschlecht — Anzahl (%)		
Männlich	241 (91,3)	157 (88,7)
Weiblich	23 (8,7)	20 (11,3)
TTR-Genotyp — Anzahl (%)		
ATTRm	63 (23,9)	43 (24,3)
ATTRwt	201 (76,1)	134 (75,7)
NYHA-Klasse — Anzahl (%)		
NYHA-Klasse I	24 (9,1)	13 (7,3)
NYHA-Klasse II	162 (61,4)	101 (57,1)
NYHA-Klasse III	78 (29,5)	63 (35,6)

Abkürzungen: ATTRm = hereditäres Transthyretin-Amyloid, ATTRwt = Wildtyp-Transthyretin-Amyloid, NYHA = New York Heart Association.

Bei der primären Analyse wurde eine hierarchische Kombination unter Anwendung der Finkelstein-Schoenfeld-Methode (F-S) auf die Gesamtmortalität und die Häufigkeit der kardiovaskulär bedingten Hospitalisierungen, definiert als die Anzahl der Fälle, in denen ein Patient aufgrund kardiovaskulär bedingter Morbidität ins Krankenhaus eingewiesen wird, verwendet. Die Methode verglich jeden Patienten mit jedem anderen Patienten in jedem Stratum; dabei wurde paarweise auf hierarchische Weise vorgegangen, wobei zuerst die Gesamtmortalität gefolgt von der Häufigkeit der kardiovaskulär bedingten Hospitalisierungen, wenn eine Differenzierung der Patienten basierend auf der Mortalität nicht möglich war, herangezogen wurde.

Bei dieser Analyse wurde in der Gruppe mit der gepoolten Tafamidis-Dosis von 20 mg und 80 mg im Vergleich zu Placebo eine signifikante Reduzierung ($p = 0,0006$) der Gesamtmortalität und der Häufigkeit kardiovaskulär bedingter Hospitalisierungen gezeigt (Tabelle 2).

Tabelle 2: Primäranalyse der Gesamtmortalität und der Häufigkeit kardiovaskulär bedingter Hospitalisierungen mittels Finkelstein-Schoenfeld (F-S)-Methode

Primäranalyse	Gepooltes Tafamidis n = 264	Placebo n = 177
Anzahl (%) der Patienten, die in Monat 30 noch lebten*	186 (70,5)	101 (57,1)
Durchschnittliche kardiovaskulär bedingte Hospitalisierungen über einen Zeitraum von 30 Monaten (pro Patient pro Jahr) unter jenen Patienten, die in Monat 30 noch lebten†	0,297	0,455
p-Wert basierend auf F-S-Methode	0,0006	

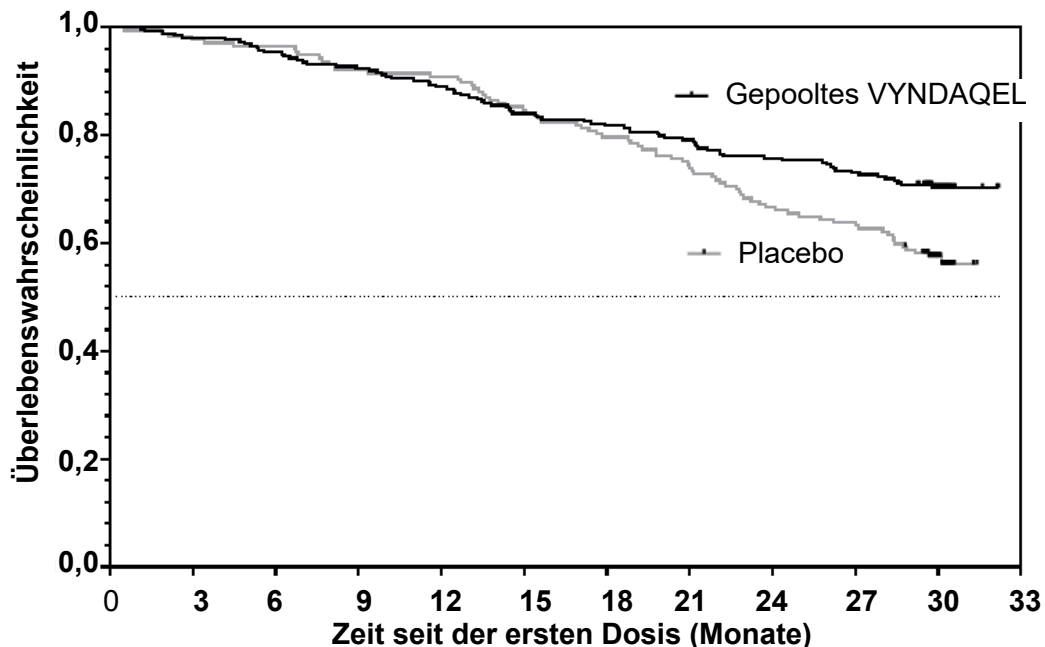
* Herztransplantationen und Implantationen von Systemen zur mechanischen Unterstützung der Herzfunktion werden als Anzeichen für ein nahendes Endstadium angesehen. Daher werden diese Patienten in der Analyse als mit Todesfällen gleichwertig behandelt. Aus diesem Grund sind diese Patienten in dem Wert „Anzahl der Patienten, die in Monat 30 noch lebten“ nicht enthalten, selbst wenn die Patienten basierend auf der Folgeuntersuchung des Vitalstatus in Monat 30 noch am Leben sind.

† Deskriptiver Mittelwert unter jenen, die den 30-Monats-Zeitraum überlebten.

Die Analyse der einzelnen Komponenten der Primäranalyse (Gesamtmortalität und kardiovaskulär bedingte Hospitalisierungen) zeigte außerdem signifikante Reduzierungen bei Tafamidis im Vergleich zu Placebo.

Die Hazard Ratio aus dem Cox-Proportional-Gefahrenmodell für die Gesamtmortalität für gepooltes Tafamidis betrug 0,698 (95 %-KI 0,508, 0,958), was eine 30,2%ige Reduzierung des Sterberisikos relativ zur Placebogruppe zeigt ($p = 0,0259$). Eine Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum Ereignis „Gesamtmortalität“ ist in Abbildung 1 gezeigt.

