

**ILISA**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Vyndaqel 20 mg pehmekapslid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks pehmekapsel sisaldab 20 mg mikroniseeritud tafamidismeglumiini, mis vastab 12,2 mg tafamidisele.

### Teadaolevat toimet omav abiaine

Abiained: Üks pehmekapsel sisaldab mitte rohkem kui 44 mg sorbitooli (E 420).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Pehmekapsel.

Kollased, läbipaistmatud, piklikud (ligikaudu 21 mm) kapslid punase kirjaga „VYN 20”.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Vyndaqel on näidustatud transtüretiiniga seotud amüloidoosi raviks 1. staadiumi sümptomaatilise polüneuropaatiaga täiskasvanud patsientidel, et lükata edasi perifeerse neuroloogilise kahjustuse tekkimist.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama transtüretiiniga seotud amüloidse perifeerse polüneuropaatia ravis kogenud arsti järelevalvel.

#### Annustamine

Tafamidismeglumiini soovitatav annus on 20 mg suukaudselt üks kord ööpäevas.

Tafamidis ja tafamidismeglumiin ei ole omavahel milligrammipõhiselt üksühele asendatavad.

Kui pärast annuse manustamist tekib oksendamine ja leitakse terve Vyndaqeli kapsel, tuleb võimaluse korral võtta lisaannus Vyndaqeli. Kui kapslit ei leita, ei ole lisaannust vaja võtta ja ravimi manustamist võib jätkata tavapäraselt järgmisel päeval.

#### Patsientide erirühmad

##### *Eakad*

Eakatel patsientidel ( $\geq 65$  aastat) ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2).

## Maksa- ja neerukahjustus

Neerukahjustuse või kerge ja mõõduka maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada. Raske neerukahjustusega (kreatiniini kliirens  $\leq 30$  ml/min) patsientide kohta on andmeid piiratud hulgal. Tafamidismeglumiini ei ole uuritud raske maksakahjustusega patsientidel, mistõttu tuleb olla ettevaatlik (vt lõik 5.2).

## Lapsed

Tafamidise asjakohane kasutus lastel puudub.

## Manustamisviis

Suukaudne.

Pehmekapsleid ei tohi purustada ega lõigata, vaid need tuleb tervena alla neelata. Vyndaqeli võib võtta koos toiduga või ilma.

## 4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

## 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Fertiilses eas naistel tuleb tafamidismeglumiini võtmise ajal kasutada sobivat rasestumisvastast vahendit ja jätkata sobiva rasestumisvastase vahendi kasutamist 1 kuu jooksul pärast ravi lõpetamist tafamidismeglumiiniga (vt lõik 4.6).

Tafamidismeglumiin tuleb lisada transtüretiiniga seotud amüloidse polüneuropaatiaga patsientide standardravile. Standardravi osana peavad arstid jälgima patsiente ja jätkama muu ravi vajaduse hindamist, sealhulgas maksasiirdamise vajadust. Kuna andmed tafamidismeglumiini kasutamise kohta pärast maksasiirdamist puuduvad, tuleb tafamidismeglumiini manustamine maksasiirdamisele minevatel patsientidel lõpetada.

Ravim sisaldab mitte rohkem kui 44 mg sorbitooli ühes kapslis. Sorbitool on fruktoosi allikas.

Tuleb arvestada sorbitooli (või fruktoosi) sisaldavate ravimite ja toiduga saadava sorbitooli (või fruktoosi) samaaegsel kasutamisel tekkiva liittoimega.

Suukaudsetes ravimites sisalduv sorbitool võib mõjutada teiste samaaegselt suukaudselt manustatavate ravimite biosaadavust.

## 4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

20 mg tafamidismeglumiini ei indutseerinud ega inhibeerinud tsütokroom P450 ensüümi CYP3A4 tervete vabatahtlikega tehtud kliinilises uuringus.

*In vitro* inhibeerib tafamidis väljavoolu transporterit BCRP (rinnavähi resistentne valk) tasemel  $IC_{50} = 1,16$  mikroM ja võib pärast tafamidismeglumiini 20 mg annuse manustamist kliiniliselt olulistes kontsentratsioonides põhjustada koostoimeid selle transporterisubstraatidega (nt metotreksaat, rosuvastatiin, imatiniib). Tafamidis inhibeerib samuti vastuvõtu transportereid OAT1 ja OAT3 (orgaaniliste anioonide transporterid) tasemel vastavalt  $IC_{50} = 2,9$  mikroM ja  $IC_{50} = 2,36$  mikroM ning võib kliiniliselt olulistes kontsentratsioonides põhjustada koostoimeid nende transporterite substraatidega (nt mittesteroidsed põletikuvastased ravimid, bumetaaniid, furosemiid, lamivudiin, metotreksaat, oseltamiviir, tenofoviir, gantsükloviir, adefoviir, tsidofoviir, zidovudiin, zaltsitabiin). *In vitro* andmete järgi olid maksimaalsed eeldatavad muutused OAT1 ja OAT3 substraatide AUC

väärtustes tafamidismeglumiini 20 mg annuse puhul väiksemad kui 1,25. Seega ei ole oodata, et tafamidis inhibeeriks OAT1 või OAT3 transportereid määral, mis põhjustaks kliiniliselt olulisi koostoimeid.

Ei ole tehtud ravimite koostoime uuringuid, milles oleks hinnatud teiste ravimite mõju tafamidismeglumiinile.

#### Kõrvalekalded laboratoorseset analüüsides

Tafamidis võib vähendada türoksiini kogusisaldust seerumis, muutmata seejuures vaba türoksiini (fT4) või kilpnääret stimuleeriva hormooni (*thyroid stimulating hormone*, TSH) sisaldust. Türoksiini kogusisalduse väärtuste muutus võib tõenäoliselt olla tingitud kas türoksiini seonduvuse vähenemisest transtüretiiniga (TTR) või türoksiini TTR-ist eemaldamisest tafamidise suure seonduvusafiinsuse tõttu TTR-i türoksiinireseptoritega. Ühtegi vastavat kilpnäärme funktsioonihäirega seotud kliinilist leidu ei ole täheldatud.

### **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

#### Fertiilses eas naised

Fertiilses eas naised peavad kasutama sobivat rasestumisvastast vahendit tafamidismeglumiini võtmise ajal ja tingituna pikast poolväärtusajast ka ühe kuu jooksul pärast ravi lõpetamist.

#### Rasedus

Tafamidismeglumiini kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Loomkatsed on näidanud arengutoksilisust (vt lõik 5.3). Tafamidismeglumiini ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal ja fertiilses eas naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid.

#### Imetamine

Olemasolevad andmed loomadel on näidanud, et tafamidis eritub piima. Riski vastsündinutele/imikutele ei saa välistada. Tafamidismeglumiini ei tohi kasutada rinnaga toitmise ajal.

#### Fertiilsus

Mittekliinilistes uuringutes ei ole ilmnunud fertiilsuse vähenemist (vt lõik 5.3).

### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Farmakodünaamika ja farmakokineetika profiili alusel eeldatakse, et tafamidismeglumiin ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet.

### **4.8 Kõrvaltoimed**

#### Ohutusprofiili kokkuvõte

Kliiniliste andmete ülevaade peegeldab 127 TTR-iga seotud amüloidse polüneuropaatiaga patsiendi ekspositsiooni 20 mg tafamidismeglumiinile keskmiselt 538 päeva jooksul (ulatudes 15-st 994 päevani). Kõrvaltoimed olid raskusastmelt üldiselt kerged või möödukad.

#### Kõrvaltoimete tabel

Allpool toodud kõrvaltoimed on esitatud MedDRA organsüsteemi klassi ja esinemissageduse kategooriate (väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ) ja aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ) alusel kasutades standardset konventsiooni. Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras. Kliinilise uuringu programmi käigus teatatud kõrvaltoimed peegeldavad

esinemissagedusi, mis esinesid III faasi topeltpimedas, platseebokontrolliga uuringus (Fx-005) ja on välja toodud allolevas tabelis.

<b>Organsüsteemi klass</b>	<b>Väga sage</b>
Infektsioonid ja infestatsioonid	Kuseteede infektsioon
	Vaginaalne infektsioon
Seedetrakti häired	Kõhulahtisus
	Valu ülakõhus

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

## 4.9 Üleannustamine

### Sümptomid

Üleannustamisega seotud kliiniline kogemus on minimaalne. Kliiniliste uuringute ajal manustasid kaks transtüretiiniga seotud amüloidse kardiomyopaatiaga (*transthyretin amyloid cardiomyopathy*, ATTR-CM) patsienti kogemata tafamidismeglumiini ühekordse 160 mg annuse, ilma et oleks tekkinud mingeid sellega seotud kõrvaltoimeid. Tervete vabatahtlike kliinilistes uuringutes oli tafamidismeglumiini suurim annus üksikannusena manustamisel 480 mg. Selle annuse puhul teatati ühest raviga seotud kõrvaltoimest – kerge kuluga odraivast.

### Ravi

Üleannustamise korral tuleb vajadusel rakendada nõuetekohast toetavat ravi.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: teised närvisüsteemi toimivad ained, ATC-kood: N07XX08

### Toimemehhanism

Tafamidis on TTR-i selektiivne stabilisaator. Tafamidis seondub TTR-iga türoksiini seondumiskohtades, stabiliseerides tetrameeri ja aeglustades monomeerideks dissotsieerumist, mis on amüloidogeense protsessi kiirust piirav etapp.

### Farmakodünaamilised toimed

Transtüretiiniga seotud amüloidoos on funktsionaalset võimekust olulisel määral vähendav haigusseisund, mille kutsuvad esile erinevate lahustumatute fibrillaarsete valkude ehk amüloidi akumulatsioon kudedes kogustes, millest piisab normaalse funktsioneerimise kahjustamiseks. TTR-iga seotud amüloidoosi patogeneesi kiirust piirab transtüretiini tetrameeride dissotsieerumine monomeerideks. Volditud monomeerid läbivad osalise denaturatsiooni, et moodustada teisti volditud monomeerseid amüloidogeenseid vaheühendeid. Nende vaheühendite valesi liitumisel tekivad seejärel lahustuvad oligomeerid, profilamendid, filamendid ja amüloidsed fibrillid. Tafamidis seondub negatiivse koopeerumisega kahe türoksiini seondumiskohaga transtüretiini tetrameersel algsel vormil, vältides selle dissotsieerumist monomeerideks. Transtüretiini tetrameeri dissotsieerumise inhibeerimine on põhjus, miks tafamidist kasutatakse transtüretiiniga seotud amüloidse 1. staadiumi polüneuropaatiaga patsientidel haiguse progresseerumise aeglustamiseks.

Farmakodünaamika markerina kasutati TTR-i stabiliseerimise analüüsi ja selle abil hinnati TTR-i tetrameeri stabiilsust.

Tafamidis stabiliseeris üks kord ööpäevas manustamise järel nii metsikut tüüpi TTR-i tetrameeri kui ka kliiniliselt analüüsitud 14 TTR-i variandi tetrameere. *Ex vivo* analüüsid stabiliseeris tafamidis ka 25 TTR-i variandi tetrameere, näidates sellega TTR-i stabiliseerivat toimet 40 amüloidogeense TTR-i genotüübi puhul.

#### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Tafamidismeglumiini alusuuring transtüretiiniga seotud amüloidse 1. staadiumi polüneuropaatiaga patsientidel oli 18 kuud kestev mitmekeskeseline, randomiseeritud, topeltpime, platseebokontrolliga uuring. Uuringus hinnati 20 mg tafamidismeglumiini üks kord ööpäevas manustamise ohutust ja efektiivsust 128-l TTR-i amüloidse polüneuropaatiaga ja V30M-i mutatsiooniga patsiendil, kellel oli peamiselt haiguse 1. staadium; 126 patsienti 128-st ei vajanud rutiinset abi liikumisel. Esmased tulemusnäitajad olid alajäseme neuropaatilise kahjustuse skoor (ingl *Neuropathy Impairment Score of the Lower Limb*, NIS-LL – arsti hinnang alajäsemete neuroloogilisel läbivaatamisel) ja Norfolki elukvaliteet – diabeetiline neuropaatia [ingl *Norfolk Quality of Life - Diabetic Neuropathy*, Norfolk QOL-DN – patsiendikeskne tulem, elukvaliteedi üldskoor (TQOL)]. Teised tulemusnäitajad olid saadud suurte närvikiudude talitluse (närvijuhtivus, vibratsioonilävi ja südame löögisageduse muutus vastuseks sügavale hingamisele – HRDB) ja väikeste närvikiudude talitluse (kuumavalu ja jahtumislävi ning HRDB) ning modifitseeritud kehamassindeksit kasutavate (mKMI – KMI, mis on korrutatud seerumi albumiiniga kujul g/l) toitumismõdikute näitajate kombineerimisel. 91 patsiendist, kes olid läbinud 18-kuuse raviperioodi, värvati 86 avatud jätku-uuringusse, kus kõik said veel 12 kuu jooksul üks kord ööpäevas 20 mg tafamidismeglumiini.

18 ravikuu järel oli tafamidismeglumiiniga ravitud patsientide seas rohkem NIS-LL-i järgi ravile reageerijad (NIS-LL-i vähem kui 2-punktiline muutus). Eelnevalt täpsustatud analüüside tulemused on toodud järgmises tabelis.

<b>Vyndaqel vs. platseebo: NIS-LL ja TQOL18. kuul (uuring Fx-005)</b>		
	<b>Platseebo</b>	<b>Vyndaqel</b>
<b>Eelnevalt täpsustatud ITT analüüs</b>	<b>N = 61</b>	<b>N = 65</b>
NIS-LL-i järgi ravile vastajad (patsientide %)	29,5%	45,3%
Erinevus (Vyndaqel miinus platseebo)	15,8%	
Erinevuse 95% CI (p-väärtus)	-0,9%; 32,5% (0,068)	
TQOL algtaseme vähimruutude keskmise muutus (SE)	7,2 (2,36)	2,0 (2,31)
Vähimruutude keskmise erinevus (SE)	-5,2 (3,31)	
Erinevuse 95% CI (p-väärtus)	-11,8; 1,3 (0,116)	
<b>Eelnevalt täpsustatud efektiivsuse hindamise analüüs</b>	<b>N = 42</b>	<b>N = 45</b>
NIS-LL-i järgi ravile reageerijad (patsientide %)	38,1%	60,0%
Erinevus (Vyndaqel miinus platseebo)	21,9%	
Erinevuse 95% CI (p-väärtus)	1,4%; 42,4% (0,0411)	
TQOL algtaseme vähimruutude keskmise muutus (SE)	8,9 (3,08)	0,1 (2,98)
Vähimruutude keskmise erinevus (SE)	-8,8 (4,32)	
Erinevuse 95% CI (p-väärtus)	-17,4; -0,2 (0,045)	

Eelnevalt täpsustatud ITT NIS-LL-i järgi ravile reageerijate analüüsis liigitati enne 18 kuu möödumist maksasiirdamise tõttu katkestanud patsiendid mittereageerijateks. Eelnevalt täpsustatud tõhususe hindamise analüüsis kasutati nende patsientide andmeid, kes läbisid 18-kuuse ravi protokollid kohaselt.

Teised tulemusnäitajad näitasid, et platseeboga võrreldes tõi ravi tafamidismeglumiiniga kaasa neuroloogilise talitluse väiksema kahjustumise ja parandas toitumusseisundit (mKMI), mida on kirjeldatud allolevas tabelis.

<b>Teised tulemusnäitajad – vähimruutude keskmise muutused algtasemest 18. kuuni (standardhälbed) (ravikavatsuslik populatsioon) (uuring Fx-005)</b>				
	Platseebo N = 61	Vyndaqel N = 64	p-väärtus	Vyndaqeli % muutus võrreldes platseeboga
NIS-LL-i muutus algtasemest, vähimruutude keskmine (SE)	5,8 (0,96)	2,8 (0,95)	0,027	-52%
Suurte närvikiudude muutus algtasemest, vähimruutude keskmine (SE)	3,2 (0,63)	1,5 (0,62)	0,066	-53%
Väikeste närvikiudude muutus algtasemest, vähimruutude keskmine (SE)	1,6 (0,32)	0,3 (0,31)	0,005	-81%
mKMI muutus algtasemest, vähimruutude keskmine (SE)	-33,8 (11,8)	39,3 (11,5)	< 0,0001	pole asjakohane

mKMI saadi seerumi albumiini ja kehamassiindeksi kombineerimisel

Lähtudes kordusmõõtmistega dispersioonanalüüsist, milles funktsioontunnuseks oli muutus ravieelse tasemega võrreldes, struktureerimata kovariatsioonimaatriks, ravi, kuu ja igakuine ravi olid püsिमõjud ja uuringus osaleja oli juhuslik mõju mudelis.

NIS-LL-i muutuse määr 12-kuulise ravi ajal avatud jätku-uuringus sarnanes sellega, mida täheldati nendel patsientidel, keda radomiseeriti ja raviti eelnenud topelt-pimedas 18 kuu jooksul.

Vaatamata piiratud andmetele (üks avatud uuring 21 patsiendiga) võib eeldada, et tafamidismeglumiin, arvestades selle toimemehhanismi ja TTR-i stabiliseerimise tulemusi, on tõhus 1. staadiumi TTR-iga seotud amüloidse polüneuropaatiaga patsientidele, kelle haigus on tingitud teistest mutatsioonidest kui V30M.

Tafamidise toimet on hinnatud topelt-pimedas, platseebokontrolliga, randomiseeritud 3 rühmaga uuringus 441-l metsikut tüüpi või päriliku transtüretiiniga seotud amüloidse kardiomiopaatia (*transthyretin amyloid cardiomyopathy*, ATTR-CM) patsiendil. Esmased tafamidismeglumiini (20 mg ja 80 mg) koondrühma analüüsid näitasid üldsuremuse ja kardiovaskulaarsete haigusseisunditega seotud hospitaliseerimiste puhul olulist suremuse ja esinemissageduse vähenemist ( $p = 0,0006$ ) võrreldes platseeboga.

Tafamidise lahuse raviannust ületav ühekordne 400 mg suukaudne annus tervetel vabatahtlikel ei näidanud QTc-intervalli pikenedamist.

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama tafamidisega läbi viidud uuringute tulemusi transtüretiiniga seotud amüloidoosiga laste kõikide alarühmade kohta (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

Ravimipreparaat on saanud müügiloa erandlikel asjaoludel. See tähendab, et harvaesineva haiguse tõttu ei ole olnud võimalik saada ravimipreparaadi kohta täielikku teavet.

Euroopa Ravimiamet vaatab igal aastal läbi ravimipreparaadi kohta saadud kogu uue teabe ning vajadusel ravimi omaduste kokkuvõtet ajakohastatakse.

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

### Imendumine

Pärast pehmekapsli suukaudset manustamist üks kord ööpäevas tühja kõhuga on maksimaalse plasmakontsentratsiooni ( $C_{max}$ ) saabumiseks kuluva aja mediaanväärtus ( $t_{max}$ ) 4 tundi. Manustamine koos suure rasvasisalduse ja kalorsusega einega muutis imendumise kiirust, kuid mitte selle ulatust. Sellised tulemused kinnitavad, et tafamidist võib manustada koos toiduga või ilma.

### Jaotumine

Tafamidis on plasmas suurel määral seotud valkudega (> 99%). Püsikontsentratsiooni näiv jaotusruumala on 16 liitrit.

Tafamidise plasmavalkudega seondumise ulatust on hinnatud loomade ja inimeste plasmas. Tafamidise afiinsus TTR-i suhtes on suurem kui albumiini suhtes. Seetõttu seondub tafamidis tõenäoliselt eelistatult TTR-iga olenemata albumiini oluliselt suuremast kontsentratsioonist (600 mikrom) võrreldes TTR-i kontsentratsiooniga (3,6 mikrom).

### Biotransformatsioon ja eritumine

Puuduvad selged tõendid, et inimesel eritub tafamidis sapiga. Prekliiniliste andmete põhjal on arvatud, et tafamidis metaboliseeritakse glükuroonimise teel ja eritatakse sapiga. Inimesel on selline biotransformatsiooni tee tõenäoline, sest ligikaudu 59% kogu manustatud annusest leitakse roojast ja ligikaudu 22% uriinist. Populatsiooni farmakokineetika tulemuste alusel on tafamidismeglumiini näiv suukaudne kliirens 0,228 l/h ja keskmine poolväärtusaeg on populatsioonis ligikaudu 49 tundi.

### Annuse ja aja linearsus

Tafamidismeglumiini ekspositsioon suurenes üks kord ööpäevas manustamisel üksikannuse kasutamisel kuni annuseni 480 mg ja mitme annuse kasutamisel kuni annuseni 80 mg ööpäevas. Üldiselt oli suurenemine proportsionaalne või peaaegu proportsionaalne annuse suurendamisega ja tafamidise kliirens aja jooksul ei muutunud.

Pärast 20 mg tafamidismeglumiini ühekordset ja korduvat manustamist olid farmakokineetilised näitajad samasugused, mis viitab, et tafamidismeglumiini metabolismis puudub induktsioon ja inhibitsioon.

14 päeva jooksul üks kord ööpäevas 15...60 mg tafamidismeglumiini suukaudse lahuse manustamisel saadud tulemused näitasid, et püsikontsentratsioon saabus 14. päeval.

### Patsientide erirühmad

#### *Maksafunktsiooni kahjustus*

Farmakokineetilised andmed näitasid, et tingituna sidumata tafamidise suuremast osakaalust on mõõduka maksakahjustusega patsientidel (Child-Pugh' skoor 7...9, kaasa arvatud) võrreldes tervete inimestega vähenenud tafamidismeglumiini süsteemne ekspositsioon (ligikaudu 40%) ja suurenenud totaalne kliirens (0,52 l/h vs. 0,31 l/h). Et mõõduka maksakahjustusega patsientidel on väiksem TTR-i sisaldus kui tervetel isikutel, ei ole annuse kohandamine vajalik, sest tafamidise ja selle sihtvalgu TTR-i stöhhiomeetria on TTR-i tetrameeri stabiliseerimiseks piisav. Tafamidise ekspositsioon raske maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole teada.

#### *Neerufunktsiooni kahjustus*

Tafamidist ei ole spetsiifiliselt hinnatud spetsiaalses neerukahjustusega patsientide uuringus. Kreatiini kliirensi mõju tafamidise farmakokineetikale uuriti populatsiooni farmakokineetika analüüsis patsientidel, kelle kreatiini kliirens oli üle 18 ml/min. Farmakokineetilised hinnangud ei näidanud mingit tafamidise näiva suukaudse kliirensi erinevust patsientidel, kelle kreatiini kliirens oli alla 80 ml/min võrreldes patsientidega, kelle kreatiini kliirens oli üle 80 ml/min või sellega võrdne. Neerukahjustusega patsientidel ei peeta annuse kohandamist vajalikuks.

