

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Vyndaqel 20 mg pehmeät kapselit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi pehmeä kapseli sisältää 20 mg mikronoitua tafamidiisimeglumiinia, joka vastaa 12,2 mg tafamidiisia.

### Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi pehmeä kapseli sisältää enintään 44 mg sorbitolia (E 420).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, pehmeä.

Keltainen, läpikuultava, pitkänomainen (noin 21 mm) kapseli, johon on painettu punaisella ”VYN 20”.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Vyndaqel on tarkoitettu transtyretiinivälitteisen amyloidoosin hoitoon aikuispotilaille, joilla on vaiheen 1 oireinen polyneuropatia, viivästyttämään ääreishermoston tilan heikkenemistä.

### 4.2 Annostus ja antotapa

Hoito on aloitettava transtyretiinivälitteisen amyloidipolyneuropatian (ATTR-PN) hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa.

### Annostus

Suosittelun mukaan tafamidiisimeglumiinin annos on 20 mg suun kautta kerran päivässä.

Tafamidiisi ja tafamidiisimeglumiini eivät ole keskenään vaihdettavissa milligrammamäärän perusteella.

Jos potilas oksentaa pian Vyndaqel-kapselin ottamisen jälkeen ja hän oksentaa ulos ehjän kapselin, potilaan on otettava uusi Vyndaqel-annos, jos mahdollista. Jos kapselia ei havaita oksentamisen yhteydessä, niin uuden annoksen ottaminen ei ole tarpeen ja Vyndaqel-hoitoa jatketaan seuraavana päivänä tavanomaiseen tapaan.

### Erityisryhmät

#### *Iäkkäät*

Annostusta ei tarvitse muuttaa iäkkäitä potilaita ( $\geq 65$ -vuotiaat) hoidettaessa (ks. kohta 5.2).

### *Maksan ja munuaisten vajaatoiminta*

Munuaisten vajaatoimintaa tai lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annostusta ei tarvitse muuttaa. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma enintään 30 ml/min) sairastavista potilaista on saatavilla vain vähän tietoa. Tafamidiisimeglumiinia ei ole tutkittu vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, joten heitä hoidettaessa tulee noudattaa varovaisuutta (ks. kohta 5.2).

### *Pediatriset potilaat*

Ei ole asianmukaista käyttää tafamidiisia pediatrisille potilaille.

### Antotapa

Suun kautta.

Pehmeät kapselit niellään kokonaisina. Niitä ei saa murskata eikä paloitella. Vyndaqel-kapselin voi ottaa ruokailun yhteydessä tai tyhjiin mahaan.

## **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

## **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä asianmukaista raskauden ehkäisyä tafamidiisimeglumiinin käytön aikana ja jatkettava asianmukaisen ehkäisyn käyttöä vielä yhden kuukauden ajan tafamidiisimeglumiinihoidon lopettamisen jälkeen (ks. kohta 4.6).

Tafamidiisimeglumiini on lisättävä ATTR-PN-potilaiden tavanomaiseen hoitoon. Lääkärin on seurattava potilaan tilaa ja jatkettava muun hoidon tarpeen arviointia, myös maksansiirron tarvetta, osana tavanomaista hoitoa. Koska maksansiirron jälkeisestä tafamidiisimeglumiinihoidosta ei ole tietoja, tafamidiisimeglumiinihoito on lopetettava, jos potilaalle tehdään maksansiirto.

Tämä lääkevalmiste sisältää enintään 44 mg sorbitolia per kapseli. Sorbitoli on fruktoosin lähde.

Sorbitolia (tai fruktoosia) sisältävien muiden valmisteiden samanaikaisen annon sekä ravinnosta saatavan sorbitolin (tai fruktoosin) additiivinen vaikutus on huomioitava.

Suun kautta otettavien lääkevalmisteiden sorbitoli saattaa vaikuttaa muiden suun kautta otettavien lääkkeiden biologiseen hyötyosuuteen.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Terveillä vapaaehtoisilla koehenkilöillä tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa 20 mg tafamidiisimeglumiinia ei estänyt eikä indusoinut sytokromi P450 -entsyymiä CYP3A4.

*In vitro* -olosuhteissa tafamidiisi estää BCRP-effluksikuljettajaproteiinia (Breast Cancer Resistance Protein; rintasyövän resistenssiproteiini) IC<sub>50</sub>-arvolla 1,16 µM ja voi aiheuttaa 20 mg:n tafamidiisimeglumiiniannoksen jälkeen lääkeaineiden välisiä yhteisvaikutuksia kliinisesti merkittäväillä pitoisuuksilla tämän kuljettajaproteiinin substraattien (esim. metotreksaatti, rosuvastatiini, imatinibi) kanssa. Samoin tafamidiisi estää orgaanisten anionien kuljettajaproteiinia OAT1 IC<sub>50</sub>-arvolla 2,9 µM ja orgaanisten anionien kuljettajaproteiinia OAT3 IC<sub>50</sub>-arvolla 2,36 µM ja voi aiheuttaa lääkeaineiden välisiä yhteisvaikutuksia kliinisesti merkittäväillä pitoisuuksilla näiden kuljettajaproteiinien substraattien (esim. tulehduskipulääkkeet, bumetadini, furosemiidi, lamivudiini, metotreksaatti, oseltamiviiri, tenofoviiri, gansikloviiri, adefoviiri, sidofoviiri, tsidovudiini, tsalsitabiini) kanssa. *In vitro* -tietojen perusteella OAT1- ja OAT3-substraattien AUC-arvon maksimaalisen ennustetun muutoksen todettiin olevan alle 1,25 tafamidiisimeglumiiniannoksella 20 mg ja siksi tafamidiisin aikaansaaman OAT1- ja OAT3-kuljettajaproteiinien eston ei odoteta aiheuttavan kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia.

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty muiden lääkevalmisteiden tafamidiisimeglumiiniin kohdistuvien vaikutusten selvittämiseksi.

#### Laboratoriotutkimusten poikkeama

Tafamidiisi saattaa alentaa kokonaistyroksiini-pitoisuutta seerumissa ilman, että siihen liittyy vapaan tyroksiinin (T4) tai tyreotropiinin (TSH) muutoksia. Kokonaistyroksiini-arvoa koskeva havainto johtuu todennäköisesti tyroksiinin vähentyneestä sitoutumisesta transtyretiiniin (TTR) tai tyroksiinin syrjäytymisestä siitä, koska tafamidiisin sitoutumisaffiniteetti TTR-tyroksiinireseptoriin on suuri. Kilpirauhasen toimintahäiriöön sopivia vastaavia kliinisiä löydöksiä ei ole havaittu.

### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

#### Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä raskauden ehkäisyä tafamidiisimeglumiinihoidon aikana sekä kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen, koska lääkeaineen puoliintumisaika on pitkä.

#### Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tafamidiisimeglumiinin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu kehitystoksisuutta (ks. kohta 5.3). Tafamidiisimeglumiinihoitoa ei suositella raskauden aikana eikä naisille, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä ehkäisyä.

#### Imetys

Olemassa olevat tiedot koe-eläimistä ovat osoittaneet tafamidiisin erittyvän rintamaitoon.

Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Tafamidiisimeglumiinia ei pidä käyttää rintaruokinnan aikana.

#### Hedelmällisyys

Ei-kliinisissä tutkimuksissa ei havaittu hedelmällisyyden heikkenemistä (ks. kohta 5.3).

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Farmakodynaamisen ja farmakokineettisen profiilin perusteella tafamidiisimeglumiinilla ei uskota olevan haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

### **4.8 Haittavaikutukset**

#### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleiset kliiniset tiedot kuvastavat 127 ATTR-PN-potilaan altistumista keskimäärin 538 vuorokauden ajan (vaihteluväli 15–994 vuorokautta) kerran päivässä annetulle 20 mg:n tafamidiisimeglumiiniannokselle. Haittavaikutukset olivat vaikeusasteeltaan yleensä lieviä tai kohtalaisia.

#### Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutukset on lueteltu seuraavassa MedDRA:n elinjärjestelmä- ja yleisyysluokituksen mukaan. Yleisyysluokissa on käytetty tavanomaisia termejä: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) ja melko harvinainen ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä. Seuraavassa taulukossa luetellut, kliinisessä ohjelmassa ilmoitetut haittavaikutukset kuvastavat niiden esiintyvyyttä kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa vaiheen 3 tutkimuksessa (Fx-005).

<b>Elinjärjestelmäluokka</b>	<b>Hyvin yleinen</b>
Infektiot	virtsatieinfektio
	emätininfektio
Ruoansulatuselimistö	ripuli
	ylävatsakipu

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## **4.9 Yliannostus**

### Oireet

Yliannostuksesta on hyvin vähän käytännön kokemusta. Kliinisissä tutkimuksissa kaksi potilasta, joilla oli diagnosoitu sydämen transtyretiinivälitteinen amyloidoosi (ATTR-CM), otti vahingossa suun kautta yhden 160 mg:n tafamidiisimeglumiiniannoksen ilman, että siihen liittyi haittatapahtumia. Suurin tafamidiisimeglumiiniannos, joka kliinisessä tutkimuksessa on annettu terveille vapaaehtoisille koehenkilöille, oli 480 mg:n kerta-annos. Tällä annoksella raportoitiin yksi hoitoon liittynyt haittatapahtuma, joka oli lievä luomirauhastulehdus.