Abbildung 1: Gesamtmortalität*



Patienten mit fortbestehendem Risiko
(kumulative Ereignisse)

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

* Herztransplantationen und Systeme zur mechanischen Unterstützung der Herzfunktion wurden als Todesfälle behandelt. Hazard Ratio aus dem Cox-Proportional-Gefahrenmodell mit Behandlung, TTR-Genotyp (hereditär und Wildtyp) und Baseline-Klassifikation der New York Heart Association (NYHA) (NYHA-Klasse I und II kombiniert sowie NYHA-Klasse III) als Faktoren.

Unter Anwendung von Tafamidis gab es im Vergleich zu Placebo signifikant weniger kardiovaskulär bedingte Hospitalisierungen, mit einer Reduzierung des Risikos um 32,4 % (Tabelle 3).

Tabelle 3: Kardiovaskulär bedingte Hospitalisierungen

	Gepooltes Tafamidis n = 264	Placebo n = 177
Gesamtanzahl (%) der Patienten mit kardiovaskulär bedingten Hospitalisierungen	138 (52,3)	107 (60,5)
Kardiovaskulär bedingte Hospitalisierungen pro Jahr*	0,4750	0,7025
Behandlungsunterschied gepooltes Tafamidis vs. Placebo (relatives Risiko)*	0,6761	
p-Wert*	< 0,0001	

Abkürzung: NYHA = New York Heart Association.

* Diese Analyse basierte auf einem Poisson-Regressionsmodell mit Behandlung, TTR-Genotyp (hereditär und Wildtyp), Baseline-Klassifikation der New York Heart Association (NYHA) (NYHA-Klasse I und II kombiniert sowie NYHA-Klasse III), Interaktion zwischen Behandlung und TTR-Genotyp und Interaktion zwischen Behandlung und NYHA-Baseline-Klassifikation als Faktoren.

Der Behandlungseffekt von Tafamidis auf die Funktionsfähigkeit und den Gesundheitszustand wurde mithilfe des 6-Minuten-Gehtests (6MGT) und des Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-Overall Summary (KCCQ-OS)-Score beurteilt (bestehend aus den Domänen Gesamtsymptome, körperliche Einschränkungen, Lebensqualität und soziale Einschränkungen). Ein signifikanter Behandlungseffekt zugunsten von Tafamidis wurde erstmals in Monat 6 beobachtet und blieb sowohl im Hinblick auf die Gehstrecke im 6MGT als auch im Hinblick auf den KCCQ-OS-Score bis Monat 30 konstant erhalten (Tabelle 4).

Tabelle 4: 6MGT und KCCQ-OS sowie Scores der Komponenten-Domänen

Endpunkte	Baseline-Mittelwert (SD)		Veränderung von Baseline bis Monat 30, Kleinste-Quadrate-Mittelwert (SE)		Behandlungsunterschied zu Kleinste-Quadrate-Mittelwert von Placebo (95 %-KI)	p-Wert
	Gepooltes Tafamidis n = 264	Placebo n = 177	Gepooltes Tafamidis	Placebo		
6MGT* (Meter)	350,55 (121,30)	353,26 (125,98)	-54,87 (5,07)	-130,55 (9,80)	75,68 (57,56, 93,80)	p < 0,0001
KCCQ-OS*	67,27 (21,36)	65,90 (21,74)	-7,16 (1,42)	-20,81 (1,97)	13,65 (9,48, 17,83)	p < 0,0001

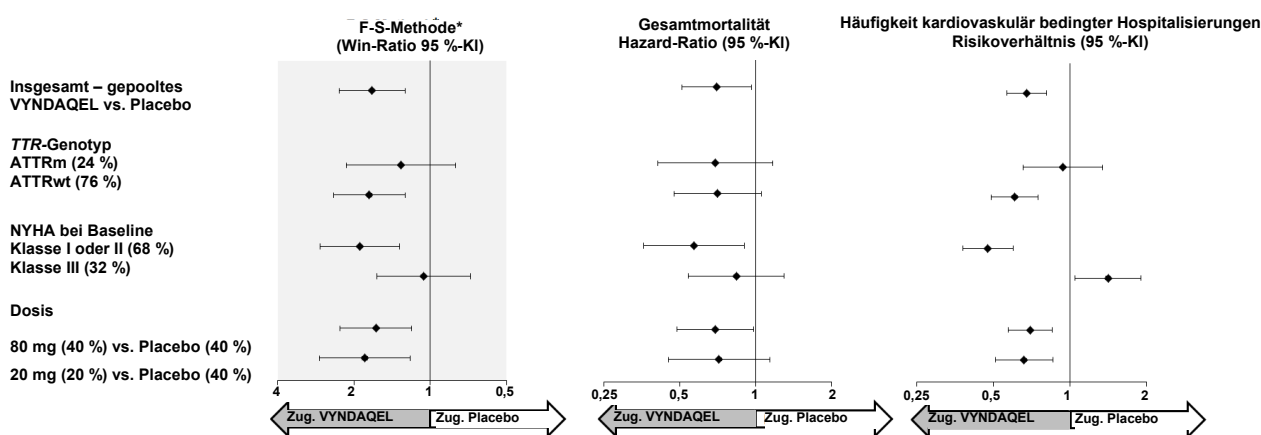
* Höhere Werte als Hinweis auf besseren Gesundheitszustand

Abkürzungen: 6MGT = 6-Minuten-Gehtest; KCCQ-OS = Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-Overall Summary;

KI = Konfidenzintervall.

Die mit der F-S-Methode ermittelten Ergebnisse (dargestellt als Win-Ratio) für den kombinierten Endpunkt und seine Komponenten (Gesamtmortalität und Häufigkeit kardiovaskulär bedingter Hospitalisierungen) fielen nach Dosis und in allen Subgruppen (Wildtyp, hereditär und NYHA-Klasse I und II sowie NYHA-Klasse III) im Vergleich zu Placebo konstant zugunsten von Tafamidis aus, außer im Hinblick auf die Häufigkeit der kardiovaskulär bedingten Hospitalisierungen in NYHA-Klasse III (Abbildung 2), die in der mit Tafamidis behandelten Gruppe höher ist als bei Placebo (siehe Abschnitt 4.2). Analysen des 6MGT und des KCCQ-OS fielen im Vergleich zu Placebo in jeder Subgruppe ebenfalls zugunsten von Tafamidis aus.