#### *Eakad*

Populatsiooni farmakokineetiliste andmete põhjal on  $\geq 65$ -aastastel inimestel püsikontsentratsiooni juures keskmiselt 15% madalam näiv suukaudne kliirens kui alla 65-aastastel inimestel. Samas toob kliirensi erinevus kaasa  $C_{max}$ -i ja AUC < 20%-lise suurenemise võrreldes nooremate inimestega, kuid see ei ole kliiniliselt oluline.



## Farmakokineetilised/farmakodünaamilised toimed

*In vitro* andmed näitasid, et tafamidis ei inhibeeril oluliselt tsütokroom P450 ensüüme CYP1A2, CYP3A4, CYP3A5, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ja CYP2D6. Tafamidis ei põhjusta eeldatavasti kliiniliselt olulisi ravimite koostoimeid CYP1A2, CYP2B6 või CYP3A4 indutseerimise tõttu.

*In vitro* uuringute kohaselt võib eeldada, et tafamidis ei tekita kliiniliselt olulistes kontsentratsioonides tõenäoliselt süsteemseid koostoimeid uridiindifosfaadi (*uridine diphosphate*, UDP) glükuronosüüli transferaasi (UGT) substraatidega. Tafamidis võib inhibeerida UGT1A1 toimet soolestikus.

Kliiniliselt olulistes kontsentratsioonides näitas tafamidis väikest potentsiaali inhibeerida süsteemselt ja seedetraktis mitme ravimi resistentsusvalku MDR1 (*multidrug resistance protein*) (mida teatakse ka kui P-glükoproteiini [P-gp]), orgaaniliste kationide transporterit (*organic cation transporter 2*, OCT2), mitme ravimi ja toksiinide ekstrusiooni transportereid (*multidrug and toxin extrusion transporter 1*, MATE1) ja MATE2K ning orgaanilisi anioone transportivaid polüpeptide 1B1 (*organic anion transporting polypeptide 1B1*, OATP1B1) ja OATP1B3.

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Farmakoloogilise ohutuse, fertiilsuse, varajase embrüonaalse arengu, genotoksilisuse ja kartsinogeensuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Korduvtoksilisuse ja kartsinogeensuse uuringutes erinevatel liikidel muutus maks toksilisuse sihtelundiks. Toimeid maksale täheldati annuste korral, mis olid ligikaudu  $\geq 2,5$  korda suuremad kui inimesel tafamidismeglumiini 20 mg kliinilise annusega püsikontsentratsiooni juures saavutatav AUC.

Küülikute arengutoksilisuse uuringus täheldati luustiku väärendite ja muutuste kergest sagenemist, vähestel emasloomadel aborte, embrüofetaalse elulemuse vähenemist ning loodete kaalu vähenemist ekspositsioonide puhul, mis olid ligikaudu  $\geq 7,2$  korda suuremad kui tafamidismeglumiini 20 mg kliinilise annusega püsikontsentratsiooni juures saavutatav inimese AUC.

Tafamidisega tehtud rottide pre- ja postnataalse arengu uuringus täheldati pärast emasloomadele annuste 15 ja 30 mg/kg ööpäevas manustamist tiinuse ning laktatsiooni ajal järglaste elulemuse ja kaalu vähenemist. Annuse 15 mg/kg ööpäevas manustamisel oli isaste poegade väiksem kaal seotud hilinenud seksuaalse küpsemisega (eesnaha eraldumine). Annuse 15 mg/kg ööpäevas manustamisel täheldati halvemast sooritust õppimist ja mälu hindavas vee-labürindi testis. F1 põlvkonna järglastel, kelle emadele manustati tiinuse ja imetamise ajal tafamidist, oli elujõulisust ning kasvu tagav täheldatav kahjuliku toimeta annus (*no observable adverse effect level*, NOAEL) 5 mg/kg ööpäevas (ekvivalentannus inimestel = 0,8 mg/kg ööpäevas), mis on tafamidismeglumiini 20 mg kliinilisest annusest ligikaudu 4,6 korda suurem.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

#### Kapsli kest

Želatiin (E 441)

Glütseriin (E 422)

Kollane raudoksiid (E 172)

Sorbitaan

Sorbitool (E 420)

Mannitool (E 421)

Titaandioksiid (E 171)

Puhastatud vesi

### Kapsli sisu

Makrogool 400 (E 1521)  
Sorbitaanmonooleaat (E 494)  
Polüsorbaat 80 (E 433)

### Trükitint (Opacode lilla)

Etüülalkohol  
Isopropüülalkohol  
Puhastatud vesi  
Makrogool 400 (E 1521)  
Polüvinüülsetaataftalaat  
Propüleenglükool (E 1520)  
Karmiin (E 120)  
Briljantsinine FCF (E 133)  
Ammooniumhüdrosiid (E 527) 28%

## **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

## **6.3 Kõlblikusaeg**

2 aastat

## **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

## **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

PVC/PA/alu/PVC-alu/PET/Paber perforreeritud üksikannuselised blistrid.

Pakendi suurused: pakend 30 x 1 pehmekapslit ja multipakend sisaldab 90 (3 pakki x 30 x 1) pehmekapslit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

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

## **8. MÜÜGILOA NUMBRID**

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

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 16. november 2011

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 22. juuli 2016

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

<http://www.ema.europa.eu>.

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Vyndaqel 61 mg pehmekapslid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks pehmekapsel sisaldab 61 mg mikroniseeritud tafamidist.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks pehmekapsel sisaldab mitte rohkem kui 44 mg sorbitooli (E 420).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Pehmekapsel.

Punakaspruunid, läbipaistmatud, piklikud (ligikaudu 21 mm) kapslid valge kirjaga „VYN 61”.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Vyndaqel on näidustatud metsikut tüüpi või päriliku transtüretiiniga seotud amüloidoosi raviks kardiomüopaatiaga täiskasvanud patsientidel.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama amüloidoosi või kardiomüopaatia ravis kogunud arsti järelevalvel.

Juhul kui spetsiifilise anamneesiga või südamepuudulikkuse/kardiomüopaatia nähtudega patsiendil jääb haiguse kahtlus, peab amüloidoosi või kardiomüopaatia ravis kogunud arst enne tafamidisega ravi alustamist kinnitama transtüretiiniga seotud amüloidse kardiomüopaatia (*transthyretin amyloid cardiomyopathy*, ATTR-CM) etioloogilise diagnoosi ja välistama AL-amüloidoosi, kasutades selliseid asjakohaseid hindamismeetodeid nagu luustisintigraafia, vere-/uriinianalüüs ja/või biopsiamaterjali histoloogiline analüüs ja transtüretiini genotüübi määramine (metsik tüüp või pärilik).

#### Annustamine

Soovitav annus on üks Vyndaqel 61 mg (tafamidis) kapsel suukaudselt üks kord ööpäevas (vt lõik 5.1).

Vyndaqel 61 mg (tafamidis) vastab 80 mg tafamidismeglumiinile. Tafamidis ja tafamidismeglumiin ei ole omavahel milligrammiühendustel üksteisele asendatavad (vt lõik 5.2).

Ravi Vyndaqeliga tuleb haiguse kulgu arvestades alustada võimalikult vara, mil haiguse progresseerumist pidurdava toime kliiniline kasu võib olla ilmsem. Samas, kui amüloidiga seotud südamekahjustus on kaugemale arenenud (nt HYHA III klass), peab amüloidoosi või kardiomüopaatia

ravis kogenud arst otsustama, kas alustada/jätkata ravi või mitte (vt lõik 5.1). NYHA IV klassi südamekahjustusega patsientide kohta on andmed piiratud.

Kui pärast annuse manustamist tekib oksendamine ja leitakse terve Vyndaqeli kapsel, tuleb võimaluse korral võtta lisaannus Vyndaqeli. Kui kapslit ei leita, ei ole lisaannust vaja võtta ja ravimi manustamist võib jätkata tavapäraselt järgmisel päeval.

### Patsientide erirühmad

#### *Eakad*

Eakatel patsientidel ( $\geq 65$  aastat) ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2).

#### *Maksa- ja neerukahjustus*

Neerukahjustuse või kerge ja mõõduka maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada. Raske neerukahjustusega (kreatiniini kliirens  $\leq 30$  ml/min) patsientide kohta on andmeid piiratud hulgal. Tafamidist ei ole uuritud raske maksakahjustusega patsientidel, mistõttu tuleb olla ettevaatlik (vt lõik 5.2).

#### *Lapsed*

Tafamidise asjakohane kasutus lastel puudub.

### Manustamisviis

Suukaudne.

Pehmekapsleid ei tohi purustada ega lõigata, vaid need tuleb tervena alla neelata. Vyndaqeli võib võtta koos toiduga või ilma.

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

Fertiilses eas naistel tuleb tafamidise võtmise ajal kasutada sobivat rasestumisvastast vahendit ja jätkata sobiva rasestumisvastase vahendi kasutamist 1 kuu jooksul pärast ravi lõpetamist tafamidisega (vt lõik 4.6).

Tafamidis tuleb lisada transtüretiiniga seotud amüloidoosiga patsientide standardravile. Standardravi osana peavad arstid jälgima patsiente ja jätkama muu ravi vajaduse hindamist, sealhulgas elundisiirdamise vajadust. Kuna andmed tafamidise kasutamise kohta pärast elundisiirdamist puuduvad, tuleb tafamidise manustamine elundisiirdamise korral lõpetada.

Esineda võib maksafunktsiooni analüüsides näituste tõus ja türoksiini sisalduse vähenemine (vt lõigud 4.5 ja 4.8).

Ravim sisaldab mitte rohkem kui 44 mg sorbitooli ühes kapslis. Sorbitool on fruktoosi allikas.

Tuleb arvestada sorbitooli (või fruktoosi) sisaldavate ravimite ja toiduga saadava sorbitooli (või fruktoosi) samaaegsel kasutamisel tekkiva liittoimega.

Suukaudsetes ravimites sisalduv sorbitool võib mõjutada teiste samaaegselt suukaudselt manustatavate ravimite biosaadavust.

#### 4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

20 mg tafamidismeglumiini ei indutseerinud ega inhibeerinud tsütokroom P450 ensüümi CYP3A4 tervete vabatahtlikega tehtud kliinilises uuringus.

*In vitro* inhibeerib tafamidis annuses 61 mg ööpäevas (IC<sub>50</sub> = 1,16 mikrom) väljavoolu transporterit BCRP (rinnavähi resistentsusvalk, *breast cancer resistance protein*) ja võib kliiniliselt olulistes kontsentratsioonides põhjustada koostoimeid selle transporterite substraatidega (nt metotreksaat, rosuvastatiin, imatiniib). Tafamidis inhibeerib samuti vastuvõtu transporterit OAT1 ja OAT3 (orgaaniliste anioonide transporterid; IC<sub>50</sub> vastavalt 2,9 mikrom ja 2,36 mikrom) ning võib kliiniliselt olulistes kontsentratsioonides põhjustada koostoimeid nende transporterite substraatidega (nt mittesteroidsed põletikuvastased ravimid, bumetaaniid, furosemiid, lamivudiin, metotreksaat, oseltamiviir, tenofoviir, gantsükloviir, adefoviir, tsidofoviir, zidovudiin, zaltsitabiin). *In vitro* andmetele tuginedes leiti, et 61 mg tafamidise annuse kasutamisel on OAT1 ja OAT3 substraatide maksimaalsed ennustatavad AUC muutused väiksemad kui 1,25; seetõttu ei eeldata, et tafamidis põhjustab OAT1 või OAT3 transporterite inhibeerimise teel kliiniliselt olulisi koostoimeid.

Ei ole tehtud ravimite koostoime uuringuid, milles oleks hinnatud teiste ravimite mõju tafamidisele.

