

## **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 von einem in der Behandlung von Patienten mit einer Amyloidpolyneuropathie vom Transthyretin-Typ erfahrenen Arzt begonnen werden und unter dessen Kontrolle verbleiben.

#### Dosierung

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

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*

Daten zu älteren Patienten sind sehr limitiert.

Bei älteren Patienten ( $\geq 65$  Jahre) ist keine Dosisanpassung erforderlich.

### *Eingeschränkte Leber- und Nierenfunktion*

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion oder leichter bis mäßiger Einschränkung der Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. 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. Sie können 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, die schwanger werden können, 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 zur Standardtherapie zur Behandlung von Patienten mit familiärer Amyloidpolyneuropathie vom Transthyretin-Typ (TTR-FAP) 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.

Vyndaqel enthält Sorbitol (E 420). Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz sollten Vyndaqel nicht einnehmen.

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

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

*In-vitro*-Daten weisen ebenfalls darauf hin, dass Tafamidis-Meglumin die Cytochrom-P450-Enzyme CYP1A2, CYP3A4, CYP3A5, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 und CYP2D6 nicht in signifikanter Weise hemmt.

Aus *In-vitro*-Studien mit Tafamidis-Meglumin geht hervor, dass Arzneimittelinteraktionen zwischen Tafamidis-Meglumin in klinisch relevanten Konzentrationen und Substraten von UDP-Glucuronosyltransferase (UGT), P-gp-Transportern oder Transport-Polypeptiden für organische Anionen (OATP1B1 und B3) unwahrscheinlich sind.

Jedoch hemmt Tafamidis-Meglumin *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 klinisch relevanten Konzentrationen zu Arzneimittelinteraktionen mit Substraten dieses Transporters (z. B. Methotrexat, Rosuvastatin, Imatinib) führen. In ähnlicher Weise hemmt Tafamidis-Meglumin 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.

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

#### **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 über 1 Monat nach Behandlungsende 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 pharmakodynamischen/ toxikologischen 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 TTR-Amyloidpolyneuropathie mit 20 mg Tafamidis-Meglumin wieder, 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.

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Sehr häufig</b>
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 wurden keine Fälle von akuter Überdosierung beschrieben. In klinischen Studien mit gesunden Probanden betrug die höchste verabreichte Tafamidis-Dosis als Einzeldosis 480 mg und bei einmal täglicher Anwendung über 2 Wochen 60 mg. Die gemeldeten behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse waren von leichtem bis mäßigem Schweregrad und umfassten Kopfschmerzen, Somnolenz, Myalgie, Schlaflosigkeit, Hordeolum, Lichtempfindlichkeitsreaktion und Präsynkope.

### 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-Meglumin ist ein spezifischer Stabilisator von Transthyretin.

### Pharmakodynamische Wirkungen

Die TTR-Amyloidpolyneuropathie ist eine facettenreiche, progrediente, axonal degenerative Neuropathie und durch sensorische, motorische und autonome Beeinträchtigungen gekennzeichnet. Die Spaltung des Transthyretin-Tetramers in Monomere ist der geschwindigkeitslimitierende Schritt in der Pathogenese der TTR-Amyloidpolyneuropathie, auch familiäre Amyloidpolyneuropathie vom Transthyretin-Typ (TTR-FAP) genannt. 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 nicht-kooperativ an die beiden Thyroxin-Bindungsstellen der nativen tetrameren Form von Transthyretin und verhindert so die Aufspaltung in Monomere. Die Hemmung der Spaltung des Transthyretin-Tetramers bildet die Grundlage für die Anwendung von Tafamidis zur Verlangsamung des Krankheitsverlaufs.

### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die zulassungsrelevante Studie zu Tafamidis-Meglumin war eine 18-monatige, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie, die die Sicherheit und Wirksamkeit von einmal täglich 20 mg Tafamidis-Meglumin bei 128 Patienten mit TTR-Amyloidpolyneuropathie und

der V30M-Mutation untersuchte, die sich vorwiegend im Stadium 1 der Erkrankung befanden (im Allgemeinen keine Hilfe beim Gehen notwendig). 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:

<b>Vyndaqel versus Placebo: NIS-LL und TQOL nach 18 Monaten (Studie Fx-005)</b>		
	<b>Placebo</b>	<b>Vyndaqel</b>
<b>Zuvor spezifizierte ITT-Analyse</b>	<b>n = 61</b>	<b>n = 64</b>
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)	
<b>Zuvor spezifizierte Wirksamkeitsanalyse</b>	<b>n = 42</b>	<b>n = 45</b>
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.

<b>Sekundäre Endpunkte: Änderungen gegenüber Ausgangswerten bis Monat 18 KQ-Mittelwerte (Standardfehler) (Intent-to-Treat-Population) (Studie Fx-005)</b>				
	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	na
mBMI berechnet aus dem Produkt von Serumalbumin und Body-Mass-Index. na = nicht zutreffend 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.				