Abbildung 2: Mit der F-S-Methode ermittelte Ergebnisse und Komponenten nach Subgruppe und Dosis



Abkürzungen: ATTRm = hereditäres Transthyretin-Amyloid, ATTRwt = Wildtyp-Transthyretin-Amyloid, F-S = Finkelstein-Schoenfeld, KI = Konfidenzintervall.

* F-S-Ergebnisse dargestellt als Win-Ratio (basierend auf Gesamtmortalität und Häufigkeit der kardiovaskulär bedingten Hospitalisierungen). Die Win-Ratio ist die Anzahl der Paare mit „Gewinnen“ des behandelten Patienten dividiert durch die Anzahl der Paare mit „Gewinnen“ des Placebo-Patienten.

Herztransplantationen und Systeme zur mechanischen Unterstützung der Herzfunktion wurden als Todesfälle behandelt.

Bei der individuellen Anwendung der F-S-Methode auf jede Dosisgruppe reduzierte Tafamidis im Vergleich zu Placebo die Kombination aus Gesamtmortalität und Häufigkeit kardiovaskulär-bedingter

Hospitalisierungen, und zwar sowohl für die 80-mg- als auch für die 20-mg-Dosis ($p = 0,0030$ bzw. $p = 0,0048$). Die Ergebnisse der Primäranalyse sowie der 6MWT und KCCQ-OS in Monat 30 waren im Vergleich zu Placebo bei der 80-mg- und 20-mg-Dosis von Tafamidis statistisch signifikant, mit ähnlichen Ergebnissen für beide Dosierungen.

Es sind keine Daten zur Wirksamkeit von 61 mg Tafamidis verfügbar, da diese Formulierung nicht in der doppelblinden, placebokontrollierten, randomisierten Phase-3-Studie untersucht wurde. Die relative Bioverfügbarkeit von 61 mg Tafamidis ist ähnlich wie bei 80 mg Tafamidis-Meglumin im Steady State (siehe Abschnitt 5.2).

Eine supra-therapeutische orale Einzeldosis von 400 mg Tafamidis-Meglumin-Lösung zeigte bei gesunden Probanden keine Verlängerung des QTc-Intervalls.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Tafamidis eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen bei Transthyretin-Amyloidose gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Bei einmal täglicher oraler Anwendung der Weichkapsel wird die maximale Spitzenkonzentration (C_{max}) im Nüchternzustand im Median (t_{max}) innerhalb von 4 Stunden für 61 mg Tafamidis bzw. innerhalb von 2 Stunden für 80 mg Tafamidis-Meglumin (4 x 20 mg) nach der Einnahme erreicht. Die gleichzeitige Einnahme einer fett- und kalorienreichen Mahlzeit änderte die Geschwindigkeit, nicht aber das Ausmaß der Resorption. Diese Ergebnisse unterstützen die Einnahme von Tafamidis mit oder ohne Nahrung.

Verteilung

Tafamidis wird im Plasma in hohem Maße an Proteine gebunden ($> 99\%$). Das scheinbare Verteilungsvolumen im Steady State beträgt 18,5 Liter.

Das Ausmaß der Bindung von Tafamidis an Plasmaproteine wurde unter Verwendung von tierischem und menschlichem Plasma untersucht. Die Affinität von Tafamidis zu TTR ist höher als die zu Albumin. Daher bindet Tafamidis trotz der signifikant höheren Konzentrationen von Albumin ($600\ \mu\text{M}$) im Vergleich zu TTR ($3,6\ \mu\text{M}$) im Plasma bevorzugt an TTR.

Biotransformation und Elimination

Es gibt keine eindeutigen Belege für eine Exkretion von Tafamidis über die Galle beim Menschen. Präklinische Daten weisen darauf hin, dass Tafamidis über eine Glucuronidierung metabolisiert und über die Galle ausgeschieden wird. Diese Route der Biotransformation ist beim Menschen plausibel, da etwa 59 % der eingenommenen Gesamtdosis im Stuhl und etwa 22 % im Urin nachgewiesen werden. Basierend auf populationspharmakokinetischen Ergebnissen beträgt die scheinbare orale Clearance von Tafamidis $0,263\ \text{l/h}$ und die populationspezifische mittlere Halbwertszeit ca. 49 Stunden.

Dosis- und Zeitlinearität

Die Exposition durch eine einmal tägliche Einnahme von Tafamidis-Meglumin stieg mit einer Erhöhung der Dosis auf eine Einzeldosis von bis zu 480 mg und mehrere Dosen von bis zu 80 mg/Tag an. Im Allgemeinen war der Anstieg proportional oder fast proportional zur Dosis. Im Zeitverlauf stagnierte die Tafamidis-Clearance.

Die relative Bioverfügbarkeit von 61 mg Tafamidis ist ähnlich wie bei 80 mg Tafamidis-Meglumin im Steady State. Tafamidis und Tafamidis-Meglumin sind auf Basis der mg-Angaben nicht gegeneinander austauschbar.

Die pharmakokinetischen Parameter waren nach einmaliger und wiederholter Einnahme von 20 mg Tafamidis-Meglumin vergleichbar, was auf das Fehlen einer Induktion oder Inhibition des Tafamidis-Metabolismus hinweist.

Die Ergebnisse nach einmal täglicher Einnahme von 15 mg bis 60 mg Tafamidis-Meglumin-Lösung zum Einnehmen über 14 Tage zeigten, dass der Steady State an Tag 14 erreicht wurde.

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Leberfunktion

Die pharmakokinetischen Daten wiesen auf eine verminderte systemische Exposition (etwa 40 %) und erhöhte Gesamtclearance (0,52 l/h vs. 0,31 l/h) von Tafamidis-Meglumin bei Patienten mit mittelschwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion (Child-Pugh-Score von 7 bis 9 einschließlich) im Vergleich zu gesunden Probanden hin, die auf einen höheren Anteil von nicht gebundenem Tafamidis zurückzuführen ist. Da Patienten mit mäßiger Beeinträchtigung der Leberfunktion niedrigere TTR-Spiegel aufweisen als gesunde Probanden, ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich, weil die Stöchiometrie von Tafamidis und seinem Zielprotein TTR für eine Stabilisierung des TTR-Tetramers ausreichend wäre. Bei Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion ist die Exposition gegenüber Tafamidis nicht bekannt.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Tafamidis wurde nicht spezifisch in einer speziell angelegten Studie mit Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion untersucht. Der Einfluss der Kreatinin-Clearance auf die Pharmakokinetik von Tafamidis wurde in einer pharmakokinetischen Populationsanalyse bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von mehr als 18 ml/min untersucht. Pharmakokinetische Schätzungen wiesen darauf hin, dass bei der scheinbaren oralen Clearance von Tafamidis zwischen Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von weniger als 80 ml/min und Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von mindestens 80 ml/min kein Unterscheid besteht. Eine Dosisanpassung wird bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nicht für erforderlich gehalten.