##### Kõrvalekalded laboratoorsetes analüüsid

Tafamidis võib vähendada türoksiini kogusisaldust seerumis, muutmata seejuures vaba türoksiini (fT<sub>4</sub>) või kilpnääret stimuleeriva hormooni (*thyroid stimulating hormone*, TSH) sisaldust. Türoksiini kogusisalduse väärtuste muutus võib tõenäoliselt olla tingitud kas türoksiini seonduvuse vähenemisest TTR-iga või türoksiini TTR-ist eemaldamisest tafamidise suure seonduvusafiinsuse tõttu TTR-i türoksiinireseptoritega. Ühtegi vastavat kilpnäärme funktsioonihäirega seotud kliinilist leidu ei ole täheldatud.

#### 4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

##### Fertiilses eas naised

Fertiilses eas naised peavad kasutama sobivat rasestumisvastast vahendit tafamidise võtmise ajal ja tingituna pikast poolväärtusajast ka ühe kuu jooksul pärast ravi lõpetamist.

##### Rasedus

Tafamidise kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Loomkatsed on näidanud arengutoksilisust (vt lõik 5.3). Tafamidist ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal ja fertiilses eas naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid.

##### Imetamine

Olemasolevad andmed loomadel on näidanud, et tafamidis eritub piima. Riski vastsündinutele/imikutele ei saa välistada. Tafamidist ei tohi kasutada rinnaga toitmise ajal.

##### Fertiilsus

Mittekliinilistes uuringutes ei ole ilmnenud fertiilsuse vähenemist (vt lõik 5.3).

#### 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Farmakodünaamika ja farmakokineetika profiili alusel eeldatakse, et tafamidis ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

## 4.8 Kõrvaltoimed

### Ohutusprofiili kokkuvõte

Ohutusandmed peegeldavad 176 ATTR-CM-ga patsiendi ekspositsiooni tafamidismeglumiini annusele 80 mg (manustamisskeem: 4 x 20 mg ööpäevas) 30-kuuses platseebokontrolliga uuringus, kus osalesid ATTR-CM-ga patsiendid (vt lõik 5.1).

80 mg tafamidismeglumiini rühmas ja platseeborühmas tekkinud kõrvaltoimete esinemissagedused olid üldiselt sarnased ja omavahel võrreldavad.

Võrreldes platseeboga teatati sagedamini järgmistest 80 mg-se tafamidismeglumiiniga ravitud patsientidel esinenud kõrvaltoimetest: puhitus [8 patsienti (4,5%) vs. 3 patsienti (1,7%)] ja maksafunktsiooni analüüsides näitade tõus [6 patsienti (3,4%) vs. 2 patsienti (1,1%)]. Põhjuslikku seost ei ole kindlaks tehtud.

61 mg tafamidise kohta ohutusandmed puuduvad, sest seda formulatsiooni ei ole hinnatud topeltblindas, platseebokontrolliga ja randomiseeritud III faasi uuringus.

### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigest võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

## 4.9 Üleannustamine

### Sümptomid

Üleannustamisega seotud kliiniline kogemus on minimaalne. Kliiniliste uuringute ajal manustasid kaks ATTR-CM-ga patsienti kogemata tafamidismeglumiini ühekordse 160 mg annuse, ilma et oleks tekkinud mingeid sellega seotud kõrvaltoimeid. Kliinilises uuringus oli tervetele vabatahtlikele manustatud tafamidismeglumiini suurim annus üksikannusena manustatud 480 mg. Selle annuse puhul teatati ühest raviga seotud kõrvaltoimest – kerge kuluga odraivast.

### Ravi

Üleannustamise korral tuleb vajadusel rakendada nõuetekohast toetavat ravi.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: teised närvisüsteemi toimivad ained, ATC-kood: N07XX08

### Toimemehhanism

Tafamidis on TTR-i selektiivne stabilisaator. Tafamidis seondub TTR-iga türoksiini seondumiskohtades, stabiliseerides tetrameeri ja aeglustades monomeerideks dissotsieerumist, mis on amüloidoogeense protsessi kiirust piirav etapp.

### Farmakodünaamilised toimed

Transtüretiiniga seotud amüloidoos on funktsionaalset võimekust olulisel määral vähendav haigusseisund, mille kutsus esile erinevate lahustumatute fibrillaarsete valkude ehk amüloidi akumulatsioon kudedes kogustes, millest piisab normaalse funktsioneerimise kahjustamiseks.

Transtüretiiniga seotud amüloidoosi patogeneesi kiirust piirab transtüretiini tetrameeride dissotsieerumine monomeerideks. Volditud monomeerid läbivad osalise denaturatsiooni, et moodustada teisti volditud monomeerseid amüloidoogeenseid vaheühendeid. Nende vaheühendite valesi liitumisel tekivad seejärel lahustuvad oligomeerid, profilamendid, filamendid ja amüloidifibrillid. Tafamidis seondub negatiivse koopereerumisega kahe türoksiini seondumiskohaga transtüretiini tetrameersel algsel vormil, takistades selle dissotsieerumist monomeerideks. TTR-i tetrameeri dissotsieerumise inhibeerimine on põhjus, miks tafamidist kasutatakse ATTR-CM-ga patsientidel.

Farmakodünaamika markerina kasutati TTR-i stabiliseerimise analüüsi ja selle abil hinnati TTR-i tetrameeri stabiilsust.

Tafamidis stabiliseeris üks kord ööpäevas manustamise järel nii metsikut tüüpi TTR-i tetrameeri kui ka kliiniliselt analüüsitud 14 TTR-i variandi tetrameere. *Ex vivo* analüüsides stabiliseeris tafamidis ka 25 TTR-i variandi tetrameere, näidates sellega TTR-i stabiliseerivat toimet 40 amüloidoogeense TTR-i genotüübi puhul.

Mitmekeskuselises rahvusvahelises topeltpimedas platseebokontrolliga randomiseeritud uuringus (vt lõik „Kliiniline efektiivsus ja ohutus“) täheldati 1. kuul TTR-i stabiliseerumist, mis püsis kuni 30. kuuni.

Südamepuudulikkusega seotud biomarkerite (B-tüüpi natriureetilise propeptiidi N-fragment (*N-terminal pro-brain natriuretic peptide*, NT-proBNP) ja troponiin I) alusel oli Vyndaqeli toime parem kui platseebol.

#### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Efektiivsust kinnitati mitmekeskuselises rahvusvahelises topeltpimedas platseebokontrolliga, randomiseeritud, 3 ravirühmaga uuringus, kus osales 441 transtüretiiniga seotud metsikut tüüpi või päriliku amüloidse kardiomyopaatiaga patsienti.

Patsiendid randomiseeriti saama 30 kuu jooksul lisaks standardravile (nt diureetikumid) üks kord ööpäevas kas 20 mg tafamidismeglumiini (n = 88), 80 mg tafamidismeglumiini [manustamisskeem: neli 20 mg tafamidismeglumiini kapslit] (n = 176) või vastavat platseebot (n = 177). Ravi määramisel stratifitseeriti uuritavad TTR-i variantse genotüübi olemasolu või puudumise ning haiguse uuringueelse raskusastme (NYHA klass) alusel. Tabelis 1 on esitatud patsientide demograafilised andmed ja uuringueelsed näitajad.

**Tabel 1. Patsientide demograafilised andmed ja uuringueelsed näitajad**

Näitaja	Tafamidise koondrühm N = 264	Platseebo N = 177
Vanus – aastates		
Keskmine (standardhälve)	74,5 (7,2)	74,1 (6,7)
Mediaan (minimaalne, maksimaalne)	75 (46, 88)	74 (51, 89)
Sugu – arv (%)		
Meessoost	241 (91,3)	157 (88,7)
Naissoost	23 (8,7)	20 (11,3)
TTR-i genotüüp – arv (%)		
ATTRm	63 (23,9)	43 (24,3)
ATTRwt	201 (76,1)	134 (75,7)
NYHA klass – arv (%)		
NYHA I klass	24 (9,1)	13 (7,3)
NYHA II klass	162 (61,4)	101 (57,1)
NYHA III klass	78 (29,5)	63 (35,6)



Lühendid: ATTRm = transtüretiiniga seotud variantne amüloid, ATTRwt = transtüretiiniga seotud metsikut tüüpi amüloid, NYHA = New Yorgi Südameassotsiatsioon

Esmase analüüsi tegemisel kasutati hierarhilist kombinatsiooni, kus üldsoremuse ja kardiovaskulaarsete haigusseisunditega seotud hospitaliseerimiste esinemissageduse (määratletud kui kardiovaskulaarsete haiguste tõttu hospitaliseerimiste ehk haiglaravikordade arv) hindamiseks kasutati Finkelsteini-Schoenfeldi (F-S) meetodit. Selle meetodi järgi võrreldi igas kihis iga patsienti paarikaupa kõigi teiste patsientidega, mille tulemusena saadi hierarhia, kus üldsoremusele järgnes kardiovaskulaarsete haigusseisunditega seotud hospitaliseerimiste esinemissagedus, juhul kui patsiente ei saanud eristada suremuse järgi.

Analüüs näitas tafamidise 20 mg ja 80 mg annuse koondrühmas üldsoremuse ja kardiovaskulaarsete haigusseisunditega seotud hospitaliseerimiste esinemissageduse olulist vähenemist ( $p = 0,0006$ ) võrreldes platseeborühmaga (tabel 2).

**Tabel 2. Üldsoremuse ja kardiovaskulaarsete haigusseisunditega seotud hospitaliseerimiste esinemissageduste esmane analüüs, kasutades Finkelsteini-Schoenfeldi (F-S) meetodit**

<b>Esmane analüüs</b>	<b>Tafamidise koondrühm N = 264</b>	<b>Platseebo N = 177</b>
30. kuul elus* olevate uuritavate arv (%)	186 (70,5)	101 (57,1)
Keskmine kardiovaskulaarsete haigusseisunditega seotud hospitaliseerimiste arv 30 kuu jooksul (patsiendi kohta aastas) 30. kuul elus olevate uuritavate hulgas <sup>†</sup>	0,297	0,455
F-S-i meetodi p-väärtus	0,0006	

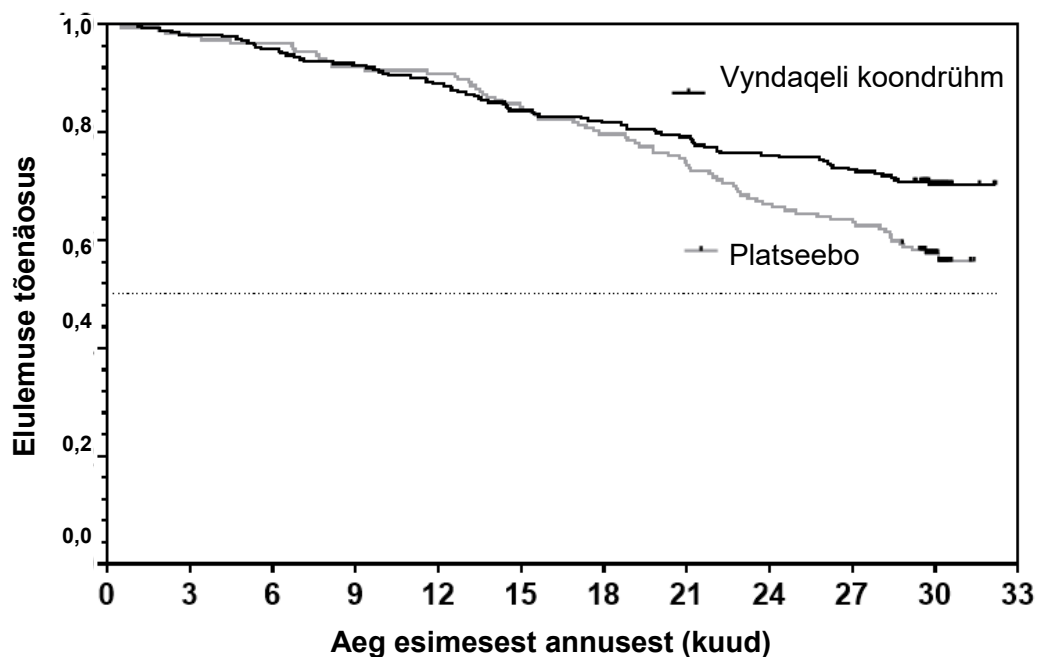
\* Südamesiirdamist ja südame mehaanilise abivahendi implanteerimist loetakse lõppstaadiumi saabumise indikaatoriteks. Neid uuritavaid käsitletakse analüüsis kui surnuid. Seetõttu kategooria „30. kuul elus olevate uuritavate arv“ neid uuritavaid ei hõlma, isegi kui nad on 30 kuu elusoleku järelhindamise andmetel elus.