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 TTR-Amyloidpolyneuropathie in Stadium 1 aufgrund von anderen Mutationen als V30M einen positiven Behandlungseffekt erzielen wird.

Die Auswirkungen von Tafamidis auf das Fortschreiten einer Herzerkrankung wurden noch nicht angemessen erforscht.

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

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Tafamidis-Meglumin eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen bei der familiären Amyloidpolyneuropathie 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 oraler Anwendung der Weichkapsel wird die maximale Plasmakonzentration ( $C_{max}$ ) im Nüchternzustand im Median ( $t_{max}$ ) 2 Stunden nach der Einnahme erreicht. Gleichzeitige

Nahrungszufuhr verlangsamt 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 (99,9 %). Das scheinbare Verteilungsvolumen im Steady State beträgt 25,7 Liter.

### Biotransformation und Elimination

Es gibt keine eindeutige Evidenz 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. Nach täglicher Einnahme einer 20 mg-Dosis von Tafamidis-Meglumin über 14 Tage durch gesunde Probanden betrug die mittlere Halbwertszeit im Steady State 59 Stunden und die mittlere Gesamtklearance 0,42 l/h.

### Dosis- und Zeitlinearität

Die Ergebnisse zur einmal täglichen Einnahme von Tafamidis-Meglumin 15, 30 oder 60 mg über 14 Tage zeigten eine dosisabhängige Zunahme der  $C_{max}$  und AUC unter Dosen von 15 bis 30 mg und eine weniger als dosisproportionale Zunahme zwischen 30 und 60 mg, was auf eine Sättigung des Resorptionsprozesses oberhalb von 30 mg hinweist.

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

Die Ergebnisse nach einmal täglicher Einnahme von Tafamidis-Meglumin 20 mg über 14 Tage zeigten, dass das Steady State an Tag 14 erreicht wurde. Die  $C_{max(ss)}$  und  $C_{min(ss)}$  betrugen 2,7 bzw. 1,6 µg/ml.

### Besondere Patientengruppen

#### *Eingeschränkte Leberfunktion*

Die pharmakokinetischen Daten weisen auf eine verminderte systemische Exposition (etwa 40 %) und erhöhte Gesamtklearance (0,52 l/h vs. 0,31 l/h) von Tafamidis 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 speziell an Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion untersucht, eine Dosisanpassung wird bei diesen Patienten jedoch nicht für erforderlich gehalten.

#### *Ältere Patienten*

Auf der Grundlage von populationspharmakokinetischen Ergebnissen hatten Patienten im Alter von über 60 Jahren einen um durchschnittlich 19 % niedrigeren Schätzwert für die Clearance im Steady State als Patienten unter 60 Jahren. Allerdings wären die Unterschiede in der Clearance nicht klinisch

relevant und würden nicht zu klinisch relevanten Unterschieden der Steady-State-Konzentrationen gegenüber jüngeren Patienten führen.

### **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 erschien die Leber als ein Zielorgan der Toxizität bei den verschiedenen untersuchten Spezies. Lebereffekte wurden bei Dosen oberhalb (> 3) der Dosis beim Menschen gefunden und erwiesen sich im Allgemeinen als reversibel.

In einer Studie zur Entwicklungstoxizität an Kaninchen wurden unter einem AUC<sub>0-24</sub>-Verhältnis in Höhe des 3,2-Fachen, basierend auf der AUC im Steady State beim Menschen, eine geringe Zunahme von Skelettmissbildungen und -variationen, Totgeburten bei wenigen Weibchen und eine Reduktion des Fetalgewichts beobachtet.

In der Tafamidis-Studie zur peri- und postnatalen Entwicklung bei Ratten wurde nach Behandlung der Muttertiere in der Gestation und Laktationszeit mit Dosen von 15 und 30 mg/kg ein vermindertes Überleben und Gewicht der Welpen beobachtet. Ein vermindertes fetales Gewicht war bei Männchen mit einer verzögerten sexuellen Reifung (Separation des Präputiums) und beeinträchtigten Leistungen in einem Water-Maze-Test für Lernen und Gedächtnis verbunden. Der NOAEL für Lebensfähigkeit und Wachstum der Nachkommen der F1-Generation betrug nach Behandlung der Muttertiere in der Gestation und Laktationszeit mit Tafamidis 5 mg/kg (humanäquivalente Dosis = 0,8 mg/kg), was etwa dem 4,6-Fachen der empfohlenen Dosis entspricht.

## **6 PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### Kapselhülle

Gelatine (E 441)  
Glycerol (E 422)  
Eisen(II,III)-oxid (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**

18 Monate

## **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 25 °C lagern.

## **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Zwei Polyvinylchlorid/ Aluminium-Blisterverpackungen mit jeweils 15 Weichkapseln, die sich in einer Wallet-Packung befinden.