Ältere Patienten

Auf der Grundlage von populationspharmakokinetischen Ergebnissen hatten Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren einen um durchschnittlich 15 % niedrigeren Schätzwert für die scheinbare orale Clearance im Steady State als Patienten unter 65 Jahren. Allerdings führt der Unterscheid bei der Clearance im Vergleich zu jüngeren Patienten zu einer Erhöhung der mittleren C_{max} und der AUC um < 20 % und ist nicht klinisch signifikant.

Pharmakokinetische/ pharmakodynamische Beziehungen

In-vitro-Daten legten nahe, dass Tafamidis die Cytochrom-P450-Enzyme CYP1A2, CYP3A4, CYP3A5, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 und CYP2D6 nicht signifikant hemmt. Es wird nicht davon ausgegangen, dass Tafamidis aufgrund der Induktion von CYP1A2, CYP2B6 oder CYP3A4 zu klinisch relevanten Arzneimittelwechselwirkungen führt.

In-vitro-Studien legen nahe, dass es unwahrscheinlich ist, dass Tafamidis in klinisch relevanten Konzentrationen systemische Wechselwirkungen mit Substraten der UDP-Glucuronosyltransferase (UGT) verursacht. Tafamidis kann die Aktivität von UGT1A1 im Darm hemmen.

Tafamidis zeigte ein geringes Potenzial zur systemischen und im Gastrointestinaltrakt stattfindenden Hemmung des Multidrug-Resistance-Proteins (MDR1) (auch als P-Glykoprotein bzw. P-gp bekannt)

sowie zur Hemmung des organischen Kationentransporters 2 (OCT2), des Multidrug and Toxin Extrusion Transporter 1 (MATE1) und des MATE2K, des organische Anionen transportierenden Polypeptids 1B1 (OATP1B1) und des OATP1B3 in klinisch relevanten Konzentrationen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Fertilität und frühen Embryonalentwicklung, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. In Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe und in Studien zur Karzinogenität erschien die Leber als ein Zielorgan der Toxizität bei den verschiedenen untersuchten Spezies. Lebereffekte wurden bei Expositionen von etwa dem Äquivalent der AUC im Steady State beim Menschen bei einer klinischen Dosis von 61 mg Tafamidis beobachtet.

In einer Studie zur Entwicklungstoxizität an Kaninchen wurden bei Expositionen von etwa dem $\geq 2,1$ -fachen der AUC im Steady State beim Menschen bei einer klinischen Dosis von 61 mg Tafamidis eine geringe Zunahme von Skelettmissbildungen und -variationen, Totgeburten bei wenigen Weibchen, geringeres embryofetales Überleben und eine Reduktion des Fetalgewichts beobachtet.

In der Tafamidis-Studie zur prä- und postnatalen Entwicklung bei Ratten wurde nach Gabe von Dosen von 15 mg/kg/Tag und 30 mg/kg/Tag an die Muttertiere in der Gestation und Laktationszeit ein vermindertes Überleben und Gewicht der Jungtiere beobachtet. Ein vermindertes Gewicht der Jungtiere war bei 15 mg/kg/Tag bei Männchen mit einer verzögerten sexuellen Reifung (Separation des Präputiums) verbunden. Bei 15 mg/kg/Tag wurde eine beeinträchtigte Leistung in einem Water-Maze-Test für Lernen und Gedächtnis beobachtet. Der NOAEL für Lebensfähigkeit und Wachstum der Nachkommen der F1-Generation betrug nach Gabe einer Dosis an die Muttertiere in der Gestation und Laktationszeit mit Tafamidis 5 mg/kg/Tag (humanäquivalente Tafamidis-Dosis = 0,8 mg/kg/Tag), was etwa der klinischen Dosis von 61 mg Tafamidis entspricht.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselhülle

Gelatine (E 441)
Glycerol (E 422)
Eisen(III)-oxid (E 172)
Sorbitan
Sorbitol (Ph. Eur.) (E 420)
Mannitol (Ph. Eur.) (E 421)
Gereinigtes Wasser

Kapselinhalt

Macrogol 400 (E 1521)
Polysorbat 20 (E 432)
Povidon (K 90)
Butylhydroxytoluol (Ph. Eur.) (E 321)

Drucktinte (Opacode weiß)

Ethanol
2-Propanol (Ph. Eur.)
Gereinigtes Wasser
Macrogol 400 (E 1521)
Polyvinylacetatphthalat

Propylenglycol (E 1520)
Titandioxid (E 171)
Ammoniumhydroxid 28 % (E 527)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Perforierte Blisterpackung zur Abgabe von Einzeldosen (PVC/ PA/ Al/ PVC//Al/ PET/ Papier).

Packungsgrößen: eine Packung mit 30 x 1 Weichkapsel und eine Mehrfachpackung mit 90 (3 Packungen mit 30 x 1) Weichkapseln.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/11/717/003
EU/1/11/717/004

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 16. November 2011
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 22. Juli 2016

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**
- E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „AUSSERGEWÖHNLICHEN UMSTÄNDEN“**

A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte (Periodic safety update reports [PSURs])**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können, oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Vor der Einführung von Vyndaqel (Tafamidis) in jedem Mitgliedsstaat muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen den Inhalt und das Format des Leitfadens für Medizinisches Fachpersonal, einschließlich der Kommunikationsmedien, Vertriebsmodalitäten sowie andere Aspekte des Programms, mit den national zuständigen Behörden abstimmen.