<sup>†</sup> 30. kuul elus olevate uuritavate kirjeldav keskmine.

Esmase analüüsi üksikute komponentide (üldsoremus ja kardiovaskulaarsete haigusseisunditega seotud hospitaliseerimiste arv) analüüs näitas tafamidise puhul samuti olulist vähenemist võrreldes platseeboga.

Coxi võrdelise riski mudeli riskitiheduste suhe üldsoremuse kohta oli tafamidise koondrühmas 0,698 (95% usaldusvahemik: 0,508; 0,958), näidates surma riski 30,2% vähenemist võrreldes platseeborühmaga ( $p = 0,0259$ ). Joonisel 1 on esitatud Kaplani-Meieri aja-sündmuse kõver üldsoremuse kohta.

## Joonis 1. Üldsuremus\*



Ohustatud isikute arv  
(juhtude arv kumulatiivselt)

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

\* Südamesiirdamist ja südame mehaanilise abivahendi implanteerimist loetakse surmaks. Coxi võrdelise riski mudeli riskitiheduste suhe; tegurid on ravi tüüp, TTR-i genotüüp (variantne või metsikut tüüpi) ja uuringueelne hinnang NYHA klassifikatsiooni järgi (NYHA I ja II klass kokku ning NYHA III klass).

Tafamidise koondrühmas oli kardiovaskulaarsete haigusseisunditega seotud hospitaliseerimisi oluliselt vähem kui platseeborühmas, risk vähenes 32,4% (tabel 3).

**Tabel 3. Kardiovaskulaarsete haigusseisunditega seotud hospitaliseerimiste esinemissagedus**

	<b>Tafamidise koondrühm N = 264</b>	<b>Platseebo N = 177</b>
Uuritavate koguarv (%), kes hospitaliseeriti kardiovaskulaarsete haigusseisundite tõttu	138 (52,3)	107 (60,5)
Kardiovaskulaarsete haigusseisunditega seotud hospitaliseerimisi aastas*	0,4750	0,7025
Ravierinevus tafamidise koondrühma ja platseeborühma vahel (suhteliste riskide suhe)*	0,6761	
p-väärtus*	< 0,0001	

Lühend: NYHA = New Yorgi Südameassotsiatsioon.

\* Analüüs põhines Poissoni regressioonimudelil; tegurid on ravi tüüp, TTR-i genotüüp (variantne või metsikut tüüpi), uuringueelne hinnang NYHA klassifikatsiooni järgi (NYHA I ja II klass kokku ning NYHA III klass), ravi ja TTR-i genotüübi vastastikune mõju ning ravi ja uuringueelse hinnangu (NYHA klassifikatsiooni järgi) vastastikune mõju.

Tafamidise ravitoimet funktsionaalsele suutlikkusele ja tervise seisundile hinnati vastavalt kuue minuti käimistesti ja Kansas City kardiomiopaatia küsimustiku üldskooriga (*Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-Overall Summary score*, KCCQ-OS), mis hõlmas järgmiseid valdkondi: sümptomid kokku, füüsiline piirang, elukvaliteet ja sotsiaalne piirang. Tafamidise paremust näitavat olulist

ravitoimet täheldati esmalt 6. kuul ja see püsis samasugusena kuni 30. kuuni nii kuue minuti käimistestis läbitud vahemaa kui ka KCCQ-OS-i skoori osas (tabel 4).

**Tabel 4. Kuue minuti käimistesti tulemused ning KCCQ-OS-i ja valdkondade skoorid**

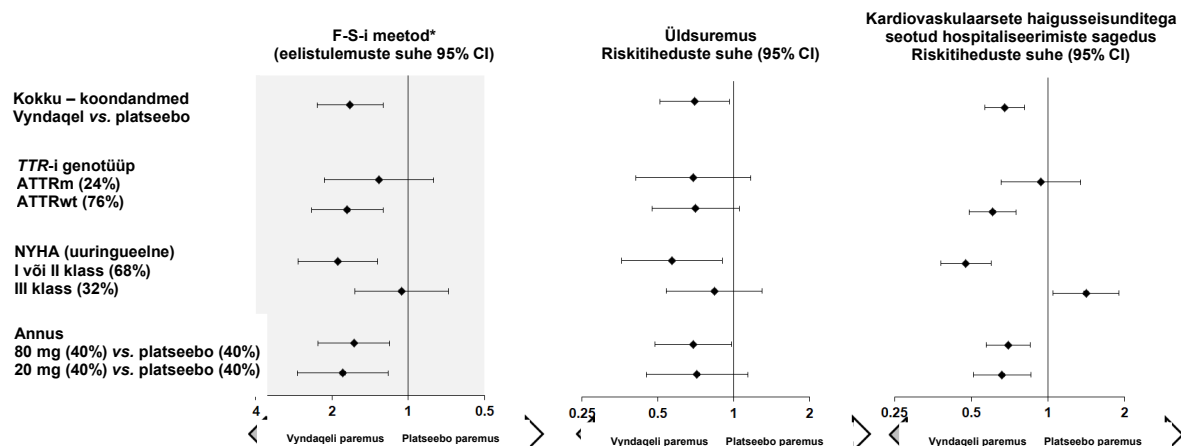
Tulemusnäitajad	Uuringueelne keskmine (SD)		Muutus 30. kuul võrreldes uuringueelsete näitajatega, vähimruutude keskmine (SE)		Ravitoime erinevus võrreldes platseeboga, vähimruutude keskmine (95% CI)	p-väärtus
	Tafamidise koondrühm N = 264	Platseebo N = 177	Tafamidise koondrühm	Platseebo		
<b>6MWT* (meetrites)</b>	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
<b>KCCQ-OS*</b>	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

\* Suurem väärtus viitab paremale tervises seisundile.

Lühendid: 6MWT = kuue minuti käimistest, KCCQ-OS = Kansas City kardiomüopaatia küsimustiku üldskoor; CI = usaldusvahemik (confidence interval); SD = standardhälve (standard deviation); SE = standardviga (standard error).

F-S-i meetodi tulemused, mida väljendati liittulemusnäitaja ja selle osade (üldsuresus ja kardiovaskulaarsete haigusseisunditega seotud hospitaliseerimiste esinemissagedus) eelistulemuse suhtega (*win ratio*), näitasid kõigis alarühmades (metsikut tüüpi, variantne ning NYHA I ja II klass ning III klass) järjepidevalt tafamidise paremust võrreldes platseeboga, v.a kardiovaskulaarsete haigusseisunditega seotud hospitaliseerimiste esinemissageduse osas NYHA III klassi puhul (joonis 2), mis oli tafamidise ravirühmas suurem kui platseeborühmas (vt lõik 4.2). Kuue minuti käimistesti ja KCCQ-OS-i analüüs näitas kõigis alarühmades samuti tafamidise paremust võrreldes platseeboga.

**Joonis 2. F-S-i meetodi ja komponentide tulemused alarühmade ja annuste järgi**



Lühendid: ATTRm = transtüretiiniga seotud variantne amüloid, ATTRwt = transtüretiiniga seotud metsikut tüüpi amüloid, F-S = Finkelstein-Schoenfeld, CI = usaldusvahemik.

\* F-S-i meetodi tulemused on esitatud eelistulemuse suhtena (põhinevad üldsuresusel ja kardiovaskulaarsete haigusseisunditega seotud hospitaliseerimiste esinemissagedusel). Eelistulemuse suhe on ravimit saanud patsientide paaride eelistulemuse arvu ja platseebot saanud patsientide paaride eelistulemuse arvu jagatis.

Südamesiirdamist ja südame mehaanilise abivahendi implanteerimist loetakse surmaks.

F-S meetodi rakendamisel igale rühmale individuaalselt vähendas tafamidis üldsuresuse ja kardiovaskulaarsete haigusseisunditega seotud hospitaliseerimiste esinemissageduse kombinatsiooni nii 80 mg kui ka 20 mg annuste puhul võrreldes platseeboga (vastavalt p = 0,0030 ja p = 0,0048). Esmaste analüüside tulemused, 6MWT 30. kuul ja KCCQ-OS 30. kuul olid statistiliselt olulised mõlemale - tafamidismeglumiin 80 mg ja 20 mg annused vs platseebo, tulemused olid sarnased mõlema annuse puhul.

61 mg tafamidise efektiivsuse kohta andmed puuduvad, sest seda formulatsiooni ei ole hinnatud topelpimedas, platseebokontrolliga ja randomiseeritud III faasi uuringus. 61 mg tafamidise suhteline biosaadavus sarnaneb tafamidismeglumiiniga 80 mg püsikontsentratsiooni juures (vt lõik 5.1).

Tafamidismeglumiini lahuse raviannust ületav ühekordne 400 mg suukaudne annus tervetel vabatahtlikel ei põhjustanud QTc-intervalli pikenedamist.

Euroopa Raviamet ei kohusta esitama tafamidisega läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta transtüretiiniga seotud amüloidoosi korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

## **5.2. Farmakokineetilised omadused**

### Imendumine

Pärast pehmekapsli suukaudset manustamist üks kord ööpäevas tühja kõhuga on maksimaalse plasmakontsentratsiooni ( $C_{max}$ ) saavutamiseks kuluva aja mediaanväärtus ( $t_{max}$ ) tafamidis 61 mg puhul 4 tundi ja tafamidismeglumiin 80 mg (4 x 20 mg) puhul 2 tundi. Manustamine koos suure rasvasisalduse ja kalorsusega einega muutis imendumise kiirust, kuid mitte selle ulatust. Sellised tulemused kinnitavad, et tafamidist võib manustada koos toiduga või ilma.

### Jaotumine

Tafamidis on plasmas suurel määral seotud valkudega (> 99%). Püsikontsentratsiooni näiv jaotusruumala on 18,5 liitrit.

Tafamidise plasmavalkudega seondumise ulatust on hinnatud loomade ja inimeste plasmas. Tafamidise affiinsus TTR-i suhtes on suurem kui albumiini suhtes. Seetõttu seondub tafamidis tõenäoliselt eelistatult TTR-iga olenemata albumiini oluliselt suuremast kontsentratsioonist (600 mikrom) võrreldes TTR-i kontsentratsiooniga (3,6 mikrom).