### Hoito

Yliannostustapauksessa potilaalle on annettava tavanomaista elintoimintoja tukevaa hoitoa tarpeen mukaan.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut hermostoon vaikuttavat lääkeaineet, ATC-koodi: N07XX08

### Vaikutusmekanismi

Tafamidiisi on transtyretiinin (TTR) selektiivinen stabiloija. Tafamidiisi sitoutuu TTR:ään tyroksiinin sitoutumiskohtiin stabiloiden tetrameerin ja hidastaen sen hajoamista monomeereiksi. Tämä on amyloidogeenisen prosessin nopeutta rajoittava vaihe.

### Farmakodynaamiset vaikutukset

Transtyretiinivälitteinen amyloidoosi on vaikeasti invalidisoiva sairaus, joka johtuu erilaisten liukenemattomien fibrillaaristen proteiinien, eli amyloidin, kertymisestä kudoksiin sellaisina määrinä, jotka heikentävät kudosten normaalia toimintaa. Transtyretiinitetrameerin pilkkoutuminen monomeereiksi on transtyretiinivälitteisen amyloidoosin patogeneesin etenemisnopeutta rajoittava vaihe. Laskostuneet monomeerit käyvät läpi osittaisen denaturaation, jossa niistä muodostuu väärin laskostuneita monomeerisiä amyloidogeenisiä välimuotoja. Nämä välimuodot muodostavat rakenteeltaan virheellisiä liukoisia oligomeereja, profilamenteja, filamentteja ja amyloidisäikeitä. Tafamidiisi sitoutuu negatiivisella ko-operatiivisuudella transtyretiinin natiivin tetrameerinmuodon kahteen tyroksiinisitoutumiskohtaan ja estää siten sen hajoamista monomeereiksi. Tafamidiisin taudin etenemistä hidastava vaikutus vaiheen 1 ATTR-PN-potilailla perustuu TTR-tetrameerin hajoamisen estymiseen.

Farmakodynaamisena markkerina käytettiin TTR:n stabiloitumismääritystä, jolla arvioitiin TTR-tetrameerin stabiiliutta.

Tafamidiisi stabiloi sekä villityypin että 14 muun TTR-variantin tetrameerirakenteet kliinisissä testeissä, jotka tehtiin kerran päivässä tapahtuneen tafamidiisin annostelun jälkeen. Tafamidiisi stabiloi myös *ex vivo* testatut 25 TTR-tetrameerivarianttia, mikä osoittaa 40 amyloidogeenisen TTR-genotyypin TTR:n stabiloitumisen.

### Kliininen teho ja turvallisuus

Tafamidiisimeglumiinin avaintutkimus vaiheen 1 ATTR-PN-potilailla oli 18 kuukauden mittainen, satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu monikeskustutkimus. Tutkimuksessa arvioitiin 128 ATTR-PN-potilaalle kerran päivässä annettujen 20 mg:n tafamidiisimeglumiiniannosten tehoa ja turvallisuutta, kun potilailla oli V30M-mutaatio ja pääasiassa sairauden vaihe 1 (128 potilaasta 126 ei tarvinnut tavallisesti apua liikkumiseen). Tutkimuksen ensisijaisina päätemuuttujina arvioitiin Neuropathy Impairment Score of the Lower Limb (NIS-LL: lääkärin arvio alaraajojen neurologisen tutkimuksen tuloksesta) ja Norfolk Quality of Life - Diabetic Neuropathy (Norfolk QOL-DN: potilaan ilmoittama hoitotulos, elämänlaatua kuvaavat kokonaispisteet [TQOL]). Muita päätemuuttujia olivat isojen hermosyiden arvioinnista saadut yhteispisteet (hermoimpulssien johtuminen, värinäkyminen ja sydämen syketiheyden vaste syvään hengitykseen [heart rate response to deep breathing – HRDB]), pienten hermosyiden toiminta (lämmön aiheuttama kipu ja viilenemiskynnys sekä HRDB) ja ravitsemuksellinen arvio modifioidun painoindexin perusteella (mBMI – BMI kerrottuna seerumin albumiinipitoisuudella g/l). 91 potilaasta kahdeksankymmentäkuusi oli tutkimuksessa mukana 18 kuukauden hoitajakson päättymiseen saakka, minkä jälkeen he jatkoivat avoimessa jatkotutkimuksessa, jossa kaikki potilaat saivat 20 mg:n tafamidiisimeglumiiniannoksia kerran päivässä vielä 12 kuukauden ajan.

18 kuukauden hoidon jälkeen tafamidiisimeglumiinia saaneilla potilailla todettiin useammin NIS-LL-vaste (NIS-LL-pisteiden muutos alle 2 pistettä). Ennalta määriteltyjen analyysien tulokset ensisijaisten päätapahtumien osalta esitetään seuraavassa taulukossa.

<b>Vyndaqel verrattuna lumelääkkeeseen: NIS-LL- ja TQOL-pisteet 18 kuukauden hoidon jälkeen (Tutkimus Fx-005)</b>		
	<b>Lumelääke</b>	<b>Vyndaqel</b>
<b>Ennalta määritelty ITT-analyysi</b>	<b>N = 61</b>	<b>N = 64</b>
NIS-LL-vasteen saaneet (% potilaista)	29,5 %	45,3 %
Ero (Vyndaqel miinus lumelääke)	15,8 %	
Eron 95 %:n luottamusväli (p-arvo)	-0,9 %, 32,5 % (0,068)	
TQOL-muutos lähtötilanteen pienimmän neliösumman keskiarvosta (keskivirhe)	7,2 (2,36)	2,0 ( 2,31)
Pienimpien neliösummien keskiarvojen ero (keskivirhe)	-5,2 (3,31)	
Eron 95 %:n luottamusväli (p-arvo)	-11,8, 1,3 (0,116)	
<b>Ennalta määritelty arvioitavissa olevan tehon analyysi</b>	<b>N = 42</b>	<b>N = 45</b>
NIS-LL-vasteen saaneet (% potilaista)	38,1 %	60,0 %
Ero (Vyndaqel miinus lumelääke)	21,9 %	
Eron 95 %:n luottamusväli (p-arvo)	1,4 %, 42,4 % (0,041)	
TQOL-muutos lähtötilanteen pienimmän neliösumman keskiarvosta (keskivirhe)	8,9 (3,08)	0,1 (2,98)
Pienimpien neliösummien keskiarvojen ero (keskivirhe)	-8,8 (4,32)	
Eron 95 %:n luottamusväli (p-arvo)	-17,4, -0,2 (0,045)	
Ennalta määritellyssä ITT NIS-LL -vasteen saaneiden analyysissä tutkimuksesta ennen 18 kuukauden ajankohtaa maksansiirron vuoksi vetäytyneiden potilaiden ei katsottu saaneen vastetta. Ennalta määritellyssä arvioitavissa olevan tehon analyysissä käytettiin niistä potilaista saatuja tietoja, jotka olivat tutkimuksessa mukana 18 kuukauden ajan tutkimussuunnitelman mukaisesti (per protocol).		

Toissijaiset päätapahtumat osoittivat, että neurologinen toimintakyky heikkeni vähemmän tafamidiisimeglumiinihoidon yhteydessä ja ravitsemuksellinen tila oli parempi (mBMI) verrattuna lumelääkkeeseen, kuten seuraavassa taulukossa esitetään.

**Toissijaiset päätetapahtumat, muutos lähtötilanteesta hoitokuukauteen 18, pienimmän neliösumman keskiarvo (keskivirhe) (hoitoaikkeen mukainen (intent-to-treat, ITT) populaatio) (Tutkimus Fx-005)**

	Lumelääke N = 61	Vyndaqel N = 64	p-arvo	Vyndaqel %-muutos suhteessa lumelääkkeeseen
NIS-LL-pisteiden muutos lähtötilanteesta <i>Pienimmän neliösumman keskiarvo (keskivirhe)</i>	5,8 (0,96)	2,8 (0,95)	0,027	-52 %
Isojen hermosyiden muutos lähtötilanteesta <i>Pienimmän neliösumman keskiarvo (keskivirhe)</i>	3,2 (0,63)	1,5 (0,62)	0,066	-53 %
Pienten hermosyiden muutos lähtötilanteesta <i>Pienimmän neliösumman keskiarvo (keskivirhe)</i>	1,6 (0,32)	0,3 (0,31)	0,005	-81 %
mBMI-arvon muutos lähtötilanteesta <i>Pienimmän neliösumman keskiarvo (keskivirhe)</i>	-33,8 (11,8)	39,3 (11,5)	< 0,0001	Ei oleellinen

mBMI saatiin laskemalla seerumin albumiinin ja painoindeksin (BMI) tulo  
Perustuu toistuvien mittausten varianssianalyysiin, jossa muutos lähtötilanteesta toimi riippuvana muuttujana, strukturoimaton kovarianssimatriisi, hoito, kuukausi ja kuukausikohtainen hoito kiinteinä vaikutuksina sekä koehenkilö satunnaisvaikutuksena.

Avoimessa jatkotutkimuksessa NIS-LL-pisteiden muutosnopeus oli 12 kuukauden tutkimuksen aikana samanlainen kuin edeltäneen 18 kuukautta kestäneen kaksoissokkovaiheen aikana potilailla, jotka satunnaistettiin saamaan tamafidiisihoitoa.

Vaikka tietoja on vähän (yksi 21 potilaalla tehty avoin tutkimus), tafamidiisimeglumiinin odotetaan vaikutusmekanisminsa ja TTR:n stabiloitumisesta saatujen tulosten perusteella olevan hyödyksi potilaille, joilla on muusta kuin V30M-mutaatiosta aiheutuva vaiheen 1 ATTR-PN.