Der Leitfaden für Medizinisches Fachpersonal zielt darauf ab, das Bewusstsein der verordnenden Ärzte für folgende Themen zu schärfen:

- Die Notwendigkeit, Patienten über geeignete Vorsichtsmaßnahmen bei der Anwendung von Tafamidis aufzuklären, insbesondere die Vermeidung einer Schwangerschaft und die Notwendigkeit, zuverlässige Verhütungsmethoden anzuwenden.
- Aufforderung von Patientinnen, ihren Arzt unverzüglich zu informieren, wenn sie während (oder innerhalb eines Monats vor) der Schwangerschaft Tafamidis ausgesetzt sind, damit die Ärzte dies melden und beurteilen können.
- Teilnahme am „Tafamidis Enhanced Surveillance for Pregnancy Outcomes“ (TESPO)-Programm im Falle einer Exposition gegenüber Tafamidis während der Schwangerschaft, um zusätzliche Daten zum Schwangerschaftsverlauf, zur Geburt, zur Gesundheit von Neugeborenen/ Säuglingen und zum 12-monatigen Follow-up mit erreichten Meilensteinen zu sammeln ; Details, wie Schwangerschaften bei Frauen, die mit Vyndaqel (Tafamidis) behandelt werden, berichtet werden sollen, werden zur Verfügung gestellt.
- Aufforderung an die Patienten, ihren Arzt bei jeder Nebenwirkung während der Einnahme von Tafamidis zu kontaktieren sowie Informieren der Ärzte und Apotheker über die Notwendigkeit der Meldung von vermuteten Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Einnahme von Vyndaqel (Tafamidis).
- Die klinischen Kriterien für die ATTR-CM-Diagnose vor der Verordnung von Tafamidis, um die Anwendung bei nicht qualifizierten Patienten zu vermeiden.
- Ermutigung der Patienten zur Teilnahme an der „Transthyretin-Associated Amyloidosis Outcome Survey“ (THAOS)-Studie. Informationen, wie die Patienten über teilnehmende Prüfzentren (Liste der teilnehmenden Prüfzentren in der EU wird zur Verfügung gestellt) in dieses internationale Krankheits-Register aufgenommen werden können, werden zur Verfügung gestellt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen soll sicherstellen, dass in jedem Mitgliedsstaat, in dem Tafamidis vermarktet wird, alle Ärzte, die Tafamidis verordnen, Zugang zu dem nachfolgenden Schulungsmaterial haben bzw. Ihnen dieses zur Verfügung gestellt wird:

Der Leitfaden für Medizinisches Fachpersonal zusammen mit der Liste der an der „Transthyretin-Associated Amyloidosis Outcome Survey“ (THAOS)-Studie teilnehmenden Prüfzentren in der EU.

E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „AUSSERGEWÖHNLICHEN UMSTÄNDEN“

Da dies eine Zulassung unter „Außergewöhnlichen Umständen“ ist und gemäß Artikel 14 Absatz 8 der Verordnung (EC) Nr. 726/2004, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen durchführen:

Beschreibung	Fällig am
Innerhalb der nach Zulassung geplanten Substudie des THAOS-Registers muss der Zulassungsinhaber bei nicht-V30M-Patienten die Wirkungen von Vyndaqel auf den Krankheitsverlauf und dessen Langzeitsicherheit, wie in einem mit dem CHMP vereinbarten Protokoll beschrieben, untersuchen und jährliche Aktualisierungen der gesammelten Daten im Rahmen der jährlichen Wiederbewertung einreichen.	Jährliche Wiederbewertung

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

Packung mit 30 x 1 Weichkapsel – MIT BLUE BOX

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Vyndaqel 20 mg Weichkapseln
Tafamidis-Meglumin

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Weichkapsel enthält 20 mg mikronisiertes Tafamidis-Meglumin, entsprechend 12,2 mg Tafamidis.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Sorbitol (Ph. Eur.) (E 420). **Packungsbeilage beachten.**

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

30 x 1 Weichkapsel

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen

Zum Entnehmen der Kapsel: eine einzelne Blisterzelle abreißen, das Papier am gebogenen Pfeil abziehen und die Kapsel durch die Aluminiumfolie drücken.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 25 °C lagern.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/11/717/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Vyndaqel 20 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC {Nummer}
SN {Nummer}
NN {Nummer}

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

AUSSENKARTON

Mehrfachpackung mit 90 (3 Packungen mit 30 x 1) Weichkapseln – MIT BLUE BOX

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Vyndaqel 20 mg Weichkapseln
Tafamidis-Meglumin

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Weichkapsel enthält 20 mg mikronisiertes Tafamidis-Meglumin, entsprechend 12,2 mg Tafamidis.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Sorbitol (Ph. Eur.) (E 420). **Packungsbeilage beachten.**

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Mehrfachpackung: 90 (3 Packungen mit 30 x 1) Weichkapseln

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen

Zum Entnehmen der Kapsel: eine einzelne Blisterzelle abreißen, das Papier am gebogenen Pfeil abziehen und die Kapsel durch die Aluminiumfolie drücken.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 25 °C lagern.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/11/717/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Vyndaqel 20 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC {Nummer}
SN {Nummer}
NN {Nummer}

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

INNERER UMKARTON

Packung mit 30 - für Mehrfachpackung mit 90 (3 Packungen mit 30 x 1) Weichkapseln –
OHNE BLUE BOX

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Vyndaqel 20 mg Weichkapseln
Tafamidis-Meglumin

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Weichkapsel enthält 20 mg mikronisiertes Tafamidis-Meglumin, entsprechend 12,2 mg
Tafamidis.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Sorbitol (Ph. Eur.) (E 420). **Packungsbeilage beachten.**

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

30 x 1 Weichkapsel. Teil einer Mehrfachpackung, Einzelverkauf unzulässig.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen

Zum Entnehmen der Kapsel: eine einzelne Blisterzelle abreißen, das Papier am gebogenen Pfeil
abziehen und die Kapsel durch die Aluminiumfolie drücken.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 25 °C lagern.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/11/717/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Vyndaqel 20 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

Nicht zutreffend.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

Nicht zutreffend.

