

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

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelvalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.8.

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Vyndaqel 20 mg pehmekapslid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

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

### Teedaolevat toimet omavad abiained

Abiained: iga pehmekapsel sisaldab mitte rohkem kui 44 mg sorbitooli (E420).

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 (TTR) seotud amüloidoosi raviks 1. staadiumi sümptomaatilise polüneuropaatiaga täiskasvanud patsientidel, et lükata edasi perifeerse neuroloogilise kahjustuse tekkimist.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama ning jälgima arst, kellel on kogemusi transtüretiini amüloidse perifeerse polüneuropaatia ravis.

#### Annustamine

Tafamidismeglumiini soovitatav annus on 20 mg suukaudselt üks kord ööpäevas.

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.

### Maksa- ja neerukahjustus

Neerukahjustuse või kerge ja mõõduka maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada. Tafamidismeglumiini ei ole uuritud raske maksakahjustusega patsientidel, mistõttu tuleb olla ettevaatlik (vt lõik 5.2).

### Lapsed

Tafamidise kasutamiseks lastel puudub asjakohane näidustus.

### Manustamisviis

Suukaudne.

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

## **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete 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 perekondliku amüloidse polüneuropaatiaga (TTR-FAP) 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.

Vyndaqel sisaldab sorbitooli (E420). Patsiendid, kellel esineb harvaesinev pärilik fruktoosi talumatus, ei tohi seda ravimpreparaati kasutada.

## **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Tafamidismeglumiin ei indutseerinud ega inhibeerinud tsütokroom P450 ensüümi CYP3A4 tervete vabatahtlikega tehtud kliinilises uuringus.

*In vitro* andmed näitasid ka, et tafamidismeglumiin ei inhibeeri oluliselt tsütokroom P450 ensüüme CYP1A2, CYP3A4, CYP3A5, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ja CYP2D6.

*In vitro* uuringud tafamidismeglumiiniga näitavad, et kliiniliselt olulistes kontsentratsioonides ei tekita tafamidismeglumiin tõenäoliselt koostoimeid ravimitega, mis on UDP-glükuronosüültransferaasi (UGT) substraadid, P-gp transporterid või orgaanilisi anioone transportivate polüpeptiidide transporterid (OATP1B1 ja 1B3).

Samas inhibeerib tafamidismeglumiin *in vitro* väljavoolu transporterit BCRP (rinnavähi resistentne valk) tasemel  $IC_{50} = 1,16 \mu M$  ja võib põhjustada kliiniliselt olulistes kontsentratsioonides koostoimeid selle transporteriga substraatidega (nt metotreksaat, rosuvastatiin, imatiniib). Tafamidismeglumiin inhibeerib samuti vastuvõtu transporterid OAT1 ja OAT3 (orgaaniliste anioonide transporterid) tasemel vastavalt  $IC_{50} = 2,9 \mu M$  ja  $IC_{50} = 2,36 \mu M$  ning võib põhjustada kliiniliselt olulistes kontsentratsioonides koostoimeid nende transporterite substraatidega (nt mittesteroidsed põletikuvastased ravimid, bumetaaniid, furosemiid, lamivudiin, metotreksaat, oseltamiviir, tenofoviir, gantsükloviir, adefoviir, tsidofoviir, zidovudiin, zaltsitabiin).

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

## 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 naistel 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

Loomade kohta olemasolevad farmakodünaamilised/toksikoloogilised andmed on näidanud, et tafamidis eritub rinnapiima. Ohtu vastsündinutele/imikutele ei saa välistada. Tafamidismeglumiini ei tohi imetamise ajal kasutada.

### Fertiilsus

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

## 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Tafamidise mõju kohta autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Tafamidismeglumiin ei oma märkimisväärset toimet farmakodünaamilise ja farmakokineetilise profiili alusel autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele.

## 4.8 Kõrvaltoimed

### Ohutusprofiili kokkuvõte

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

### 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 grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras. Kliinilise uuringu programmi käigus teatatud kõrvaltoimed peegeldavad esinemissagedusi, mis esinesid 3. faasi topeltpimedas, platseebokontrolliga uuringus (Fx-005) ja on välja toodud allolevas tabelis.

Organsüsteemi klass	Väga sage
Infektsioonid ja infestatsioonid	Kuseteede infektsioon
	Vaginaalne infektsioon
Seedetrakti häired	Kõhulahtisus
	Valu ülakõhus

### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

## 4.9 Üleannustamine

### Sümptomid

Ägeda üleannustamise juhtumitest teatatud ei ole. Tervete vabatahtlike kliinilistes uuringutes oli tafamidise suurim annus üksikannusena manustamisel 480 mg ja kahe nädala jooksul üks kord ööpäevas manustamisel 60 mg. Teatatud raviga seotud kõrvaltoimed olid kerged kuni mõõdukad ja sisaldasid: peavalu, unisus, müalgia, unetus, odraiva, valgustundlikkusreaktsioon ja minestustunne.