Tafamidiisin vaikutuksia on arvioitu kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa, satunnaistetussa tutkimuksessa, jossa oli 3 hoitoryhmää ja 441 potilasta, joilla oli joko villityypin tai perinnöllinen transtyretiinivälitteinen amyloidinen kardiomyopatia (ATTR-CM). Ensisijainen analyysi osoitti, että kokonaiskuolleisuus sekä sydän- ja verisuoniperäisten sairaalahoitajaksojen esiintyvyys vähenivät merkittävästi ( $p = 0,0006$ ) yhdistetyissä 20 mg:n ja 80 mg:n annosryhmissä verrattuna lumelääkeryhmään.

Korjatun QT-ajan (QTc) ei osoitettu pidentyvän, kun terveille vapaaehtoisille koehenkilöille annettiin suun kautta supratherapeutinen 400 mg:n kerta-annos tafamidiisiliuosta.

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset tafamidiisiin käytöstä transtyretiinivälitteisen amyloidoosin hoidossa kaikissa pediatriassa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

Tämän lääkevalmisteen myyntilupa on myönnetty poikkeuksellisin perustein. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta ei ole ollut mahdollista saada täydellisiä tietoja sairauden harvinaisuuden vuoksi.

Euroopan lääkevirasto arvioi vuosittain mahdolliset uudet tiedot ja tarvittaessa tämä valmisteyhteenveto päivitetään.

## 5.2 Farmakokinetiikka

### Imeytyminen

Kun pehmeä kapseli otetaan kerran päivässä suun kautta paaston jälkeen, ajan mediaani ( $t_{\max}$ ) maksimaalisen huippupitoisuuden saavuttamiseen ( $C_{\max}$ ) on 4 tuntia. Lääkkeen ottaminen runsasrasvaisen, hyvin kaloripitoisen aterian yhteydessä muutti imeytymisnopeutta, mutta ei imeytymisastetta. Nämä tulokset tukevat sitä, että tafamidiisi voidaan ottaa ruokailun yhteydessä tai tyhjään mahaan.

### Jakautuminen

Tafamidiisi sitoutuu voimakkaasti (> 99 %) plasman proteiineihin. Näennäinen jakautumistilavuus vakaassa tilassa on 16 litraa.

Tafamidiisin sitoutumisastetta plasman proteiineihin on arvioitu eläimen ja ihmisen plasmalla. Tafamidiisin affiniteetti TTR:ään on suurempi kuin albumiiniin. Siksi tafamidiisi sitoutuu plasmassa todennäköisemmin TTR:ään huolimatta siitä, että albumiinin pitoisuus plasmassa on huomattavasti suurempi kuin TTR:n pitoisuus plasmassa (600  $\mu\text{M}$  versus 3,6  $\mu\text{M}$ ).

### Biotransformaatio ja eliminaatio

Ei ole selvää näyttöä, että tafamidiisi erittyy ihmisellä sappeen. Prekliiniset tiedot viittaavat siihen, että tafamidiisi metaboloituu glukuronidaation kautta ja erittymällä sappeen. Tämä biotransformaatioreitti on ihmisellä todennäköinen, koska noin 59 % annetusta kokonaisannoksesta on havaittavissa ulosteessa ja noin 22 % virtsassa. Populaatiofarmakokineettisten tulosten perusteella tafamidiisimeglumiinin näennäinen oraalinen puhdistuma on 0,228 l/h ja keskimääräinen puoliintumisaika populaatiossa on noin 49 tuntia.

### Annoksen ja ajan lineaarisuus

Altistusta kerran päivässä annostellulle tafamidiisimeglumiinille lisättiin nostamalla yksittäistä annosta 480 mg:aan asti ja vastaavasti usealla annoksella annokseen 80 mg/vrk. Yleisesti ottaen altistuksen lisäys oli suhteessa tai lähes suhteessa annokseen ja tafamidiisin puhdistuma säilyi vakaana.

Farmakokineettiset parametrit olivat samankaltaiset tafamidiisimeglumiinin 20 mg:n kerta-annoksen ja toistuvan annon yhteydessä, mikä viittaa siihen, ettei tafamidiisin metabolian induktiota tai estymistä tapahdu.

Tulokset 14 vuorokauden ajan kerran päivässä annetuista 15–60 mg:n tafamidiisimeglumiini-oraaliliuoksen annoksista osoittivat, että vakaa tila saavutettiin 14. hoitopäivään mennessä.

### Erityisryhmät

#### *Maksan vajaatoiminta*

Farmakokineettiset tiedot viittasivat siihen, että systeeminen altistus tafamidiisimeglumiinille pieniä (noin 40 %) ja kokonaispuhdistuma suureni (0,52 l/h versus 0,31 l/h) potilailla, joilla oli keskivaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-pisteet 7–9, nämä arvot mukaan lukien) verrattuna terveisiin koehenkilöihin, koska tafamidiisin sitoutumaton fraktio oli suurempi. Koska keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden TTR-pitoisuus oli pienempi kuin terveillä koehenkilöillä, annoksen muuttaminen ei ole tarpeen, koska tafamidiisin ja sen kohdeproteiinin, TTR:n, stoikiometria on riittävä TTR-tetrameerin stabiloimiseksi. Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden altistusta tafamidiisille ei tunneta.

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Tafamidiisia ei ole arvioitu erityisesti munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita koskevassa tutkimuksessa. Kreatiiniinipuhdistuman vaikutusta tafamidiisin farmakokinetiikkaan arvioitiin



populaatiofarmakokineettisessä analyysissä potilailta, joiden kreatiniinipuhdistuma oli yli 18 ml/min. Farmakokineettiset arviot eivät osoittaneet mitään eroa tafamidiisin näennäisessä puhdistumassa oraalisen annon jälkeen potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma oli alle 80 ml/min, verrattuna niihin, joiden kreatiniinipuhdistuma oli vähintään 80 ml/min. Annoksen muuttamista munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä ei katsota tarpeelliseksi.

#### *Iäkkäät*

Populaatiofarmakokineettisten tulosten perusteella  $\geq 65$ -vuotiaiden tutkimuspotilaiden näennäinen oraalinen puhdistuma oli vakaassa tilassa keskimäärin 15 % pienempi kuin alle 65-vuotiailla tutkimuspotilailla. Puhdistumassa havaittu ero suurentaa keskimääräistä  $C_{\max}$ -arvoa ja AUC-arvoa kuitenkin alle 20 %nuorempiin tutkimuspotilaisiin verrattuna, mikä ei ole kliinisesti merkittävää.

#### Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

*In vitro* -tiedot viittaavat siihen, että tafamidiisi ei estä merkittävästi sytokromi P450 -entsyymejä CYP1A2, CYP3A4, CYP3A5, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ja CYP2D6. Tafamidiisiin ei odoteta aiheuttavan kliinisesti merkityksellisiä lääkeaineiden välisiä yhteisvaikutuksia CYP1A2:n, CYP2B6:n tai CYP3A4:n induktion vuoksi.

*In vitro* -tutkimukset viittaavat siihen, ettei tafamidiisi todennäköisesti aiheuta systeemisesti kliinisesti merkityksellisiä pitoisuuksina lääkeaineiden välisiä yhteisvaikutuksia UDP-glukuronosyylitransferaasin (UGT) substraattien kanssa. Tafamidiisi saattaa estää UGT1A1:n aktiivisuutta suolistossa.

Tafamidiisin kyky estää kliinisesti merkityksellisillä pitoisuuksilla seuraavia on osoitettu vähäiseksi: MDR1-proteiinin (Multi-Drug Resistant Protein; tunnetaan myös nimellä P-glykoproteiini; P-gp) esto systeemisesti ja ruoansulatuskanavassa, orgaanisten kationien kuljettajan 2 (OCT2), kuljettajaproteiinien MATE1 (multidrug and toxin extrusion transporter 1) ja MATE2K, orgaanisten anionien kuljettajapolypeptidien 1B1 (OATP1B1) ja OATP1B3 esto.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Farmakologista turvallisuutta, hedelmällisyyttä ja alkion varhaiskehitystä, genotoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten non-kliiniset tulokset eivät viittaa erityiseen ihmisiin kohdistuvaan vaaraan. Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevissa tutkimuksissa maksan havaittiin olevan kohde-elin tutkituilla lajeilla. Maksavaikutuksia esiintyi altistuksilla, jotka olivat noin  $\geq 2,5$ -kertaisia verrattuna ihmisen vakaan tilan AUC-arvoon, joka saavutetaan tafamidiisimeglumiinin 20 mg:n hoitoannoksella.

Kaneilla tehdyssä kehitystoksisuutta selvittäneessä tutkimuksessa havaittiin vähäisiä luuston epämuodostumia ja muutoksia, muutamilla naarailla keskenmenoja, alkioiden ja sikiöiden eloonjäännin vähenemistä ja sikiön painon alenemista, kun altistus oli noin  $\geq 7,2$ -kertainen verrattuna ihmisen vakaan tilan AUC-arvoon, joka saavutetaan tafamidiisimeglumiinin 20 mg:n hoitoannoksella.