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG

Perforierte Blisterpackung zur Abgabe von Einzeldosen mit 10 Vyndaqel 20 mg Weichkapseln

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Vyndaqel 20 mg Weichkapseln
Tafamidis-Meglumin

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Pfizer Europe MA EEIG (als Logo des Inhabers der Zulassung)

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

Packung mit 30 x 1 Weichkapsel – MIT BLUE BOX

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Vyndaqel 61 mg Weichkapseln
Tafamidis

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Weichkapsel enthält 61 mg mikronisiertes Tafamidis.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Sorbitol (Ph. Eur.) (E 420). **Packungsbeilage beachten.**

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

30 x 1 Weichkapsel

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen
Zum Entnehmen der Kapsel: eine einzelne Blisterzelle abreißen, das Papier am gebogenen Pfeil abziehen und die Kapsel durch die Aluminiumfolie drücken.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/11/717/003

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Vyndaqel 61 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC {Nummer}
SN {Nummer}
NN {Nummer}

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

AUSSENKARTON

Mehrfachpackung mit 90 (3 Packungen mit 30 x 1) Weichkapseln – MIT BLUE BOX

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Vyndaqel 61 mg Weichkapseln
Tafamidis

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Weichkapsel enthält 61 mg mikronisiertes Tafamidis.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Sorbitol (Ph. Eur.) (E 420). **Packungsbeilage beachten.**

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Mehrfachpackung: 90 (3 Packungen mit 30 x 1) Weichkapseln

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen

Zum Entnehmen der Kapsel: eine einzelne Blisterzelle abreißen, das Papier am gebogenen Pfeil abziehen und die Kapsel durch die Aluminiumfolie drücken.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/11/717/004

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Vyndaqel 61 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC {Nummer}
SN {Nummer}
NN {Nummer}

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

INNERER UMKARTON

Packung mit 30 – für Mehrfachpackung mit 90 (3 Packungen mit 30 x 1) Weichkapseln – OHNE BLUE BOX

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Vyndaqel 61 mg Weichkapseln
Tafamidis

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Weichkapsel enthält 61 mg mikronisiertes Tafamidis.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Sorbitol (Ph. Eur.) (E 420). **Packungsbeilage beachten.**

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

30 x 1 Weichkapsel. Teil einer Mehrfachpackung, Einzelverkauf unzulässig.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen

Zum Entnehmen der Kapsel: eine einzelne Blisterzelle abreißen, das Papier am gebogenen Pfeil abziehen und die Kapsel durch die Aluminiumfolie drücken.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/11/717/004

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Vyndaqel 61 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

Nicht zutreffend.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

Nicht zutreffend.

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG

Perforierte Blisterpackung zur Abgabe von Einzeldosen mit 10 Vyndaqel 61 mg Weichkapseln

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Vyndaqel 61 mg Weichkapseln
Tafamidis

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Pfizer Europe MA EEIG (als Logo des Inhabers der Zulassung)

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Vyndaqel 20 mg Weichkapseln Tafamidis-Meglumin

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Vyndaqel und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Vyndaqel beachten?
3. Wie ist Vyndaqel einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Vyndaqel aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Vyndaqel und wofür wird es angewendet?

Vyndaqel enthält den Wirkstoff Tafamidis.

Vyndaqel ist ein Arzneimittel zur Behandlung der Erkrankung Transthyretin-Amyloidose. Die Transthyretin-Amyloidose wird durch einen Eiweißstoff (Protein) verursacht, der Transthyretin (TTR) genannt wird und dessen Funktion im Körper gestört ist. TTR ist ein Protein, das andere Substanzen wie Hormone durch den Körper transportiert.

Bei Patienten mit dieser Erkrankung zerfällt TTR und kann Fasern bilden, die Amyloid genannt werden. Amyloid kann sich im Körper um Ihre Nerven herum (bezeichnet als Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie oder ATTR-PN) und an anderen Stellen Ihres Körpers anreichern. Das Amyloid verursacht die Symptome dieser Erkrankung. Wenn dies eintritt, verhindert es, dass Ihre Nerven normal funktionieren.

Vyndaqel kann verhindern, dass TTR zerfällt und sich Amyloid bildet. Das Arzneimittel wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit dieser Erkrankung, bei denen die Nerven betroffen sind (Menschen mit symptomatischer Polyneuropathie), um ein weiteres Fortschreiten zu verzögern.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Vyndaqel beachten?

Vyndaqel darf nicht eingenommen werden,

wenn Sie allergisch gegen Tafamidis-Meglumin oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischem Fachpersonal, bevor Sie Vyndaqel einnehmen.

- Frauen, die schwanger werden können, müssen während der Einnahme von Vyndaqel eine Empfängnisverhütung durchführen und diese nach Beendigung der Behandlung mit Vyndaqel noch 1 Monat lang fortsetzen. Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Vyndaqel bei Schwangeren vor.

Kinder und Jugendliche

Die Symptome der Transthyretin-Amyloidose treten bei Kindern und Jugendlichen nicht auf. Daher wird Vyndaqel bei Kindern und Jugendlichen nicht angewendet.

Einnahme von Vyndaqel zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen.

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen:

- nicht-steroidale Entzündungshemmer
- entwässernde Arzneimittel (Diuretika; z. B. Furosemid, Bumetanid)
- Arzneimittel gegen Krebs (z. B. Methotrexat, Imatinib)
- Statine (z. B. Rosuvastatin)
- antivirale Arzneimittel (z. B. Oseltamivir, Tenofovir, Ganciclovir, Adefovir, Cidofovir, Lamivudin, Zidovudin, Zalcitabin)

Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

- Sie sollten Vyndaqel nicht einnehmen, wenn Sie schwanger sind oder stillen.
- Wenn Sie schwanger werden können, müssen Sie während der Behandlung und nach Behandlungsende noch für 1 Monat eine Verhütungsmethode anwenden.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Für Vyndaqel wird kein oder ein zu vernachlässigender Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen angenommen.

Vyndaqel enthält Sorbitol

Dieses Arzneimittel enthält nicht mehr als 44 mg Sorbitol pro Kapsel. Sorbitol ist eine Quelle für Fructose.

3. Wie ist Vyndaqel einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die empfohlene Dosis beträgt 1 Kapsel Vyndaqel 20 mg (Tafamidis-Meglumin) einmal täglich.

Wenn Sie nach der Einnahme dieses Arzneimittels erbrechen und die intakte Vyndaqel-Kapsel sehen, sollten Sie eine zusätzliche Dosis Vyndaqel am selben Tag einnehmen. Wenn Sie keine Kapsel Vyndaqel sehen, ist keine zusätzliche Dosis Vyndaqel notwendig, und Sie können die Einnahme am nächsten Tag wie gewohnt fortsetzen.

Art der Anwendung

Vyndaqel ist zum Einnehmen bestimmt.

Die Weichkapsel muss im Ganzen eingenommen werden und darf nicht zerdrückt oder durchgeschnitten werden.