### Biotransformatsioon ja eritumine

Puuduvad selged tõendid, et inimesel eritub tafamidis sapiga. Prekliiniliste andmete põhjal oletatakse, et tafamidis metaboliseeritakse glükuroonimise teel ja eritatakse sapiga. Inimesel on selline biotransformatsiooni tee tõenäoline, sest ligikaudu 59% kogu manustatud annusest eritub roojaga ja ligikaudu 22% uriiniga. Populatsiooni farmakokineetika tulemuste alusel on tafamidise näiv suukaudne kliirens 0,263 l/h ja keskmine poolväärtusaeg on populatsioonis ligikaudu 49 tundi.

### Annuse ja aja lineaarsus

Tafamidismeglumiini ekspositsioon suurenes üks kord ööpäevas manustamisel üksikannuse kasutamisel kuni annuseni 480 mg ja mitme annuse kasutamisel kuni annuseni 80 mg ööpäevas. Üldiselt oli suurenemine proportsionaalne või peaaegu proportsionaalne annuse suurendamisega.

Tafamidise 61 mg suhteline biosaadavus sarnaneb püsikontsentratsiooni juures tafamidismeglumiini 80 mg annuse suhtelise biosaadavusega. Tafamidis ja tafamidismeglumiin ei ole omavahel milligrammipõhiselt üksühele asendatavad.

Pärast 20 mg tafamidismeglumiini ühekordset ja korduvat manustamist olid farmakokineetika näitajad samasugused, mis viitab, et tafamidismeglumiini metabolismis puudub induktsioon ja inhibitsioon.

14 päeva jooksul üks kord ööpäevas 15...60 mg tafamidismeglumiini suukaudse lahuse manustamisel saadud tulemused näitasid, et püsikontsentratsioon saabus 14. päeval.

## Patsientide erirühmad

### *Maksakahjustus*

Farmakokineetika andmed näitasid, et tingituna sidumata tafamidise suuremast osakaalust on mõõduka maksakahjustusega patsientidel (Childi-Pugh' skoor 7...9, kaasa arvatud) võrreldes tervete inimestega vähenenud tafamidismeglumiini süsteemne ekspositsioon (ligikaudu 40%) ja kiirenenud tafamidismeglumiini kogukliirens (0,52 l/h vs. 0,31 l/h). Et mõõduka maksakahjustusega patsientidel on väiksem TTR-i sisaldus kui tervetel isikutel, ei ole annuse kohandamine vajalik, sest tafamidise ja selle sihtvalgu TTR-i stõhhiomeetria on TTR-i tetrameeri stabiliseerimiseks piisav. Tafamidise ekspositsioon raske maksakahjustusega patsientidel ei ole teada.

### *Neerukahjustus*

Tafamidist ei ole spetsiifiliselt hinnatud spetsiaalses neerukahjustusega patsientide uuringus. Kreatiniini kliirensi mõju tafamidise farmakokineetikale uuriti populatsiooni farmakokineetika analüüsis patsientidel, kelle kreatiniini kliirens oli üle 18 ml/min. Farmakokineetilised hinnangud ei näidanud mingit tafamidise näiva suukaudse kliirensi erinevust patsientidel, kelle kreatiniini kliirens oli alla 80 ml/min võrreldes patsientidega, kelle kreatiniini kliirens oli üle 80 ml/min või sellega võrdne. Neerukahjustusega patsientidel ei peeta annuse kohandamist vajalikuks.

### *Eakad*

Populatsiooni farmakokineetika andmete põhjal on  $\geq 65$ -aastastel inimestel püsikontsentratsiooni juures keskmiselt 15% madalam näiv suukaudne kliirens kui alla 65-aastastel inimestel. Samas toob kliirensi erinevus kaasa  $C_{max}$ -i ja AUC < 20%-lise suurenemise võrreldes nooremate inimestega, kuid see ei ole kliiniliselt oluline.

## Farmakokineetilised/farmakodünaamilised toimed

*In vitro* andmed näitasid, et tafamidis ei inhibeeri oluliselt tsütokroom P450 ensüüme CYP1A2, CYP3A4, CYP3A5, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ja CYP2D6. Tafamidis ei põhjusta eeldatavasti kliiniliselt olulisi ravimite koostoimeid CYP1A2, CYP2B6 või CYP3A4 indutseerimise tõttu.

*In vitro* uuringute kohaselt võib eeldada, et tafamidis ei tekita kliiniliselt olulistest kontsentratsioonides tõenäoliselt süsteemseid koostoimeid uridiindifosfaadi (*uridine diphosphate*, UDP) glükuronosüüli transferaasi (UGT) substraatidega. Tafamidis võib inhibeerida UGT1A1 toimet soolestikus.

Kliiniliselt olulistest kontsentratsioonides näitas tafamidis väikest potentsiaali inhibeerida süsteemselt ja seedetraktis mitme ravimi resistentsusvalku MDR1 (*multidrug resistance protein*) (mida teatakse ka kui P-glükoproteiini [P-gp]), orgaaniliste kationide transporterit (*organic cation transporter 2*, OCT2), mitme ravimi ja toksiinide ekstrusiooni transportereid (*multidrug and toxin extrusion transporter 1*, MATE1) ja MATE2K ning orgaanilisi anioone transportivaid polüpeptiide 1B1 (*organic anion transporting polypeptide 1B1*, OATP1B1) ja OATP1B3.

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Farmakoloogilise ohutuse, fertiilsuse, varajase embrüonaalse arengu, genotoksilisuse ja kartsinogeensuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Korduvtoksilisuse ja kartsinogeensuse uuringutes erinevatel liikidel osutus maks toksilisuse sihtelundiks. Toimeid maksale täheldati annuste korral, mis olid ligikaudu võrdsed inimesel tafamidise 61 mg kliinilise annusega püsikontsentratsiooni juures saavutatava AUC-ga.

Küülikute arengutoksilisuse uuringus täheldati luustiku väärarendite ja muutuste vähest sagemist, mõnel emasloomal aborte, embrüofetaalse elulemuse vähenemist ning loodete kaalu vähenemist

ekspositsioonide puhul, mis olid ligikaudu  $\geq 2,1$  korda suuremad kui tafamidise 61 mg kliinilise annusega püsikontsentratsiooni juures saavutatav inimese AUC.

Tafamidisega tehtud rottide pre- ja postnataalse arengu uuringus täheldati pärast emasloomadele annuste 15 ja 30 mg/kg ööpäevas manustamist tiinuse ning laktatsiooni ajal järglaste elulemuse ja kaalu vähenemist. Annuse 15 mg/kg ööpäevas manustamisel oli isaste poegade väiksem kaal seotud hilinenud seksuaalse küpsemisega (eesnaha eraldumine). Annuse 15 mg/kg ööpäevas manustamisel täheldati halvemat sooritust õppimist ja mälu hindavas vee-labürindi testis. F1 põlvkonna järglastel, kelle emadele manustati tiinuse ja imetamise ajal tafamidist, oli elujõulisust ning kasvu tagav täheldatava kahjuliku toimeteta annus (*no observable adverse effect level*, NOAEL) 5 mg/kg ööpäevas (ekvivalentannus inimestel = 0,8 mg/kg ööpäevas), mis on ligikaudu võrdne 61 mg tafamidise kliinilise annusega.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

#### Kapsli kest

Želatiin (E 441)  
Glütseriin (E 422)  
Punane raudoksiid (E 172)  
Sorbitaan  
Sorbitool (E 420)  
Mannitool (E 421)  
Puhastatud vesi

#### Kapsli sisu

Makrogool 400 (E 1521)  
Polüsorbaat 20 (E 432)  
Povidoon (K-väärtus 90)  
Butüülitud hüdroksütolueen (E 321)

#### Trükitint (Opacode valge)

Etüülalkohol  
Isopropüülalkohol  
Puhastatud vesi  
Makrogool 400 (E 1521)  
Polüvinüülatsetaatftalaat  
Propüleenglükool (E 1520)  
Titaandioksiid (E 171)  
Ammooniumhüdroksiid (E 527) 28%

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

2 aastat

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Ei ole.

## **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

PVC/PA/alu/PVC-alu/PET/paberist perforeeritud üksikannuselised blistrid.

Pakendi suurused: pakend 30 x 1 pehmekapsliga ja hulgpakend, milles on 90 (3 pakki x 30 x 1) pehmekapslit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

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

## **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

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

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 16. november 2011  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 22. juuli 2016

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **II LISA**

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**
- E. ERIKOHUSTUSED ERANDLIKEL ASJAOLUDEL VÄLJASTATUD MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS**



## A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

### Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

## B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

## C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

### • Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

## D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

### • Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

### • Riski minimeerimise lisameetmed

Müügiloa hoidja peab enne Vyndaqeli (tafamidis) turule toomist igas liikmesriigis kooskõlastama selle liikmesriigi pädeva ametiga tervishoiutöötaja juhendi teksti sisu ja vormi, sealhulgas kommunikatsiooni plaani, teabe levitamise viisid ja programmi muud aspektid.

Juhend tervishoiutöötajatele on suunatud ravimeid määravatele arstidele teadlikkuse tõstmiseks:

- Vajadus nõustada patsiente asjakohastest hoiatustest tafamidise kasutamisel, eriti rasedusest hoidumisest ja efektiivse kontratseptsiooni meetodite kasutamise vajadusest.
- Soovitada naispatsientidele, kes on kokkupuutunud tafamidisega raseduse ajal (või 1 kuu enne), teatada viivitamatult sellest oma arstile teavitamise ja hindamise eesmärgil.
- Liituda tafamidisega seotud rasedustulemuste süvendatud seire (*The existence and scope of the Tafamidis Enhanced Surveillance for Pregnancy Outcomes, TESPO*) programmiga, kui on esinenud raseduse ajal kokkupuude tafamidisega, et koguda lisateavet raseduse tulemusest, sünnitusest, vastsündinu/imiku tervise ja 12 kuuline järelkontroll saavutatud eesmärkide kohta; info selle kohta, kuidas teavitada rasedusest Vyndaqeli (tafamidis) kasutavatel naistel.

- Soovitada patsientidele tafamidise võtmise ajal ükskõik millise kõrvaltoime tekkimisel võtta ühendust oma arstiga ning tuletada arstidele ja apteekritele meelde nende kohustusest teatada Vyndaqeli (tafamidis) kasutamiseiga seotud kõrvaltoimete kahtlustest.
- Kliinilised kriteeriumid transtüretiiniga seotud amüloidse kardiomiopaatia diagnoosimiseks enne tafamidise väljakirjutamist, et vältida määramist mittekvalifitseeruvatele patsientidele.
- Julgustada patsiente osalema transtüretiiniga seotud amüloidoosi tulemite vaatlusuuringus (*Transthyretin Amyloidosis Outcome Survey, THAOS*). Info, kuidas kaasata patsiente sellesse rahvusvahelisse haiguste registrisse uuringus osalevate keskuste kaudu (EL-is uuringus osalevate keskuste nimekiri).

Müügiloa hoidja tagab igas liikmesriigis, kus tafamidis turule tuuakse, et kõigil eeldatavalt tafamidist määravatel tervishoiutöötajatel on juurdepääs/varustatus järgmise teavitusmaterjaliga:

Juhend tervishoiutöötajatele koos nimekirjaga Euroopa Liidus transtüretiiniga seotud amüloidoosi vaatlusuuringus (THAOS) osalevatest keskustest.