### 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

Tafamidismeglumiin on spetsiifiline transtüretiini stabilisaator.

### Farmakodünaamilised toimed

TTR-i amüloidne polüneuropaatia on mitmetahuline progressiivne aksonite degeneratsiooni põhjustav neuropaatia, mida iseloomustavad sensoorsed, motoorsed ja autonoomse närvisüsteemi kahjustused. TTR-i amüloidse polüneuropaatia [nimetatakse ka TTR-i perekondlikuks amüloidseks polüneuropaatiaks (TTR-FAP)] patogeneesi kiirust reguleerib transtüretiini tetrameeride dissotsieerumine monomeerideks. Volditud monomeerid läbivad osalise denaturatsiooni, et moodustada teisti volditud monomeerseid amüloidogeenseid vaheühendeid. Nende vaheühendite valesti liitumisel tekivad seejärel lahustuvad oligomeerid, profilamendid, filamendid ja amüloidsed fibrillid. Tafamidis seondub konkureerivalt kahe türoksiini seondumiskohaga transtüretiini tetrameersel algsel vormil, vältides selle dissotsieerumist monomeerideks. Transtüretiini tetrameeri dissotsieerumise inhibeerimine on põhjus, miks tafamidist kasutatakse haiguse progresseerumise aeglustamiseks.

### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Tafamidismeglumiini alusuuring oli 18 kuud kestev mitmekeskuseline, randomiseeritud, topeltpime, platseebokontrollitud uuring, milles 128-l TTR-i amüloidse polüneuropaatiaga ja V30M-i mutatsiooniga patsiendil, kes olid peamiselt haiguse 1. staadiumis (ei vaja regulaarselt ambulatoorset abistamist), hinnati üks kord ööpäevas võetava 20 mg tafamidismeglumiini ohutust ja tõhusust. 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) toitumismõõdikute 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 vastajad (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 tõhususe hindamise analüüs</b>	<b>n=42</b>	<b>n=45</b>
NIS-LL-i järgi ravile vastajad (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 vastajate analüüsis liigitati enne 18 kuu möödumist maksasiirdamise tõttu katkestanud patsiendid mittevastajateks. Eelnevalt täpsustatud tõhususe hindamise analüüsis kasutati nende patsientide andmeid, kes läbisid 18-kuuse ravi protokolliga 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 püsijõud 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-pimeda 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-amüloidse polüneuropaatiaga patsientidele, kelle haigus on tingitud teistest mutatsioonidest kui V30M.

Tafamidise toimet südamehaiguse progresseerumisele ei ole asjakohaselt kirjeldatud.

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

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama tafamidismeglumiiniga läbi viidud uuringute tulemusi perekondliku amüloidse polüneuropaatiaga laste kõikide alarühmade kohta (vt lõik 4.2 Lapsed).

Ravimpreparaat on saanud müügiloo erandlikel asjaoludel.

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

Euroopa Ravimiamet vaatab igal aastal läbi ravimpreparaadi kohta saadud kogu uue teabe ning vajaduse korral ravimi omaduste kokkuvõtet ajakohastatakse.

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

### Imendumine

Pärast pehmekapsli suukaudset manustamist tühja kõhuga on maksimaalse plasmakontsentratsiooni ( $C_{max}$ ) saavutamiseks kuluva aja mediaanväärtus ( $t_{max}$ ) 2 tundi. Manustamine koos toiduga vähendab 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 (99,9%). Püsikontsentratsiooni näiv jaotusruumala on 25,7 liitrit.

### 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. Tervetel inimestel oli pärast 20 mg tafamidismeglumiini manustamist üks kord ööpäevas 14 päeva jooksul keskmine püsikontsentratsiooni poolväärtusaeg 59 h ja keskmine totaalne kliirens 0,42 l/h.

### Annuse ja aja võrdelisus

14 päeva jooksul üks kord ööpäevas 15, 30 või 60 mg tafamidismeglumiini manustamisel saadud tulemused näitasid  $C_{max}$ -i ja AUC annusest sõltuvat suurenemist annuste 15 mg ja 30 mg vahel ning annusega vähem kui proportsionaalset suurenemist annuste 30 mg ja 60 mg vahel, mis näitab imendumisprotsessi küllastumist pärast 30 mg.