Packungsgrößen: 30 oder 90 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.

## **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

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

Oder

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

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

## **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**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten 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 führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) 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**

Das Schreiben zur Information der Ärzte soll die folgenden Kernbotschaften enthalten:

- Die Notwendigkeit, Patienten über wichtige Risiken im Zusammenhang mit der Vyndaqel-Therapie und geeignete Vorsichtsmaßnahmen bei der Anwendung des Arzneimittels aufzuklären, insbesondere die Vermeidung einer Schwangerschaft und die Notwendigkeit einer zuverlässigen Kontrazeption.
- Dass Patienten darauf hingewiesen werden, dass sie ihren Arzt bei Nebenwirkungen kontaktieren, und dass Ärzte/ Apotheker vermutete Nebenwirkungen von Vyndaqel berichten sollen, da aufgrund der Seltenheit einer Transthyretin-Amyloidose nur begrenzte Erfahrungen zur klinischen Sicherheit vorliegen.
- Dass Ärzte gebeten werden, darauf hinzuwirken, dass Patienten an der „Transthyretin Amyloidosis Outcome Survey“ (THAOS)-Studie teilnehmen und dass sie mit Informationen versorgt werden, wie die Patienten in dieses internationale Krankheits-Register aufgenommen werden.
- Das Vorhandensein und der Umfang des „Tafamidis Enhanced Surveillance for Pregnancy Outcomes“ (TESPO)-Programms sowie Angaben dazu, wie Schwangerschaften bei Frauen, die mit Vyndaqel behandelt werden, berichtet werden sollen.

**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:

<b>Beschreibung</b>	<b>Fällig am</b>
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**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Vyndaqel 20 mg Weichkapseln  
Tafamidis-Meglumin

**2. WIRKSTOFF(E)**

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

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält Sorbitol (E420). Packungsbeilage beachten.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

30 Weichkapseln  
90 Weichkapseln

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen  
Hier anheben.

**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 LAGERUNGSHINWEISE**

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  
EU/1/11/717/002

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

Vyndaqel

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

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

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

Hitzeversiegelte Blisterkarte mit 30 x 20 mg Vyndaqel 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**

Zum Entnehmen der Weichkapsel von dieser Seite drücken.

Nach Entnahme der Kapsel falten und wieder verschließen.

Hier ziehen.

Tag 1 bis Tag 30

## **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(TTR)-Amyloidpolyneuropathie, auch familiäre TTR-Amyloidpolyneuropathie (TTR-FAP) genannt. Die TTR-Amyloidpolyneuropathie wird durch einen Eiweißstoff (Protein) verursacht, der 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 bricht TTR auseinander und kann Fasern bilden, die Amyloid genannt werden. Amyloid kann sich im Körper um die Nerven herum und an anderen Stellen anreichern und die normale Funktion der betroffenen Strukturen behindern. Das Amyloid verursacht die Symptome der Erkrankung.

Vyndaqel kann verhindern, dass TTR auseinanderbricht und sich Amyloidablagerungen bilden. Das Arzneimittel wird angewendet bei der 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 TTR-Amyloidpolyneuropathie treten bei Kindern 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 über 1 Monat nach Behandlungsende 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**

Bitte nehmen Sie Vyndaqel erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie an einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern leiden.

### **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 (20 mg Tafamidis-Meglumin) Vyndaqel 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.

#### **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 bitte 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 aber 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 Tafamidis-Meglumin, entsprechend 12,2 mg Tafamidis.

Die sonstigen Bestandteile sind: Gelatine (E 441), Glycerol (E 422), Sorbitol (Ph.Eur.) (E 420), Mannitol (Ph.Eur.) (E 421), Sorbitan, Eisen(II,III)-oxid (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 Aufdruck „VYN 20“ in rot. Sie werden als Blisterkarte mit 15 Weichkapseln geliefert. In jeder Wallet-Packung befinden sich 2 Blisterkarten. Eine Packung mit 30 oder 90 Weichkapseln ist erhältlich. 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

Penn Pharmaceuticals Services Limited  
Units 23–24 Tafarnaubach Industrial Estate  
Tafarnaubach  
Tredegar  
Gwent  
NP22 3AA  
Vereinigtes Königreich

Oder

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

**Danmark**

Pfizer ApS  
Tlf: +45 44 20 11 00

**Deutschland**

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

**Eesti**

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

**Ελλάδα**

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

**España**

Pfizer, S.L.  
Télf: +34 91 490 99 00

**France**

Pfizer  
Tél +33 (0)1 58 07 34 40

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Icepharma hf.  
Tel: +354 540 8000

**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**

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

**Nederland**

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

**Norge**

Pfizer Norge AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská Republika**

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

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

**Latvija**

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

**United Kingdom**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0)1304 616161

**Diese Gebrauchsinformation 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.