Tafamidiisilla tehdyssä rotan pre- ja postnataalista kehitystä selvittäneessä tutkimuksessa havaittiin poikasten eloonjäännin vähenemistä ja poikasten painon alenemista, kun emolle annettu annos oli tiineyden ja imetyksen aikana 15 mg/kg/vrk ja 30 mg/kg/vrk. Urospoikasten painon alenemiseen liittyi viivästynyt sukupuolinen kypsyminen (preputiaalinen separaatio) annoksella 15 mg/kg/vrk. Heikentynyt suorituskyky oppimista ja muistia testaavassa vesilabyrintissa havaittiin annoksella 15 mg/kg/vrk. F1-sukupolven jälkeläisten elinkykyisyyden ja kasvun suhteen haitaton annostaso (NOAEL) emolle oli tiineyden ja imetyksen aikana 5 mg/kg/vrk (vastaa ihmisen annosta 0,8 mg/kg/vrk), joka on noin 4,6-kertainen tafamidiisimeglumiinin 20 mg:n hoitoannokseen nähden.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Kapselin kuori

Liivate (E 441)

Glyseroli (E 422)

Keltainen rautaoksidi (E 172)

Sorbitaani

Sorbitoli (E 420)

Mannitoli (E 421)

Titaanidioksidi (E 171)

Puhdistettu vesi

#### Kapselin sisältö

Makrogoli 400 (E 1521)

Sorbitaanimono-oleaatti (E 494)

Polysorbaatti 80 (E 433)

#### Painomuste (purppuranpunainen Opacode)

Etanoli

Isopropyylialkoholi

Puhdistettu vesi

Makrogoli 400 (E 1521)

Polyvinyliasetaattiftalaatti

Propyleeniglykoli (E 1520)

Karmiini (E 120)

Briljanttisininen FCF (E 133)

Ammoniumhydroksidi (E 527) 28 %

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

2 vuotta

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 25 °C.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

PVC/PA/Al/PVC-Al/PET/Paperi perforoitu kerta-annosläpikäpale

Pakkauskoot: 30 x 1 pehmeää kapselia ja kerrannaispakkaus, joka sisältää 90 pehmeää kapselia (kolme 30 x 1 kapselin pakkausta).

Kaikkia pakkauskooria ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

**7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

**8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

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

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 16. marraskuuta 2011  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 22. heinäkuuta 2016

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Vyndaqel 61 mg pehmeät kapselit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi pehmeä kapseli sisältää 61 mg mikronoitua tafamidiisia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi pehmeä kapseli sisältää enintään 44 mg sorbitolia (E 420).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, pehmeä.

Punertavanruskea, läpikuultava, pitkänomainen (noin 21 mm) kapseli, johon on painettu valkoisella ”VYN 61”.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Vyndaqel on tarkoitettu villityypin tai perinnöllisen transtyretiinivälitteisen amyloidoosin hoitoon aikuispotilaille, joilla on kardiomyopatia (ATTR-CM).

### 4.2 Annostus ja antotapa

Hoito on aloitettava amyloidoosin tai kardiomyopatian hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Kun sairausepäily herää tietynlaisen sairaushistorian tai sydämen vajaatoiminnan tai kardiomyopatian merkkejä omaavan potilaan kohdalla, on amyloidoosin tai kardiomyopatian hoitoon perehtyneen lääkärin ennen tafamidiisihoidon aloittamista tehtävä etiologinen diagnoosi ATTR-CM:n vahvistamiseksi ja AL-amyloidoosin poissulkemiseksi asianmukaisilla arviointimenetelmillä, kuten luustokartoituksella (gammakuvaus) ja veri-/virtsakokeella ja/tai näytepalan histologisella tutkimuksella ja transtyretiini (TTR) -genotyypityksellä villityypin tai perinnöllisen muodon selvittämiseksi.

### Annostus

Suosittelun annos on yksi Vyndaqel 61 mg kapseli (tafamidiisi) suun kautta kerran päivässä (ks. kohta 5.1).

Vyndaqel 61 mg (tafamidiisi) vastaa 80 mg:aa tafamidiisimeglumiinia. Tafamidiisi ja tafamidiisimeglumiini eivät ole keskenään vaihdettavissa milligrammamäärän perusteella (ks. kohta 5.2).

Vyndaqel-hoito on aloitettava mahdollisimman pian, taudin varhaisvaiheessa, jotta siitä saatava kliininen hyöty taudin etenemiseen olisi mahdollisimman suuri. Jos amyloidiin liittyvä sydänvaurio on pidemmälle edennyt, esim. NYHA-luokkaa III, päätöksen hoidon aloittamisesta tai sen jatkamisesta tulee perustua amyloidoosin tai kardiomyopatian hoitoon perehtyneen lääkärin huolelliseen harkintaan (ks. kohta 5.1). Kliinistä tietoa NYHA-luokan IV potilaiden hoidosta on vain rajallisesti.

Jos potilas oksentaa pian Vyndaqel-kapselin ottamisen jälkeen ja hän oksentaa ulos ehjän kapselin, potilaan on otettava uusi Vyndaqel-annos, jos mahdollista. Jos kapselia ei havaita oksentamisen yhteydessä, niin uuden annoksen ottaminen ei ole tarpeen ja Vyndaqel-hoitoa jatketaan seuraavana päivänä tavanomaiseen tapaan.

### Erityisryhmät

#### *Iäkkäät*

Annostusta ei tarvitse muuttaa iäkkäitä potilaita ( $\geq 65$ -vuotiaat) hoidettaessa (ks. kohta 5.2).

#### *Maksan ja munuaisten vajaatoiminta*

Munuaisten vajaatoimintaa tai lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annostusta ei tarvitse muuttaa. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma enintään 30 ml/min) sairastavista potilaista on saatavilla vain vähän tietoa. Tafamidiisia ei ole tutkittu vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, joten heitä hoidettaessa tulee noudattaa varovaisuutta (ks. kohta 5.2).

#### *Pediatriset potilaat*

Ei ole asianmukaista käyttää tafamidiisia pediatrisille potilaille.

### Antotapa

Suun kautta.

Pehmeät kapselit niellään kokonaisina. Niitä ei saa murskata eikä paloitella. Vyndaqel-kapselin voi ottaa ruokailun yhteydessä tai tyhjään mahaan.

## **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

## **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä asianmukaista raskauden ehkäisyä tafamidiisin käytön aikana ja jatkettava asianmukaisen ehkäisyn käyttöä vielä yhden kuukauden ajan tafamidiisihoidon lopettamisen jälkeen (ks. kohta 4.6).

Tafamidiisi on lisättävä transtyretiinivälitteistä amyloidoosia sairastavien potilaiden tavanomaiseen hoitoon. Lääkärin on seurattava potilaan tilaa ja jatkettava muun hoidon tarpeen arviointia, myös elinsiirron tarvetta, osana tavanomaista hoitoa. Koska elinsiirron jälkeisestä tafamidiisihoidosta ei ole tietoja, tafamidiisihoito on lopetettava, jos potilaalle tehdään elinsiirto.

Maksan toimintakoearvot saattavat kohota ja tyroksiiniarvot saattavat laskea (ks. kohdat 4.5 ja 4.8).

Tämä lääkevalmiste sisältää enintään 44 mg sorbitolia per kapseli. Sorbitoli on fruktoosin lähde.

Sorbitolia (tai fruktoosia) sisältävien muiden valmisteiden samanaikaisen annon sekä ravinnosta saatavan sorbitolin (tai fruktoosin) additiivinen vaikutus on huomioitava.

Suun kautta otettavien lääkevalmisteiden sorbitoli saattaa vaikuttaa muiden suun kautta otettavien lääkkeiden biologiseen hyötyosuuteen.

#### 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Terveillä vapaaehtoisilla koehenkilöillä tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa 20 mg tafamidiisimeglumiinia ei estänyt eikä indusoinut sytokromi P450 -entsyymiä CYP3A4.

*In vitro* -olosuhteissa tafamidiisi estää BCRP-effluksikuljettajaproteiinia (Breast Cancer Resistance Protein; rintasyövän resistenssiproteiini) IC50-arvolla 1,16 µM ja voi aiheuttaa 61 mg/vrk tafamidiisiannoksen jälkeen lääkeaineiden välisiä yhteisvaikutuksia kliinisesti merkittäville pitoisuuksilla tämän kuljettajaproteiinin substraattien (esim. metotreksaatti, rosuvastatiini, imatinibi) kanssa. Samoin tafamidiisi estää orgaanisten anionien kuljettajaproteiinia OAT1 IC50-arvolla 2,9 µM ja orgaanisten anionien kuljettajaproteiinia OAT3 IC50-arvolla 2,36 µM ja voi aiheuttaa lääkeaineiden välisiä yhteisvaikutuksia kliinisesti merkittäville pitoisuuksilla näiden kuljettajaproteiinien substraattien (esim. tulehduskipulääkkeet, bumetadini, furosemiidi, lamivudiini, metotreksaatti, oseltamiviiri, tenofoviiri, gansikloviiri, adefoviiri, sidofoviiri, tsidovudiini, tsalsitabiini) kanssa. *In vitro* -tietojen perusteella OAT1- ja OAT3-substraattien AUC-arvon maksimaalisen ennustetun muutoksen todettiin olevan alle 1,25 tafamidiisiannoksella 61 mg ja siksi tafamidiisin aikaansaaman OAT1- ja OAT3-kuljettajaproteiinien eston ei odoteta aiheuttavan kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia.

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty muiden lääkevalmisteiden tafamidiisiin kohdistuvien vaikutusten selvittämiseksi.