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

14 päeva jooksul üks kord ööpäevas 20 mg tafamidismeglumiini manustamisel saadud tulemused näitasid, et püsikontsentratsioon saabus 14. päeval,  $C_{max(ss)}$  ja  $C_{min(ss)}$  olid vastavalt 2,7 ning 1,6 µg/ml.

### 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 süsteemne ekspositsioon tafamidisele (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 kontsentratsioon raske maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole teada.

#### *Neerufunktsiooni kahjustus*

Tafamidist ei ole spetsiaalselt hinnatud neerukahjustusega patsientidel, kuid neerukahjustusega patsientidel ei peeta annuse kohandamist vajalikuks.

### *Eakad*

Populatsiooni farmakokineetiliste andmete põhjal on üle 60-aastastel inimestel püsikontsentratsiooni juures keskmiselt 19% madalam kliirens kui alla 60-aastastel inimestel. Siiski ei oleks kliirensi erinevused kliiniliselt olulised ega põhjustaks püsikontsentratsiooni kliiniliselt olulisi erinevusi võrreldes nooremate inimestega.

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Farmakoloogilise ohutuse, fertiilsuse, varajase embrüonaalse arengu, genotoksilisuse ja kartsinogeensuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Korduvannuse toksilisuse uuringutes erinevatel liikidel muutus maks toksilisuse sihtelundiks. Toimeid maksale täheldati annustes, mis olid suuremad (>3) inimese ekspositsioonist ja olid üldjuhul pöörduvad.

Küülikute arengutoksilisuse uuringus täheldati luustiku väärarendite ja muutuste kerget sagenemist, vähestel emasloomadel aborte ning loodete kaalu vähenemist AUC<sub>0-24</sub> juures, mis oli 3,2 korda suurem kui inimese AUC püsikontsentratsiooni juures.

Tafamidisega tehtud rottide peri- ja postnataalse arengu uuringus täheldati pärast emase ravimist annustega 15 ja 30 mg/kg tiinuse ning laktatsiooni ajal järglaste elulemuse ja kaalu vähenemist. Isaste loodete väiksem kaal oli seotud hilinenud seksuaalse küpsemisega (eesnaha eraldumine) ning halvema sooritusega õppimist ja mälu hindavas vee-labürindi testis. F1 põlvkonna järglastel, kelle emadele anti tiinuse ja imetamise ajal tafamidist, oli elujõulisuse ning kasvu NOAEL 5 mg/kg (HED = 0,8 mg/kg), mis on soovitatavast annusest ligikaudu 4,6 korda suurem.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

#### Kapsli kest

Želatiin (E441)  
Glütseriin (E422)  
Kollane raudoksiid (E172)  
Sorbitaan  
Sorbitool (E420)  
Mannitool (E421)  
Titaandioksiid (E171)  
Puhastatud vesi

#### Kapsli sisu

Makrogool 400 (E1521)  
Sorbitaanmonooleaat (E494)  
Polüsorbaat 80 (E433)

#### Trükitint (Opacode lilla)

Etüülalkohol  
Isopropüülalkohol  
Puhastatud vesi  
Makrogool 400 (E1521)  
Polüvinüülatsülaat  
Propüleenglükool (E1520)  
Karmiin (E120)  
Briljantsinine FCF (E133)

Ammooniumhüdrosiid (E527) 28%



## **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

## **6.3 Kõlblikkusaeg**

18 kuud.

## **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

## **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Kaks polüvinüülkloriid-/alumiiniumblistrit pappümbrises, kummaski 15 pehmekapslit.

Pakendi suurused: 30 või 90 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>.

## **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

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

või

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

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

## **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**

Infoleht arstidele peab sisaldama järgmisi võtmeteemasid:

- Vajadus nõustada patsiente Vyndaqeli raviga seotud olulistest riskidest ja asjakohastest hoiatustest selle ravimi kasutamisel, eriti rasedusest hoidumisest ja efektiivse kontratseptsiooni vajadusest.
- Patsientidele tuleb soovitada ühendust võtta oma arstiga kõrvaltoimete ilmnemisel ning arstid/apteekrid peaksid raporteerima kõrvaltoimete kahtlustest Vyndaqeli kasutamisel, kuna harvaesineva transtüretiin-amüloidoosi kliinilise ohutuse kohta on piiratud andmed.
- Arste tuleb julgustada kaasama patsiente Transtüretiini amüloidoosi tulemite vaatlusuuringusse (*Transthyretin Amyloidosis Outcome Survey*, THAOS) ning tutvustada arstidele täpsemalt kuidas kaasata patsiente sellesse rahvusvahelisse haiguste registrisse.
- Tafamidisega seotud raseduse tulemuste süvendatud seire (*The existence and scope of the Tafamidis Enhanced Surveillance for Pregnancy Outcomes*, TESPO) programm ja üksikasjad, kuidas raporteerida rasedustest naistel, keda on ravitud Vyndaqeliga.