Die Kapsel kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

Anleitung zum Öffnen der Blister

- Eine einzelne Blisterzelle entlang der perforierten Linie von der Blisterpackung abreißen.
- Das Papier am gebogenen Pfeil abziehen, um die Aluminiumfolie freizulegen.
- Die Kapsel durch die freigelegte Aluminiumfolie drücken.

Wenn Sie eine größere Menge von Vyndaqel eingenommen haben, als Sie sollten

Sie sollten nicht mehr Kapseln einnehmen, als Ihr Arzt Ihnen sagt. Setzen Sie sich mit Ihrem Arzt in Verbindung, wenn Sie mehr Kapseln eingenommen haben, als Ihnen verordnet wurden.

Wenn Sie die Einnahme von Vyndaqel vergessen haben

Wenn Sie die Einnahme vergessen haben, nehmen Sie Ihre Kapsel ein, sobald Sie daran denken. Lassen Sie die vergessene Einnahme aus, wenn bis zur nächsten Dosis weniger als 6 Stunden verbleiben, und nehmen Sie die nächste Dosis zum üblichen Zeitpunkt ein. Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie die Einnahme von Vyndaqel abbrechen

Brechen Sie die Einnahme von Vyndaqel nicht ohne vorherige Rücksprache mit Ihrem Arzt ab. Da Vyndaqel wirkt, indem es ein TTR-Protein stabilisiert, wird dieses Protein nach Beendigung der Einnahme von Vyndaqel nicht mehr weiter stabilisiert, und Ihre Erkrankung kann fortschreiten.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Sehr häufige Nebenwirkungen, die mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen können, sind:

- Durchfall
- Harnwegsinfekt (mögliche Symptome sind: Schmerzen oder Brennen beim Wasserlassen oder häufiger Harndrang)
- Scheideninfektion bei Frauen

- Magenschmerzen oder Bauchschmerzen

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über **das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem** anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Vyndaqel aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Blisterkarte und dem Umkarton nach „EXP“ bzw. „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr anwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Nicht über 25 °C lagern.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Vyndaqel enthält

Der Wirkstoff ist: Tafamidis. Jede Kapsel enthält 20 mg mikronisiertes Tafamidis-Meglumin, entsprechend 12,2 mg Tafamidis.

Die sonstigen Bestandteile sind: Gelatine (E 441), Glycerol (E 422), Sorbitol (Ph. Eur.) (E 420) [siehe Abschnitt 2 „Vyndaqel enthält Sorbitol“], Mannitol (Ph. Eur.) (E 421), Sorbitan, Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172), Titandioxid (E 171), gereinigtes Wasser, Macrogol 400 (E 1521), Sorbitanoleat (E 494), Polysorbat 80 (E 433), Ethanol, 2-Propanol (Ph. Eur.), Polyvinylacetatphthalat, Propylenglycol (E 1520), Carmin (E 120), Brillantblau FCF (E 133) und Ammoniumhydroxid 28 % (E 527).

Wie Vyndaqel aussieht und Inhalt der Packung

Vyndaqel Weichkapseln sind gelb, undurchsichtig, länglich (etwa 21 mm) und tragen den roten Aufdruck „VYN 20“. Vyndaqel ist in zwei Packungsgrößen als perforierte Blisterpackung zur Abgabe von Einzeldosen (PVC/ PA/ Al/ PVC//Al/ PET/ Papier) erhältlich: eine Packung mit 30 x 1 Weichkapsel und eine Mehrfachpackung mit 90 Weichkapseln (bestehend aus 3 Packungen mit jeweils 30 x 1 Weichkapsel). Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/ Belgique/ Belgien

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

България

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

Česká Republika

Pfizer, 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

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Luxembourg/ Luxemburg

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

Magyarország

Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Nederland

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

Norge

Pfizer 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

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská Republika

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

Italia

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

Suomi/ Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Pfizer 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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {MM/JJJJ}.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen.

Das bedeutet, dass es aufgrund der Seltenheit dieser Erkrankung nicht möglich war, vollständige Informationen zu diesem Arzneimittel zu erhalten.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird alle neuen Informationen zu diesem Arzneimittel, die verfügbar werden, jährlich bewerten, und falls erforderlich, wird die Packungsbeilage aktualisiert werden.

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar. Sie finden dort auch Links zu anderen Internetseiten über seltene Erkrankungen und Behandlungen.

Wenn Sie Probleme haben, diese Packungsbeilage zu lesen, oder sie gerne in einem anderen Format erhalten würden, wenden Sie sich bitte an den örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmers in Ihrem Land, dessen Telefonnummer Sie in dieser Packungsbeilage finden.

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Vyndaqel 61 mg Weichkapseln Tafamidis

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Vyndaqel und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Vyndaqel beachten?
3. Wie ist Vyndaqel einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Vyndaqel aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Vyndaqel und wofür wird es angewendet?

Vyndaqel enthält den Wirkstoff Tafamidis.

Vyndaqel ist ein Arzneimittel zur Behandlung der Erkrankung Transthyretin-Amyloidose. Die Transthyretin-Amyloidose wird durch einen Eiweißstoff (Protein) verursacht, der Transthyretin (TTR) genannt wird und dessen Funktion im Körper gestört ist. TTR ist ein Protein, das andere Substanzen wie Hormone durch den Körper transportiert.

Bei Patienten mit dieser Erkrankung zerfällt TTR und kann Fasern bilden, die Amyloid genannt werden. Amyloid kann sich im Körper um Zellen Ihres Herzens herum (bezeichnet als Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie oder ATTR-CM) und an anderen Stellen Ihres Körpers anreichern. Das Amyloid verursacht die Symptome dieser Erkrankung. Wenn dies eintritt, verhindert es, dass Ihr Herz normal funktioniert.

Vyndaqel kann verhindern, dass TTR zerfällt und sich Amyloid bildet. Das Arzneimittel wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten, deren Herz betroffen ist (Menschen mit symptomatischer Kardiomyopathie).

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Vyndaqel beachten?

Vyndaqel darf nicht eingenommen werden,

wenn Sie allergisch gegen Tafamidis oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischem Fachpersonal, bevor Sie Vyndaqel einnehmen.