##### Laboratoriotutkimusten poikkeama

Tafamidiisi saattaa alentaa kokonaistyroksiini-pitoisuutta seerumissa ilman, että siihen liittyy vapaan tyroksiinin (T4) tai tyreotropiinin (TSH) muutoksia. Kokonaistyroksiini-arvoa koskeva havainto johtuu todennäköisesti tyroksiinin vähentyneestä sitoutumisesta transtyretiiniin (TTR) tai tyroksiinin syrjäytymisestä siitä, koska tafamidiisin sitoutumisaffiniteetti TTR-tyroksiinireseptoriin on suuri. Kilpirauhasen toimintahäiriöön sopivia vastaavia kliinisiä löydöksiä ei ole havaittu.

#### 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

##### Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä raskauden ehkäisyä tafamidiisihoidon aikana sekä kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen, koska lääkeaineen puoliintumisaika on pitkä.

##### Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tafamidiisin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu kehitystoksisuutta (ks. kohta 5.3). Tafamidiisihoitoa ei suositella raskauden aikana eikä naisille, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä ehkäisyä.

##### Imetys

Olemassa olevat tiedot koe-eläimistä ovat osoittaneet tafamidiisin erittyvän rintamaitoon. Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Tafamidiisia ei pidä käyttää rintaruokinnan aikana.

##### Hedelmällisyys

Ei-kliinisissä tutkimuksissa ei havaittu hedelmällisyyden heikkenemistä (ks. kohta 5.3).

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Farmakodynaamisen ja farmakokineettisen profiilin perusteella tafamidiisilla ei uskota olevan haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

## 4.8 Haittavaikutukset

### Turvallisuusprofiilin yhteenvedo

Turvallisuustiedot perustuvat tietoihin, jotka on saatu 176 potilaalta, joilla on ATTR-CM, ja jotka altistettiin päivittäiselle 80 mg:n tafamidiisimeglumiiniannokselle (= 4 x 20 mg) 30 kuukauden lumekontrolloidussa tutkimuksessa (ks. kohta 5.1).

Haittatapahtumien esiintyvyys oli 80 mg:lla tafamidiisimeglumiinia hoidetuilla potilailla tavallisesti samaa luokkaa ja verrattavissa lumelääkettä saaneisiin potilaisiin.

Seuraavia haittatapahtumia raportoitiin useammin tafamidiisimeglumiinia 80 mg saaneilla potilailla kuin lumelääkettä saaneilla potilailla: ilmavaivat [8 potilasta (4,5 %) versus 3 potilasta (1,7 %)] ja maksan toimintakoearvojen kohoaminen [6 potilasta (3,4 %) versus 2 potilasta (1,1 %)]. Syy-yhteyttä ei ole todettu.

Turvallisuustietoja 61 mg:n tafamidis-annokselle ei ole saatavissa, koska sitä ei ole arvioitu satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa faasi 3 tutkimuksessa.

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## 4.9 Yliannostus

### Oireet

Yliannostuksesta on hyvin vähän käytännön kokemusta. Kliinisissä tutkimuksissa kaksi potilasta, joilla oli diagnosoitu sydämen transtyretiinivälitteinen amyloidoosi (ATTR-CM), otti vahingossa suun kautta yhden 160 mg:n tafamidiisimeglumiiniannoksen ilman, että siihen liittyi haittatapahtumia. Suurin tafamidiisimeglumiiniannos, joka kliinisessä tutkimuksessa on annettu terveille vapaaehtoisille koehenkilöille, oli 480 mg:n kerta-annos. Tällä annoksella raportoitiin yksi hoitoon liittynyt haittatapahtuma, joka oli lievä luomirauhastulehdus.

### Hoito

Yliannostustapauksessa potilaalle on annettava tavanomaista elintoimintoja tukevaa hoitoa tarpeen mukaan.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut hermostoon vaikuttavat lääkeaineet, ATC-koodi: N07XX08

### Vaikutusmekanismi

Tafamidiisi on transtyretiinin (TTR) selektiivinen stabiloija. Tafamidiisi sitoutuu TTR:ään tyroksiinin sitoutumiskohtiin stabiloiden tetrameerin ja hidastaen sen hajoamista monomeereiksi. Tämä on amyloidogeenisen prosessin nopeutta rajoittava vaihe.

### Farmakodynaamiset vaikutukset

Transtyretiinivälitteinen amyloidoosi on vaikeasti invalidisoiva sairaus, joka johtuu erilaisten liukenemattomien fibrillaaristen proteiinien, eli amyloidin, kertymisestä kudoksiin sellaisina määrinä, jotka heikentävät kudosten normaalia toimintaa. Transtyretiinitetrameerin pilkkoutuminen

monomeereiksi on transtyretiinivälitteisen amyloidoosin patogeneesin etenemisnopeutta rajoittava vaihe. Laskostuneet monomeerit käyvät läpi osittaisen denaturaation, jossa niistä muodostuu väärin laskostuneita monomeerisiä amyloidogeenisiä välimuotoja. Nämä välimuodot muodostavat rakenteeltaan virheellisiä liukoisia oligomeereja, profilamentteja, filamentteja ja amyloidisäikeitä. Tafamidiisi sitoutuu negatiivisella ko-operatiivisuudella transtyretiinin natiivin tetrameerinmuodon kahteen tyroksiinisitoutumiskohtaan ja estää siten sen hajoamista monomeereiksi. Tafamidiisia käytetään ATTR-CM-potilaille, koska se estää TTR-tetrameerin hajoamista.

Farmakodynaamisena markkerina käytettiin TTR:n stabiloitumismääritystä, jolla arvioitiin TTR-tetrameerin stabiiliutta.

Tafamidiisi stabiloisi sekä villityypin että 14 muun TTR-variantin tetrameerirakenteet kliinisissä testeissä, jotka tehtiin kerran päivässä tapahtuneen tafamidiisin annostelun jälkeen. Tafamidiisi stabiloisi myös *ex vivo* testatut 25 TTR-tetrameerivarianttia, mikä osoittaa 40 amyloidogeenisen TTR-geotyypin TTR:n stabiloitumisen.

Kansainvälisessä, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa, satunnaistetussa monikeskustutkimuksessa (ks. kohta Kliininen teho ja turvallisuus) TTR:n havaittiin stabiloituneen ensimmäisen kuukauden jälkeen ja vaikutus säilyi 30. kuukauden loppuun saakka.

Sydämen vajaatoimintaan liittyvät biomarkerit (NT-proBNP ja troponiini I) suosivat Vyndaqel-valmistetta lumelääkkeeseen verrattuna.

### Kliininen teho ja turvallisuus

Teho osoitettiin kansainvälisessä, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa, satunnaistetussa monikeskustutkimuksessa, jossa oli 3 hoitoryhmää ja 441 potilaista, joilla oli joko villityypin tai perinnöllinen ATTR-CM.

Potilaat satunnaistettiin saamaan joko tafamidiisimeglumiinia 20 mg (n = 88) tai 80 mg (annettuna neljänä 20 mg:n tafamidiisimeglumiinikapselina) (n = 176) tai samannäköistä lumelääkettä (n = 177) kerran päivässä tavanomaisen hoidon (esim. diureettien) lisäksi 30 kuukauden ajan. Hoidon määräytyminen stratifioitiin sen mukaan, oliko potilaalla TTR-geenivariantti vai ei sekä lähtötilanteessa todetun sairauden vaikeusasteen (NYHA-luokka) mukaan. Taulukossa 1 on kuvailtu potilaiden demografiset tiedot ja ominaisuudet lähtötilanteessa.



**Taulukko 1: Potilaiden demografiset tiedot ja ominaisuudet lähtötilanteessa**

Ominaisuus	Yhdistetyt tafamidiisiryhmät N = 264	Lumelääke N = 177
Ikä — vuosia		
Keskiarvo (keskihajonta)	74,5 (7,2)	74,1 (6,7)
Mediaani (minimi, maksimi)	75 (46, 88)	74 (51, 89)
Sukupuoli — lukumäärä (%)		
Miehet	241 (91,3)	157 (88,7)
Naiset	23 (8,7)	20 (11,3)
TTR-genotyyppi — lukumäärä (%)		
ATTRm	63 (23,9)	43 (24,3)
ATTRwt	201 (76,1)	134 (75,7)
NYHA-luokka — lukumäärä (%)		
NYHA-luokka I	24 (9,1)	13 (7,3)
NYHA-luokka II	162 (61,4)	101 (57,1)
NYHA-luokka III	78 (29,5)	63 (35,6)

Lyhenteet: ATTRm = mutatoitunut transtyretiiniamyloidi, ATTRwt = villityypin transtyretiiniamyloidi, NYHA = New York Heart Association.

Ensisijaisessa analyysissä määritettiin hierarkisesti kokonaiskuolleisuus sen syistä riippumattomasti sekä sydän- ja verisuoniperäisten sairaalahoitojen esiintyvyys käyttäen Finkelstein-Schoenfeld (F-S) -menetelmää. Jälkimmäinen määritellään kertoina, joihin potilas joutuu sairaalahoitoon (otetaan hoitoon sairaalan vuodeosastolle) sydän- ja verisuonisairauteen liittyvän syyn takia. Menetelmässä verrattiin pareittain kutakin potilaista kaikkia potilaita vastaan jokaisessa tutkimusotannassa. Tässä hierarkisessa mallissa määritettiin ensin kuolleisuus sen syistä riippumattomasti, ja sen jälkeen sydän- ja verisuonisairaudesta johtuneiden sairaalahoitojen määrät silloin, kun potilaita ei voitu erotella pelkästään kuoleman perusteella.