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

Erandlikel asjaoludel lubatud ja vastavalt EÜ määruse nr 726/2004 artiklile 14 (8) viib müügiloa hoidja ettenähtud aja jooksul läbi järgmised meetmed:

<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

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Vyndaqel 20 mg pehmekapslid

tafamidismeglumiin

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga pehmekapsel sisaldab 20 mg tafamidismeglumiini, mis vastab 12,2 mg tafamidisele

#### 3. ABIAINED

Kapsel sisaldab sorbitooli (E420). Lisainformatsiooni saamiseks lugege pakendi infolehte.

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

30 pehmekapslit

90 pehmekapslit

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

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne

Tõsta siit

#### 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

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 NUMBRID**

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

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

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

vyndaqel

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

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

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC:  
SN:  
NN:



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

Kuumtihendatud blisterpakend 30 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**

Kõlblik kuni:

**4. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**5. MUU**

Kapsli väljavõtmiseks vajutage sellele küljele.

Pärast kapsli väljavõtmist murdke kokku ja sulgege uuesti.

Tõmba siit

1. päev kuni 30. päev

## **B. PAKENDI INFOLEHT**

## Pakendi infoleht: teave kasutajale

### Vyndaqel 20 mg pehmekapslid Tafamidismeglumiin

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teavitades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise 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 transtüretiini (TTR) amüloidne polüneuropaatia, mida teatakse ka TTR-i perekondliku amüloidse polüneuropaatia (TTR-FAP). TTR-i amüloidset polüneuropaatiat põhjustab valk nimega TTR, mis ei talitle korralikult. TTR on valk, mis transpordib kogu kehas teisi aineid, näiteks hormoone.

Selle haigusega patsientidel TTR laguneb ja moodustab amüloidideks nimetatavaid kiude. Amüloid võib ladestuda teie närvide ümber ja muudesse kohtadesse kehas, takistades neil normaalselt talitlemast. Lõpuks kutsub amüloid esile haiguse sümptomid.

Vyndaqel võib ära hoida TTR-i lagunemise ja amüloidi lademete 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

##### Ärge võtke Vyndaqeli

- kui te 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.

## **Eriline ettevaatus on vajalik ravimiga Vyndaqel**

- 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 TTR-i amüloidse polüneuropaatia 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.

Teavitage oma arsti või apteekrit, kui te võtate mis tahes 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 võtmist 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**

Kui teie arst on teile öelnud, et te ei talu mõningaid suhkruid, pidage enne ravimi võtmist nõu oma arstiga.

## **3. Kuidas Vyndaqeli võtta**

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

Soovitav annus on üks kapsel (20 mg tafamidismeglumiini) Vyndaqeli 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 ettenähtud suukaudseks manustamiseks.  
Pehmekapsel tuleb alla neelata tervelt, seda ei tohi purustada ega katki lõigata.  
Kapslit võib võtta koos toiduga või ilma.

### **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 teavitamine**

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 teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#) kaudu. Teavitades 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 visata ära 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 tafamidismeglumiini, mis vastab 12,2 mg tafamidisele.
- Teised abiained on: želatiin (E441), glütseriin (E422), sorbitool (E420), mannitool (E421), sorbitaan, kollane raudoksiid (E172), titaandioksiid (E171), puhastatud vesi, makrogool 400 (E1521), sorbitaanmonooleaat (E494), polüsorbaat 80 (E433), etüülalkohol, isopropüülalkohol, polüvinüülatsetaattalaat, propüleenglükool (E1520), karmiin (E120), briljantsinine FCF (E133) ja ammooniumhüdroksoid (E527).

### Kuidas Vyndaqel välja näeb ja pakendi sisu

Vyndaqel pehmekapslid on kollased, läbipaistmatud, pilklikud (ligikaudu 21 mm) punase kirjaga „VYN 20”. Need on saadaval 15 pehmekapslit ühel blistril. Igas pappümbrises on kaks blistrit. Saadaval on 30 või 90 pehmekapslit pakendis. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

#### Müügiloa hoidja:

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

#### Tootja:

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

või

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

#### Magyarország

Pfizer Kft.  
Tel: +36 1 488 3700

#### Danmark

Pfizer ApS  
Tlf: +45 44 20 11 00

#### Malta

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

#### 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 Norge AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská Republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0)1304 616161

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

Ravim on saanud müügiloa 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 kättesaadav 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.