#### **E. ERIKOHUSTUSED ERANDLIKEL ASJAOLUDEL VÄLJAANTUD MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS**

Erandlikel asjaoludel lubatud ja vastavalt EÜ määruse nr 726/2004 artiklile 14 (8) rakendab müügiloa hoidja ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

<b>Kirjeldus</b>	<b>Kuupäev</b>
Planeeritud turuletulekujärgse alauuringu THAOS registri põhjal peab müügiloa hoidja hindama Vyndaqeli toimet mitte V30M-iga patsientidel haiguse progressioonis ja tema pikaajalist ohutust nagu on kirjeldatud inimravimite komiteega kooskõlastatud protokollis ja peab kättesaadavaks tegema aastased kaasajastatud kogutud andmed iga-aastase ümberhindamise käigus.	Iga-aastane ümberhindamine

**III LISA**  
**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

## **A. PAKENDI MÄRGISTUS**

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**KARP**

**Pakend 30 x 1 pehmekapslit – SINISE RAAMIGA**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Vyndaqel 20 mg pehmekapslid

tafamidismeglumiin

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks pehmekapsel sisaldab 20 mg mikroniseeritud tafamidismeglumiini, mis vastab 12,2 mg tafamidisele.

**3. ABIAINED**

Kapsel sisaldab sorbitooli (E 420). Lisainformatsiooni saamiseks lugege pakendi infolehte.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

30 x 1 pehmekapslit

**5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne

Kapsli eemaldamine: Rebige küljest üks üksik blister, eemaldage paber kõvera noolega märgitud kohast ja vajutage kapsel läbi alumiiniumfooliumi.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTME-MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA ADDRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/11/717/001

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED****15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Vyndaqel 20 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**KARP**

**Multipakend 90 pehmekapslit (3 pakki x 30 x 1) – SINISE RAAMIGA**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Vyndaqel 20 mg pehmekapslid

tafamidismeglumiin

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks pehmekapsel sisaldab 20 mg mikroniseeritud tafamidismeglumiini, mis vastab 12,2 mg tafamidisele

**3. ABIAINED**

Kapsel sisaldab sorbitooli (E 420). Lisainformatsiooni saamiseks lugege pakendi infolehte.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Multipakend 90 pehmekapslit (3 pakki x 30 x 1)

**5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne

Kapsli eemaldamine: Rebige küljest üks üksik blister, eemaldage paber kõvera noolega märgitud kohast ja vajutage kapsel läbi alumiiniumfooliumi.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/11/717/002

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED****15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Vyndaqel 20 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN



**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**SISEMINE KARP**

**Multipakend 90 pehmekapslit (3 pakki x 30 x 1) – SINISE RAAMITA**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Vyndaqel 20 mg pehmekapslid

tafamidismeglumiin

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks pehmekapsel sisaldab 20 mg mikroniseeritud tafamidismeglumiini, mis vastab 12,2 mg tafamidisele

**3. ABIAINED**

Kapsel sisaldab sorbitooli (E 420). Lisainformatsiooni saamiseks lugege pakendi infolehte.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

30 x 1 pehmekapslit. Multipakendi osa, ei müüda eraldi.

**5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne

Kapsli eemaldamine: Rebige küljest üks üksik blister, eemaldage paber kõvera noolega märgitud kohast ja vajutage kapsel läbi alumiiniumfooliumi.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/11/717/002

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED****15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Vyndaqel 20 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood**

Ei kohaldata.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

Ei kohaldata.

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL  
BLISTER**

**Perforeeritud üksikannuseline blisterpakend 10 x 20 mg Vyndaqeli pehmekapsliga**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Vyndaqel 20 mg pehmekapslid  
tafamidismeglumiin

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Pfizer Europe MA EEIG (müügiloa hoidja logona)

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED****KARP****Pakend 30 x 1 pehmekapsliga – SINISE RAAMIGA****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Vyndaqel 61 mg pehmekapslid  
tafamidis

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks pehmekapsel sisaldab 61 mg mikroniseeritud tafamidist.

**3. ABIAINED**

Kapsel sisaldab sorbitooli (E 420). Lisateabe saamiseks vt pakendi infolehte.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

30 x 1 pehmekapsel

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne

Kapsli eemaldamine: rebige pakendi küljest üks üksik blister, eemaldage paber kõvera noolega märgitud kohast ja vajutage kapsel läbi alumiiniumfooliumi.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)****8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/11/717/003

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Vyndaqel 61 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**VÄLISKARP**

**Hulgipakend 90 (3 pakki x 30 x 1) pehmekapsliga –SINISE RAAMIGA**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Vyndaqel 61 mg pehmekapslid  
tafamidis

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks pehmekapsel sisaldab 61 mg mikroniseeritud tafamidist.

**3. ABIAINED**

Kapsel sisaldab sorbitooli (E 420). Lisateabe saamiseks vt pakendi infolehte.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Hulgipakend 90 (3 pakki x 30 x 1) pehmekapsliga.

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne

Kapsli eemaldamine: rebige pakendi küljest üks üksik blister, eemaldage paber kõvera noolega märgitud kohast ja vajutage kapsel läbi alumiiniumfooliumi.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/11/717/004

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Vyndaqel 61 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**SISEKARP**

**Karp 30 kapsliga – hulgipakendile 90 (3 pakki x 30 x 1) pehmekapsliga – SINISE RAAMITA**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Vyndaqel 61 mg pehmekapslid  
tafamidis

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks pehmekapsel sisaldab 61 mg mikroniseeritud tafamidist.

**3. ABIAINED**

Kapsel sisaldab sorbitooli (E 420). Lisateabe saamiseks vt pakendi infolehte.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

30 x 1 pehmekapsel. Hulgipakendi osa, mitte eraldi müügiks.

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne

Kapsli eemaldamine: rebige pakendi küljest üks üksik blister, eemaldage paber kõvera noolega märgitud kohast ja vajutage kapsel läbi alumiiniumfooliumi.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**



**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTME-MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/11/717/004

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Vyndaqel 61 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Ei kohaldata.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

Ei kohaldata.

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL  
BLISTER**

**Perforeeritud üksikannuselised blistrid 10 x 61 mg Vyndaqel pehmekapsliga**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Vyndaqel 61 mg pehmekapslid  
tafamidis

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Pfizer Europe MA EEIG (müügiloa hoidja logona)

**3. KÕLBLIKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

## **B. PAKENDI INFOLEHT**

## **Pakendi infoleht: teave kasutajale**

### **Vyndaqel 20 mg pehmekapslid** tafamidismeglumiin

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

#### **Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.**

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

#### **Infolehe sisukord**

1. Mis ravim on Vyndaqel ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Vyndaqeli võtmist
3. Kuidas Vyndaqeli võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Vyndaqeli säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### **1. Mis ravim on Vyndaqel ja milleks seda kasutatakse**

Vyndaqel sisaldab toimeainena tafamidist.

Vyndaqel on ravim, millega ravitakse haigust nimega transtüretiiniga seotud amüloidoos. Transtüretiiniga seotud amüloidoosi põhjustab valk nimega transtüretiin (TTR), mis ei talitle korralikult. TTR on valk, mis transpordib kogu kehas teisi aineid, näiteks hormone.

Selle haigusega patsientidel TTR laguneb ja moodustab amüloidiks nimetatavaid kiude. Amüloid võib ladestuda teie närvide ümber (seda nimetatakse transtüretiiniga seotud amüloidseks polüneuropaatiaks) ja muudesse kohtadesse organismis. Haiguse sümptomeid põhjustab amüloid. Amüloidi teke takistab närvidel normaalselt talitlemast.

Vyndaqel võib ära hoida TTR-i lagunemise ja amüloidi tekke. Seda ravimit kasutatakse selliste täiskasvanud patsientide ravimiseks, kellel haigus on kahjustanud närve (sümptomaatilise polüneuropaatiaga inimesed), et aeglustada haiguse edasist progresseerumist.

#### **2. Mida on vaja teada enne Vyndaqeli võtmist**

##### **Vyndaqeli ei tohi võtta**

- kui olete tafamidismeglumiini või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

##### **Hoiatused ja ettevaatusabinõud**

Enne Vyndaqeli võtmist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

- Fertiilses eas naised peavad Vyndaqeli võtmise ajal kasutama rasestumisvastaseid vahendeid ja jätkama nende kasutamist ühe kuu jooksul pärast ravi lõpetamist. Vyndaqeli kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad.

### **Lapsed ja noorukid**

Lastel ja noorukitel ei ole transtüretiiniga seotud amüloidoosi sümptomeid. Seetõttu ei kasutata Vyndaqeli lastel ja noorukitel.

### **Muud ravimid ja Vyndaqel**

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate ükskõik millist järgmistest ravimitest:

- mittesteroidsed põletikuvastased ravimid;
- diureetikumid (nt furosemiid, bumetaniid);
- vähivastased ravimid (nt metotreksaat, imatiniib);
- statiinid (nt rosuvastatiin);
- viirusevastased ravimid (nt oseltamiviir, tenofoviir, gantsikloviir, adefoviir, tsidofoviir, lamivudiin, zidovudiin, zaltsitabiin).

### **Rasedus, imetamine ja viljakus**

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

- Ärge võtke Vyndaqeli, kui te olete rase või imetate last.
- Kui te olete fertiilses eas, peate te kasutama rasestumisvastaseid vahendeid ravi ajal ja ühe kuu jooksul pärast ravi lõpetamist.

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

Vyndaqel ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

### **Vyndaqel sisaldab sorbitooli**

Ravim sisaldab mitte rohkem kui 44 mg sorbitooli ühes kapslis. Sorbitool on fruktoosi allikas.

## **3. Kuidas Vyndaqeli võtta**

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Soovitav annus on üks 20 mg Vyndaqeli (tafamidismeglumiin) kapsel võetuna üks kord ööpäevas.

Kui te oksendate pärast ravimi võtmist ja leiate terve Vyndaqeli kapsli, tuleb samal päeval võtta lisaannus Vyndaqeli. Kui te ei leia Vyndaqeli kapslit, siis ei ole lisaannuse võtmine vajalik ja te võite jätkata ravimi võtmist järgmisel päeval harilikul moel.

## Manustamisviis

Vyndaqel on ettenähtud suukaudseks manustamiseks.  
Pehmekapsel tuleb alla neelata tervelt, seda ei tohi purustada ega katki lõigata.  
Kapslit võib võtta koos toiduga või ilma.

### **Blistrite avamise juhised**

- Rebige blisterkaardilt küljest mööda perforeeritud joont üks üksik blister.
- Alumiiniumfooliumi avamiseks eemaldage paber kõvera joonega märgitud kohast.
- Vajutage kapsel läbi katteta alumiiniumfooliumi.

### **Kui te võtate Vyndaqeli rohkem, kui ette nähtud**

Ärge võtke rohkem kapsleid, kui arst on teile soovitanud. Kui te võtate rohkem kapsleid, kui teile on soovitatud, võtke ühendust oma arstiga.

### **Kui te unustate Vyndaqeli võtta**

Kui te unustate annuse võtmata, võtke kapsel niipea, kui see teile meelde tuleb. Kui järgmise annuse võtmiseni on jäänud vähem kui 6 tundi, siis jätke unustatud annus võtmata ning võtke järgmine annus tavapärasel ajal. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

### **Kui te lõpetate Vyndaqeli võtmise**

Ärge lõpetage Vyndaqeli võtmist arstiga nõu pidamata. Vyndaqel toimib TTR-valgu stabiliseerimise teel. Kui te lõpetate Vyndaqeli võtmise, ei ole see valk enam stabiilne ja teie haigus võib süveneda.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

## **4. Võimalikud kõrvaltoimed**

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Väga sagedased: võivad esineda rohkem kui ühel inimesel 10-st, on loetletud allpool:

- kõhulahtisus
- kuseteede infektsioon (sümptomid võivad olla: valu või põletustunne urineerimisel või vajadus sageli urineerida)
- vaginaalne infektsioon naistel
- mao- või ülakõhuvalu

### **Kõrvaltoimetest teatamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

## **5. Kuidas Vyndaqeli säilitada**

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud blisterpakendil ja karbil. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

## 6. Pakendi sisu ja muu teave

### Mida Vyndaqel sisaldab

- Toimeaine on tafamidis. Iga kapsel sisaldab 20 mg mikroniseeritud tafamidismeglumiini, mis vastab 12,2 mg tafamidisele.
- Teised koostisosad on: želatiin (E 441), glütseriin (E 422), sorbitool (E 420) [vt lõik 2 „Vyndaqel sisaldab sorbitooli”], mannitool (E 421), sorbitaan, kollane raudoksiid (E 172), titaandioksiid (E 171), puhastatud vesi, makrogool 400 (E 1521), sorbitaanmonooleaat (E 494), polüsorbaat 80 (E 433), etüülalkohol, isopropüülalkohol, polüvinüülatsetaattalaat, propüleenglükool (E 1520), karmin (E 120), briljantsinine FCF (E 133) ja ammooniumhüdroksoid (E 527).