Tämä analyysi osoitti, että kokonaiskuolleisuus sekä sydän- ja verisuoniperäisten sairaalahoitojaksojen esiintyvyys vähenivät merkitsevästi ( $p = 0,0006$ ) yhdistetyissä 20 mg:n ja 80 mg:n annosryhmissä verrattuna lumelääkeryhmään (taulukko 2).

**Taulukko 2: Ensisijainen analyysi, jossa käytettiin Finkelstein-Schoenfeld (F-S) -menetelmää kokonaiskuolleisuuden sekä sydän- ja verisuoniperäisten sairaalahoitojaksojen määrittämiseen**

Ensisijainen analyysi	Yhdistetyt tafamidiisiryhmät N = 264	Lumelääke-ryhmä N = 177
30 kuukauden kohdalla elossa* olleiden lukumäärä (%)	186 (70,5)	101 (57,1)
Sydän- ja verisuoniperäisiä sairaalahoitojaksoja keskimäärin 30 kuukauden aikana (potilasta ja vuotta kohti) niillä, jotka olivat elossa 30 kuukauden <sup>†</sup> jälkeen	0,297	0,455
F-S-menetelmällä saatu p-arvo	0,0006	

\* Sydämensiirtoa ja sydämen mekaanisen apuvälineen implantaatiota on pidetty merkkeinä lähestyvistä loppuvaiheista.

Kyseisiä potilaita on käsitelty analyysissä samoin kuin kuolleita. Näitä potilaita ei siis ole huomioitu ”30 kuukauden jälkeen elossa olevien” -lukumäärässä, vaikka he olisivatkin olleet elossa 30 kuukauden elossaolotatuksen seurannan arviointihetkellä.

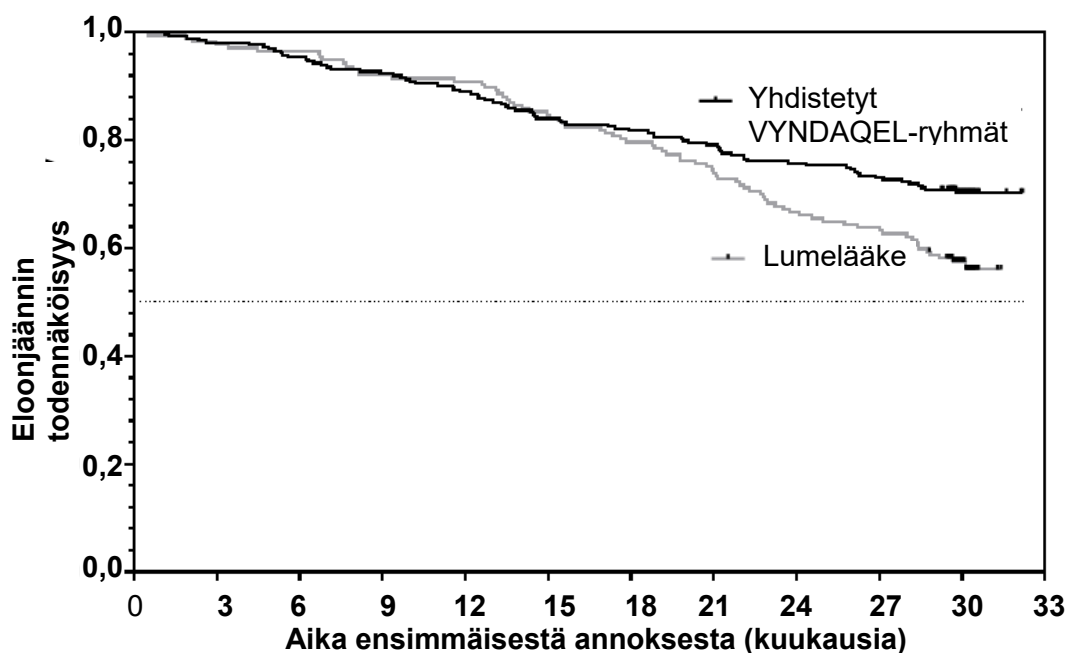
<sup>†</sup> Deskriptiivinen keskiarvo elossa olevista 30 kuukauden kohdalla.

Ensisijaisen analyysin yksittäisten komponenttien (kokonaiskuolleisuus ja sairaalahoitoon joutuminen sydän- ja verisuoniperäisten syiden vuoksi) analyysi osoitti myös näiden komponenttien merkittävää alentumista tafamidiisilla lumelääkkeeseen verrattuna.

Kokonaiskuolleisuuden riskisuhde (Hazard ratio) oli Coxin suhteellisessa riskitehtyysmallissa yhdistetyille tafamidiisiryhmille 0,698 (95 %:n luottamusväli 0,508, 0,958), osoittaen

kokonaiskuolleisuuden alentumisen 30,2 %:lla lumelääkkeeseen verrattuna ( $p = 0,0259$ ). Kuva 1: Kaplan-Meier-kuvaajassa on esitetty kokonaiskuolleisuus suhteessa kuluneeseen aikaan.

**Kuva 1: Kokonaiskuolleisuus\***



Riskissä olevat koehenkilöt  
(kumulatiiviset tapahtumat)

Yhdistetyt VYNDAQEL-ryhmät	264	259	252	244	235	222	216	209	200	193	99	0
Lumelääke	177	173	171	163	161	150	141	131	118	113	51	0
	0	4	6	14	16	27	36	46	59	64	75	76

\* Sydänsiirteitä ja sydämen mekaanisia apuvälineitä käsiteltiin samoin kuin kuolemaa. Riskisuhde (Hazard ratio) Coxin suhteellisen riskin mallilla, missä on tekijöinä käytetty TTR-genotyyppiä (variantti ja villityyppi) ja New York Heart Association (NYHA) lähtötilanteen luokittelua (NYHA I ja II -luokat yhdessä ja NYHA III).

Tafamidiisilla havaittiin merkittävästi vähemmän sydän- ja verisuoniperäisistä syistä johtuneita sairaalahoitojaksoja kuin lumelääkkeellä: riski pieneni 32,4 % (taulukko 3).

**Taulukko 3: Sydän- ja verisuoniperäisten sairaalahoitojaksojen esiintyvyys**

	<b>Yhdistetyt tafamidiisiryhmät N = 264</b>	<b>Lumelääkeryhmä N = 177</b>
Yhteensä (%) potilaita, joilla sydän- ja verisuoniperäisiä sairaalahoitojaksoja	138 (52,3)	107 (60,5)
Sydän- ja verisuoniperäisiä sairaalahoitojaksoja vuotta kohti*	0,4750	0,7025
Hoitoero yhdistettyjen tafamidiisiryhmien ja lumelääkeryhmän välillä (suhteellisen riskin suhdeluku)*	0,6761	
p-arvo*	< 0,0001	

Lyhenne: NYHA = New York Heart Association.

\* Tämä analyysi perustui Poissonin regressiomalliin, jonka tekijöinä olivat termit hoito, TTR-genotyyppi (variantti ja villityyppi), New York Heart Association (NYHA) -luokitus (NYHA-luokat I ja II yhdistettyinä ja NYHA-luokka III) lähtötilanteessa, hoidon ja TTR-genotyypin yhteisvaikutus ja hoidon ja lähtötilanteen NYHA-luokituksen yhteisvaikutus.

Tafamidiisihoidon vaikutusta toimintakykyyn ja terveydentilaan arvioitiin 6 minuutin kävelytestillä (6MWT) ja kardiomyopatiaa koskevasta kyselylomakkeesta (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-Overall Summary [KCCQ-OS]) saatavalla pistemäärällä (koostuu kokonaisuireiden, fyysisten rajoitteiden, elämänlaadun ja sosiaalisten rajoitteiden osa-alueista). Merkittävä tafamidiisia suosiva hoitovaikutus havaittiin ensimmäisen kerran kuukauden 6 kohdalla, ja se säilyi yhdenmukaisena 30. kuukauden loppuun asti sekä 6 minuutin kävelytestillä että KCCQ-OS-pistemäärällä arvioituna (taulukko 4).

**Taulukko 4: 6MWT ja KCCQ-OS ja komponenttien osapistemäärät**

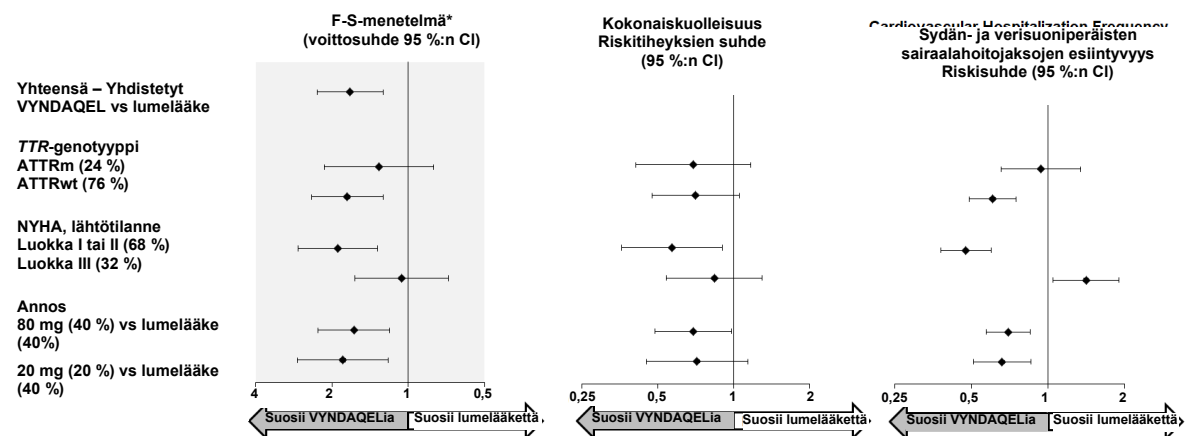
Pääte- tapahtumat	Lähtötilanteen keskiarvo (keskihajonta)		Muutos lähtötilanteesta 30. kuukauteen, LS- keskiarvo (keskivirhe)		Hoitoero lume- lääkkeeseen nähdn, LS- keskiarvo (95 %:n luottamusväli)	<i>p</i> -arvo
	Yhdistetyt tafamidiisi- ryhmät N = 264	Lume- lääke N = 177	Yhdistetyt tafamidiisi- ryhmät	Lumelääke		
<b>6MWT*</b> (metriä)	350,55 (121,30)	353,26 (125,98)	-54,87 (5,07)	-130,55 (9,80)	75,68 (57,56, 93,80)	<i>p</i> < 0,000 1
<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)	<i>p</i> < 0,000 1

\* Mitä suurempi arvo, sitä parempi terveydentila.