- Frauen, die schwanger werden können, müssen während der Einnahme von Vyndaqel eine Empfängnisverhütung durchführen und diese nach Beendigung der Behandlung mit Vyndaqel noch 1 Monat lang fortsetzen. Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Vyndaqel bei Schwangeren vor.

Kinder und Jugendliche

Die Symptome der Transthyretin-Amyloidose treten bei Kindern und Jugendlichen nicht auf. Daher wird Vyndaqel bei Kindern und Jugendlichen nicht angewendet.

Einnahme von Vyndaqel zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen.

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen:

- nicht-steroidale Entzündungshemmer
- entwässernde Arzneimittel (Diuretika; z. B. Furosemid, Bumetanid)
- Arzneimittel gegen Krebs (z. B. Methotrexat, Imatinib)
- Statine (z. B. Rosuvastatin)
- antivirale Arzneimittel (z. B. Oseltamivir, Tenofovir, Ganciclovir, Adefovir, Cidofovir, Lamivudin, Zidovudin, Zalcitabin)

Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

- Sie sollten Vyndaqel nicht einnehmen, wenn Sie schwanger sind oder stillen.
- Wenn Sie schwanger werden können, müssen Sie während der Behandlung und nach Behandlungsende noch für 1 Monat eine Verhütungsmethode anwenden.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Für Vyndaqel wird kein oder ein zu vernachlässigender Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen angenommen.

Vyndaqel enthält Sorbitol

Dieses Arzneimittel enthält nicht mehr als 44 mg Sorbitol pro Kapsel. Sorbitol ist eine Quelle für Fructose.

3. Wie ist Vyndaqel einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die empfohlene Dosis beträgt 1 Kapsel Vyndaqel 61 mg (Tafamidis) einmal täglich.

Wenn Sie nach der Einnahme dieses Arzneimittels erbrechen und die intakte Vyndaqel-Kapsel sehen, sollten Sie eine zusätzliche Dosis Vyndaqel am selben Tag einnehmen. Wenn Sie keine Kapsel Vyndaqel sehen, ist keine zusätzliche Dosis Vyndaqel notwendig, und Sie können die Einnahme am nächsten Tag wie gewohnt fortsetzen.

Art der Anwendung

Vyndaqel ist zum Einnehmen bestimmt.

Die Weichkapsel muss im Ganzen eingenommen werden und darf nicht zerdrückt oder durchgeschnitten werden.

Die Kapsel kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

Anleitung zum Öffnen der Blister

- Eine einzelne Blisterzelle entlang der perforierten Linie von der Blisterpackung abreißen.
- Das Papier am gebogenen Pfeil abziehen, um die Aluminiumfolie freizulegen.
- Die Kapsel durch die freigelegte Aluminiumfolie drücken.

Wenn Sie eine größere Menge von Vyndaqel eingenommen haben, als Sie sollten

Sie sollten nicht mehr Kapseln einnehmen, als Ihr Arzt Ihnen sagt. Setzen Sie sich mit Ihrem Arzt in Verbindung, wenn Sie mehr Kapseln eingenommen haben, als Ihnen verordnet wurden.

Wenn Sie die Einnahme von Vyndaqel vergessen haben

Wenn Sie die Einnahme vergessen haben, nehmen Sie Ihre Kapsel ein, sobald Sie daran denken. Lassen Sie die vergessene Einnahme aus, wenn bis zur nächsten Dosis weniger als 6 Stunden verbleiben, und nehmen Sie die nächste Dosis zum üblichen Zeitpunkt ein. Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie die Einnahme von Vyndaqel abbrechen

Brechen Sie die Einnahme von Vyndaqel nicht ohne vorherige Rücksprache mit Ihrem Arzt ab. Da Vyndaqel wirkt, indem es ein TTR-Protein stabilisiert, wird dieses Protein nach Beendigung der Einnahme von Vyndaqel nicht mehr weiter stabilisiert, und Ihre Erkrankung kann fortschreiten.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

In klinischen Studien waren die Nebenwirkungen bei Patienten, die Vyndaqel eingenommen haben, im Allgemeinen ähnlich wie bei Patienten, die kein Vyndaqel eingenommen haben. Bei Patienten mit ATTR-CM, die mit Vyndaqel behandelt wurden, wurden Flatulenzen und ein Anstieg bei Leberfunktionstests häufiger berichtet.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale](#)

Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Vyndaqel aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Blisterkarte und dem Umkarton nach „EXP“ bzw. „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr anwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Vyndaqel enthält

- Der Wirkstoff ist: Tafamidis. Jede Kapsel enthält 61 mg mikronisiertes Tafamidis.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Gelatine (E 441), Glycerol (E 422), Sorbitol (Ph. Eur.) (E 420) [siehe Abschnitt 2 „Vyndaqel enthält Sorbitol“], Mannitol (Ph. Eur.) (E 421), Sorbitan, Eisen(III)-oxid (E 172), gereinigtes Wasser, Macrogol 400 (E 1521), Polysorbat 20 (E 432), Povidon (K 90), Butylhydroxytoluol (Ph. Eur.) (E 321), Ethanol, 2-Propanol (Ph. Eur.), Polyvinylacetatphthalat, Propylenglycol (E 1520), Titandioxid (E 171) und Ammoniumhydroxid (E 527).

Wie Vyndaqel aussieht und Inhalt der Packung

Vyndaqel Weichkapseln sind rötlich-braun, undurchsichtig, länglich (etwa 21 mm) und tragen den weißen Aufdruck „VYN 61“. Vyndaqel ist in zwei Packungsgrößen als perforierte Blisterpackung zur Abgabe von Einzeldosen (PVC/ PA/ Al/ PVC//Al/ PET/ Papier) erhältlich: eine Packung mit 30 x 1 Weichkapsel und eine Mehrfachpackung mit 90 Weichkapseln (bestehend aus 3 Packungen mit jeweils 30 x 1 Weichkapsel). Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

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, 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

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Nederland

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

Norge

Pfizer 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

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská Republika

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

Suomi/ Finland

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {MM/JJJJ}.

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar. Sie finden dort auch Links zu anderen Internetseiten über seltene Erkrankungen und Behandlungen.

Wenn Sie Probleme haben, diese Packungsbeilage zu lesen, oder sie gerne in einem anderen Format erhalten würden, wenden Sie sich bitte an den örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmers in Ihrem Land, dessen Telefonnummer Sie in dieser Packungsbeilage finden.