### Kuidas Vyndaqel välja näeb ja pakendi sisu

Vyndaqel pehmekapslid on kollased, läbipaistmatud, pilklikud (ligikaudu 21 mm) punase kirjaga „VYN 20”. Vyndaqel on perforatsioonilised PVC/PA/alu/PVC-alu/PET/paber-blistrites saadaval kahes pakendi suurus: pakend, milles on 30 x 1 pehmekapslit ja multipakendites, milles on 90 pehmekapslit, sisaldades 3 karpi, igas karbis 30 x 1 pehmekapslit. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

#### Müügiloa hoidja:

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

#### Tootja:

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

#### België/Belgique/Belgien

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

#### Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  
Tel. +3705 2514000

#### България

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

#### Luxembourg/Luxemburg

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

#### Česká Republika

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

#### Magyarország

Pfizer Kft.  
Tel: +36 1 488 3700

#### Danmark

Pfizer ApS  
Tlf: +45 44 20 11 00

#### Malta

Vivian Corporation Ltd.  
Tel: +356 21344610

#### Deutschland

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

#### Nederland

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

**Eesti**

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

**Ελλάδα**

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

**España**

Pfizer, S.L.  
Télf: +34 91 490 99 00

**France**

Pfizer  
Tél +33 (0)1 58 07 34 40

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Icepharma hf.  
Tel: +354 540 8000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**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

**United Kingdom**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0)1304 616161

**Infoleht on viimati uuendatud KK.AAAA.**

Ravim on saanud müügiloo erandlikel asjaoludel.

See tähendab, et harvaesineva haiguse tõttu ei ole olnud võimalik saada selle ravimi kohta täielikku teavet.

Euroopa Ravimiamet vaatab igal aastal läbi ravimi kohta saadud kogu uue teabe ja vajaduse korral ajakohastatakse seda infolehte.

**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.  
Samuti on seal viited teistele kodulehtedele harvaesinevate haiguste ja ravi kohta.



Kui teil on antud patsiendi infolehte raske lugeda või tee soovite seda teha mõnes teises formaadis, siis palun võtke ühendust müügiloa hoidja kohaliku esinduse telefoninumbri, mis on ära toodud selles infolehes.

## **Pakendi infoleht: teave kasutajale**

### **Vyndaqel 61 mg pehmekapslid** tafamidis

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

#### **Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.**

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

#### **Infolehe sisukord**

1. Mis ravim on Vyndaqel ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Vyndaqeli võtmist
3. Kuidas Vyndaqeli võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Vyndaqeli säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### **1. Mis ravim on Vyndaqel ja milleks seda kasutatakse**

Vyndaqel sisaldab toimeainena tafamidist.

Vyndaqel on ravim, millega ravitakse haigust nimega transtüretiiniga seotud amüloidoos. Transtüretiiniga seotud amüloidoosi põhjustab valk nimega transtüretiin (TTR), mis ei talitle korralikult. TTR on valk, mis transpordib kogu organismis teisi aineid, näiteks hormone.

Selle haigusega patsientidel TTR laguneb ja võib moodustada amüloidiks nimetatavaid kiude. Amüloid võib ladestuda südames rakkude vahele (seda nimetatakse transtüretiiniga seotud amüloidseks kardiomiöopaatiaks) ja muudesse kohtadesse organismis. Haiguse sümptomeid põhjustab amüloid. Kui see tekib südamesse, takistab see südamel normaalselt talitlemast.

Vyndaqel võib ära hoida TTR-i lagunemise ja amüloidi tekke. Seda ravimit kasutatakse selliste täiskasvanud patsientide ravimiseks, kellel haigus on kahjustanud südant (sümptomaatilise kardiomiöopaatiaga inimesed).

#### **2. Mida on vaja teada enne Vyndaqeli võtmist**

##### **Vyndaqeli ei tohi võtta**

- kui olete tafamidise või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

##### **Hoiatused ja ettevaatusabinõud**

Enne Vyndaqeli võtmist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

- Rasestumisvõimelised naised peavad Vyndaqeli võtmise ajal kasutama rasestumisvastaseid vahendeid ja jätkama nende kasutamist ühe kuu jooksul pärast ravi lõpetamist. Vyndaqeli kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad.

### **Lapsed ja noorukid**

Lastel ja noorukitel ei ole transtüretiiniga seotud amüloidoosi sümptomeid. Seetõttu ei kasutata Vyndaqeli lastel ja noorukitel.

### **Muud ravimid ja Vyndaqel**

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Teatage oma arstile või apteekrile, kui võtate ükskõik millist järgnevatest ravimitest:

- mittesteroidsed põletikuvastased ravimid;
- diureetikumid (nt furosemiid, bumetaaniid);
- vähivastased ravimid (nt metotreksaat, imatiniib);
- statiinid (nt rosuvastatiin);
- viirusevastased ravimid (nt oseltamiviir, tenofoviir, gantsükloviir, adefoviir, tsidofoviir, lamivudiin, zidovudiin, zaltsitabiin).

### **Rasedus, imetamine ja viljakus**

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

- Ärge võtke Vyndaqeli, kui te olete rase või imetate last.
- Kui te olete rasestumisvõimeline, peate te kasutama rasestumisvastaseid vahendeid ravi ajal ja ühe kuu jooksul pärast ravi lõpetamist.

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

Eeldatakse, et Vyndaqel ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

### **Vyndaqel sisaldab sorbitooli**

Ravim sisaldab mitte rohkem kui 44 mg sorbitooli ühes kapslis. Sorbitool on fruktoosi allikas.

## **3. Kuidas Vyndaqeli võtta**

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Soovitav annus on üks 61 mg Vyndaqeli (tafamidis) kapsel võetuna üks kord ööpäevas.

Kui te oksendate pärast ravimi võtmist ja leiате terve Vyndaqeli kapsli, tuleb samal päeval võtta lisaannus Vyndaqeli. Kui te ei leia Vyndaqeli kapslit, siis ei ole lisaannuse võtmine vajalik ja te võite jätkata ravimi võtmist järgmisel päeval harilikul moel.

### Manustamisviis

Vyndaqel on suukaudseks manustamiseks.

Pehmekapsleid ei tohi purustada ega lõigata, vaid need tuleb tervena alla neelata.

Kapsli võib võtta koos toiduga või ilma.

### **Blistrite avamise juhised**

- Rebiges pakendi küljest üks üksik blister, järgides perforeeritud joont.
- Eemaldage paber kõvera noolega märgitud kohast; nähtavale tuleb alumiiniumfoolium.
- Vajutage kapsel läbi alumiiniumfooliumi.

### **Kui te võtate Vyndaqeli rohkem, kui ette nähtud**

Ärge võtke rohkem kapsleid, kui arst on teile soovitanud. Kui te võtate rohkem kapsleid, kui teile on soovitatud, võtke ühendust oma arstiga.

### **Kui te unustate Vyndaqeli võtta**

Kui te unustate annuse võtmata, võtke kapsel niipea, kui see teile meelde tuleb. Kui järgmise annuse võtmiseni on jäänud vähem kui 6 tundi, siis jätke unustatud annus võtmata ning võtke järgmine annus tavapärasel ajal. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

### **Kui te lõpetate Vyndaqeli võtmise**

Ärge lõpetage Vyndaqeli võtmist enne eelnevalt arstiga nõu pidamata. Vyndaqel toimib TTR-valgu stabiliseerimise teel. Kui te lõpetate Vyndaqeli võtmise, ei ole see valk enam stabiilne ja teie haigus võib süveneda.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

## **4. Võimalikud kõrvaltoimed**

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Kliinilistes uuringutes olid Vyndaqeli võtnud patsientide kõrvaltoimed üldiselt sarnased Vyndaqeli mitte võtnud patsientide omadega. Vyndaqeliga ravitud transtüretiiniga seotud amüloidse kardiomiopaatia patsientidel teatati sagedamini puhitusest ja maksafunktsiooni analüüsides näitude tõusust.

### **Kõrvaltoimetest teatamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

## **5. Kuidas Vyndaqeli säilitada**

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud blisterpakendil ja karbil. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

## 6. Pakendi sisu ja muu teave

### Mida Vyndaqel sisaldab

- Toimeaine on tafamidis. Iga kapsel sisaldab 61 mg mikroniseeritud tafamidist.
- Teised koostisosad on: želatiin (E 441), glütseriin (E 422), sorbitool (E 420) [vt lõik 2 „Vyndaqel sisaldab sorbitooli“], mannitool (E 421), sorbitaan, punane raudoksiid (E 172), puhastatud vesi, makrogool 400 (E 1521), polüsorbaat 20 (E 432), povidoon (K-väärtus 90), butüülitud hüdroksütolueen (E 321), etüülalkohol, isopropüülalkohol, polüvinüülatsetaattalaat, propüleenglükool (E 1520), titaandioksiid (E 171) ja ammooniumhüdroksiid (E 527).

### Kuidas Vyndaqel välja näeb ja pakendi sisu

Vyndaqeli pehmekapslid on punakaspruunid, läbipaistmatud, piklikud (ligikaudu 21 mm) valge kirjaga „VYN 61“. Vyndaqel on perforatsioonilised PVC/PA/alu/PVC-alu/PET/paberblistrites saadaval kahes pakendi suuruses: pakend 30 x 1 pehmekapsliga ja hulgpakend 90 pehmekapsliga (3 karpi 30 x 1 pehmekapsliga). Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

#### Müügiloo hoidja

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

#### Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole:

#### België/Belgique/Belgien

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

#### Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  
Tel. +3705 2514000

#### България

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

#### Luxembourg/Luxemburg

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

#### Česká republika

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

#### Magyarország

Pfizer Kft.  
Tel: +36 1 488 3700

#### Danmark

Pfizer ApS  
Tlf: +45 44 20 11 00

#### Malta

Vivian Corporation Ltd.  
Tel: +356 21344610

#### Deutschland

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

#### Nederland

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

#### Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

#### Norge

Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

#### Ελλάδα

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

#### Österreich

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

**España**

Pfizer, S.L.  
Télf: +34 91 490 99 00

**Prantsusmaa**

Pfizer  
Tél +33 (0)1 58 07 34 40

**Hrvatska**

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

**Iirimaa**

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

**Ísland**

Icepharma hf.  
Tel: +354 540 8000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**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

**Ühendkuningriik**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0)1304 616161

**Infoleht on viimati uuendatud KK.AAAA.**

**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.  
Samuti on seal viited teistele kodulehtedele harvaesinevate haiguste ja ravi kohta.

Kui teil on antud patsiendi infolehte raske lugeda või te soovite seda teha mõnes teises vormingus, siis palun võtke ühendust müügiloa hoidja kohaliku esinduse telefoninumbri, mis on ära toodud selles infolehes.