Lyhenteet: 6MWT = 6 minuutin kävelytesti; KCCQ-OS = Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-Overall Summary; LS (least squares) = pienimmän neliösumman menetelmä.

Tulokset F–S-menetelmästä, jolla kuvattiin yhdistetyn päätetapahtuman ja sen komponenttien (kokonaiskuolleisuus sekä sydän- ja verisuoniperäisten sairaalahoitajaksojen esiintyvyys) voittosuhdetta (win ratio), suosivat yhdenmukaisesti tafamidiisia verrattuna lumelääkkeeseen annoksittain ja kaikissa alaryhmissä (villityyppi, variantti, NYHA-luokat I & II ja III); lukuun ottamatta sydän- ja verisuoniperäisten sairaalahoitajaksojen esiintyvyyttä NYHA-luokassa III (kuva 2), jossa esiintyvyys on suurempi tafamidiisiryhmässä kuin lumelääkeryhmässä (ks. kohta 4.2). Myös 6MWT- ja KCCQ-OS-analyysit suosivat tafamidiisia jokaisessa alaryhmässä.

**Kuva 2: F–S-menetelmän tulokset ja komponentit alaryhmittäin ja annoksittain**



Lyhenteet: ATTRm = mutatoitunut transtyretiiniamyloidi, ATTRwt = villityypin transtyretiiniamyloidi, F-S = Finkelstein-Schoenfeld, CI = luottamusväli.

\* F-S-tulokset on esitetty voittosuhteena (win ratio) (perustuu kokonaiskuolleisuuteen ja sydän- ja verisuoniperäisten sairaalahoitajaksojen esiintyvyys). Voittosuhte on hoitoa saaneiden potilasparien ”voittojen” lukumäärä jaettuna lumelääkettä saaneiden potilasparien ”voittojen” lukumäärällä.

Sydänsiirteitä ja sydämen mekaanisia apuvälineitä käsiteltiin samoin kuin kuolemaa.

Kun F-S-menetelmää käytettiin jokaiseen annosryhmään erikseen, tafamidiisi vähensi yhteenlaskettua kokonaiskuolleisuutta ja sydän- ja verisuoniperäisten sairaalajaksojen esiintyvyyttä sekä 80 mg:n (*P*=0,0030) että 20 mg:n (*p*=0,0048) annoksilla lumelääkkeeseen verrattuna. Ensisijaisanalyysin

tulokset sekä 6MWT- ja KCCQ-OS-analyysien tulokset 30 kuukauden kohdalla, olivat tilastollisesti merkitseviä sekä 80 mg että 20 mg tafamidiisimeglumiiniannoksella lumelääkkeeseen verrattuna ja molemmilla annoksilla tulos oli samankaltainen.

Tehotietoja 61 mg:n tafamidiisi-annokselle ei ole saatavissa, koska sitä ei ole arvioitu satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa faasi 3 tutkimuksessa. Tafamidiisi 61 mg:n suhteellinen biologinen hyötyosuus on samaa luokkaa kuin 80 mg:lla tafamidiisimeglumiinia vakaassa tilassa (ks. kohta 5.2).

Korjatun QT-ajan (QTc) ei osoitettu pidentyvän, kun terveille vapaaehtoisille koehenkilöille annettiin suun kautta supratherapeuttinen 400 mg:n kerta-annos tafamidiisimeglumiiniliuosta.

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset tafamidiisiin käytöstä transtyretiinivälitteisen amyloidoosin hoidossa kaikissa pediatriisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

## 5.2 Farmakokinetiikka

### Imeytyminen

Kun pehmeä kapseli otetaan kerran päivässä suun kautta paaston jälkeen, ajan mediaani ( $t_{max}$ ) maksimaalisen huippupitoisuuden saavuttamiseen ( $C_{max}$ ) on 61 mg:n tafamidiisiannoksella 4 tuntia ja 80 mg:n (4 x 20 mg) tafamidiisimeglumiiniannoksella 2 tuntia. Lääkkeen ottaminen runsasrasvaisen, hyvin kaloripitoisen aterian yhteydessä muutti imeytymisnopeutta, mutta ei imeytymisastetta. Nämä tulokset tukevat sitä, että tafamidiisi voidaan ottaa ruokailun yhteydessä tai tyhjään mahaan.

### Jakautuminen

Tafamidiisi sitoutuu voimakkaasti (> 99 %) plasman proteiineihin. Näennäinen jakautumistilavuus vakaassa tilassa on 18,5 litraa.

Tafamidiisin sitoutumisastetta plasman proteiineihin on arvioitu eläimen ja ihmisen plasmalla. Tafamidiisin affiniteetti TTR:ään on suurempi kuin albumiiniin. Siksi tafamidiisi sitoutuu plasmassa todennäköisemmin TTR:ään huolimatta siitä, että albumiinin pitoisuus plasmassa on huomattavasti suurempi kuin TTR:n pitoisuus plasmassa (600  $\mu$ M versus 3,6  $\mu$ M).

### Biotransformaatio ja eliminaatio

Ei ole selvää näyttöä, että tafamidiisi erittyy ihmisellä sappeen. Prekliiniset tiedot viittaavat siihen, että tafamidiisi metaboloituu glukuronidaation kautta ja erittymällä sappeen. Tämä biotransformaatioreitti on ihmisellä todennäköinen, koska noin 59 % annetusta kokonaisannoksesta on havaittavissa ulosteessa ja noin 22 % virtsassa. Populaatiofarmakokineettisten tulosten perusteella tafamidiisin näennäinen oraalinen puhdistuma on 0,263 l/h ja keskimääräinen puoliintumisaika populaatiossa on noin 49 tuntia.

### Annoksen ja ajan lineaarisuus

Altistusta kerran päivässä annostellulle tafamidiisimeglumiinille lisättiin nostamalla yksittäistä annosta 480 mg:aan asti ja vastaavasti usealla annoksella annokseen 80 mg/vrk. Yleisesti ottaen altistuksen lisäys oli suhteessa tai lähes suhteessa annokseen ja tafamidiisin puhdistuma säilyi vakaana.

Tafamidiisi 61 mg:n suhteellinen biologinen hyötyosuus on samaa luokkaa kuin 80 mg:lla tafamidiisimeglumiinia vakaassa tilassa. Tafamidiisi ja tafamidiisimeglumiini eivät ole keskenään vaihdettavissa milligrammamäärän perusteella.

Farmakokineettiset parametrit olivat samankaltaiset tafamidiisimeglumiinin 20 mg:n kerta-annoksen ja toistuvan annon yhteydessä, mikä viittaa siihen, ettei tafamidiisin metabolian induktiota tai estymistä tapahdu.

Tulokset 14 vuorokauden ajan kerran päivässä annetusta 15–60 mg:n tafamidiisimeglumiini-oraaliliuoksen annoksesta osoittivat, että vakaa tila saavutettiin 14. hoitopäivään mennessä.

### Erityisryhmät

#### *Maksan vajaatoiminta*

Farmakokineettiset tiedot viittasivat siihen, että systeeminen altistus tafamidiisimeglumiinille pieni (noin 40 %) ja kokonaispuhdistuma suureni (0,52 l/h versus 0,31 l/h) potilailta, joilla oli keskivaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-pisteet 7–9, nämä arvot mukaan lukien) verrattuna terveisiin koehenkilöihin, koska tafamidiisin sitoutumaton fraktio oli suurempi. Koska keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden TTR-pitoisuus oli pienempi kuin terveillä koehenkilöillä, annoksen muuttaminen ei ole tarpeen, koska tafamidiisin ja sen kohdeproteiinin, TTR:n, stoikiometria on riittävä TTR-tetrameerin stabiloimiseksi. Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden altistusta tafamidiisille ei tunneta.

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Tafamidiisia ei ole arvioitu erityisesti munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita koskevassa tutkimuksessa. Kreatiiniinipuhdistuman vaikutusta tafamidiisin farmakokinetiikkaan arvioitiin populaatiofarmakokineettisessä analyysissä potilailla, joiden kreatiiniinipuhdistuma oli yli 18 ml/min. Farmakokineettiset arviot eivät osoittaneet mitään eroa tafamidiisin näennäisessä oraalissa puhdistumassa potilailla, joiden kreatiiniinipuhdistuma oli alle 80 ml/min, verrattuna niihin, joiden kreatiiniinipuhdistuma oli vähintään 80 ml/min. Annoksen muuttamista munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä ei katsota tarpeelliseksi.

#### *Iäkkäät*

Populaatiofarmakokineettisten tulosten perusteella  $\geq 65$ -vuotiaiden tutkimuspotilaiden näennäinen oraalinen puhdistuma oli vakaassa tilassa keskimäärin 15 % pienempi kuin alle 65-vuotiailla tutkimuspotilailla. Puhdistumassa havaittu ero suurentaa keskimääräistä  $C_{max}$ -arvoa ja AUC-arvoa kuitenkin alle 20 % nuorempiin tutkimuspotilaisiin verrattuna, mikä ei ole kliinisesti merkittävää.

### Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

*In vitro* -tiedot viittaavat siihen, että tafamidiisi ei estä merkittävästi sytokromi P450 -entsyymejä CYP1A2, CYP3A4, CYP3A5, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ja CYP2D6. Tafamidiisin ei odoteta aiheuttavan kliinisesti merkityksellisiä lääkeneiden välisiä yhteisvaikutuksia CYP1A2:n, CYP2B6:n tai CYP3A4:n induktion vuoksi.

*In vitro* -tutkimukset viittaavat siihen, ettei tafamidiisi todennäköisesti aiheuta systeemisesti kliinisesti merkityksellisiä pitoisuuksina lääkeneiden välisiä yhteisvaikutuksia UDP-glukuronosyylitransferaasin (UGT) substraattien kanssa. Tafamidiisi saattaa estää UGT1A1:n aktiivisuutta suolistossa.

Tafamidiisin kyky estää kliinisesti merkityksellisillä pitoisuuksilla seuraavia on osoitettu vähäiseksi: MDR1-proteiinin (Multi-Drug Resistant Protein; tunnetaan myös nimellä P-glykoproteiini; P-gp) esto systeemisesti ja ruoansulatuskanavassa, orgaanisten kationien kuljettajan 2 (OCT2), kuljettajaproteiinien MATE1 ja MATE2K (multidrug and toxin extrusion transporter), orgaanisten anionien kuljettajapolypeptidien 1B1 (OATP1B1) ja OATP1B3 esto.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Farmakologista turvallisuutta, hedelmällisyyttä ja alkion varhaiskehitystä, genotoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten non-kliiniset tulokset eivät viittaa erityiseen ihmisiin kohdistuvaan vaaraan. Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta ja

karsinogeenisuutta koskevissa tutkimuksissa maksan havaittiin olevan kohde-elin tutkituilla lajeilla. Maksavaikutuksia esiintyi altistuksilla, jotka vastasivat suurin piirtein ihmisen vakaan tilan AUC-arvoa, joka saavutetaan tafamidiisin 61 mg:n hoitoannoksella.

Kaneilla tehdyssä kehitystoksisuutta selvittäneessä tutkimuksessa havaittiin vähäisiä luuston epämuodostumia ja muutoksia, muutamilla naarailla keskenmenoja, alkioiden ja sikiöiden eloonjäännin vähenemistä ja sikiön painon alenemista, kun altistus oli noin  $\geq 2,1$ -kertainen verrattuna ihmisen vakaan tilan AUC-arvoon, joka saavutetaan tafamidiisin 61 mg:n hoitoannoksella.

Tafamidiisilla tehdyssä rotan pre- ja postnataalista kehitystä selvittäneessä tutkimuksessa havaittiin poikasten eloonjäännin vähenemistä ja poikasten painon alenemista, kun emolle annettu annos oli tiineyden ja imetyksen aikana 15 mg/kg/vrk ja 30 mg/kg/vrk. Urospoikasten painon alenemiseen liittyi viivästynyt sukupuolinen kypsyminen (preputiaalinen separaatio) annoksella 15 mg/kg/vrk. Heikentynyt suorituskyky oppimista ja muistia testaavassa vesilabyrintissa havaittiin annoksella 15 mg/kg/vrk. F1-sukupolven jälkeläisten elinkykyisyyden ja kasvun suhteen haitaton annostaso (NOAEL) emolle oli tiineyden ja imetyksen aikana 5 mg/kg/vrk (vastaa ihmisen annosta 0,8 mg/kg/vrk), joka vastaa suurin piirtein tafamidiisin 61 mg:n hoitoannosta.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Kapselin kuori

Liivate (E 441)

Glyseroli (E 422)

Punainen rautaoksidi (E 172)

Sorbitaani

Sorbitoli (E 420)

Mannitoli (E 421)

Puhdistettu vesi

#### Kapselin sisältö

Makrogoli 400 (E 1521)

Polysorbaatti 20 (E 432)

Povidoni (K-arvo 90)

Butyylihydroksitolueeni (E 321)

#### Painomuste (valkoinen Opacode)

Etanoli

Isopropyylialkoholi

Puhdistettu vesi

Makrogoli 400 (E 1521)

Polyvinyliasetaattiftalaatti

Propyleeniglykoli (E 1520)

Titaanidioksidi (E 171)

Ammoniumhydroksidi (E 527) 28 %

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

2 vuotta

## **6.4 Säilytys**

Ei ohjeita.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

PVC/PA/Al/PVC-Al/PET/Paperi perforoitu kerta-annosläpimainolevy.

Pakkauskoot: 30 x 1 pehmeää kapselia ja kerrannaispakkaus, joka sisältää 90 pehmeää kapselia (kolme 30 x 1 kapselin pakkausta).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

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

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 16. marraskuuta 2011  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 22. heinäkuuta 2016

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

## **LIITE II**

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**
- E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN KYSEESSÄ ON POIKKEUSOLOSUHTEISSA MYÖNNETTY MYYNTILUPA**



## **A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**

### Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

tai

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

Lääkevalmisteiden painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvun haltijan nimi ja osoite.

## **B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

## **C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

### **• Määräaikaisten turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteiden osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

## **D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

### **• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

- **Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

Ennen Vyndaqel-valmisteen (tafamidiisi) kauppaan tuontia kussakin jäsenvaltiossa, tulee myyntiluvan haltijan sopia Terveydenhuollon ammattilaisille suunnatun ohjeen sisällöstä ja muodosta, mukaan lukien sen jakelutapa ja kohderyhmä, sekä muusta ohjelman sisällöstä kansallisen lääkeviranomaisen kanssa.

Terveydenhuollon ammattilaisille suunnatun ohjeen tarkoituksena on lisätä lääkkeen määrääjien tietoisuutta seuraavista asioista:

- Tarpeesta kertoa potilaalle tafamidiisiin käyttöön liittyvistä asianmukaisista varotoimista, etenkin raskauden välttämisen ja tehokkaan raskauden ehkäisymenetelmän käytön tarpeellisuudesta.
- Naispotilaille annettavasta neuvonnasta, jotta he kertoisivat lääkärille välittömästi, jos he altistuvat tafamidiisille raskauden aikana (tai kuukautta sitä ennen), lääkärin tekemään raportointia ja arviointia varten.
- Liittymisestä TESPO-ohjelmaan (Tafamidis Enhanced Surveillance for Pregnancy Outcomes) siinä tapauksessa, että potilas altistuu tafamidiisille raskauden aikana, jotta voidaan kerätä lisätietoa raskauden kulusta, synnytyksestä, sikiön/vastasyntyneen terveydestä ja 12 kuukauden seurannasta, ja antaa ohjeet, kuinka raportoida Vyndaqel-valmistetta (tafamidiisi) saaneiden naisten raskaustapauksista.
- Potilaille annettavasta neuvonnasta, jotta he ottaisivat yhteyttä lääkäriin, jos heille ilmaantuu haittavaikutuksia tafamidiisin käytön aikana ja muistuttaa lääkäreitä ja apteekkihenkilökuntaa velvollisuudesta raportoida Vyndaqel (tafamidiisi) -valmisteseen liittyvät epäillyt haittavaikutukset
- ATTR-CM-diagnoosin kliinisistä kriteereistä ennen tafamidiisin määräämistä, jotta vältetään sen antaminen hoitoon soveltumattomille potilaille.

Kehotus pyytää potilaita osallistumaan THAOS-tutkimukseen (Tranthyretin-Associated Amyloidosis Outcome Survey), ja antaa ohjeet siitä, kuinka potilas otetaan mukaan tähän kansainväliseen sairausrekisteriin siihen osallistuvien tutkimuskeskusten kautta (annetaan lista osallistuvista tutkimuskeskuksista EU-maissa).

Myyntiluvan haltijan tulee varmistua siitä, että jokaisessa jäsenvaltiossa, jossa tafamidiisi on kaupan, kaikilla terveydenhuollon ammattilaisilla, jotka voivat määrätä tafamidiisia, on pääsy tai heille toimitetaan seuraava koulutusmateriaali:

Terveydenhoidon ammattilaisille suunnattu ohje, joka sisältää listan THAOS-tutkimukseen (Tranthyretin-Associated Amyloidosis Outcome Survey) osallistuvista tutkimuskeskuksista EU-maissa.

#### **E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN KYSEESSÄ ON POIKKEUSOLOSUHTEISSA MYÖNNETTY MYYNTILUPA**

Koska tämä myyntilupa on myönnetty poikkeuksellisin perustein asetuksen (EY) N:o 726/2004 14 artiklan 8 kohdan nojalla, myyntiluvan haltijan on toteutettava seuraavat toimenpiteet mainittuun määräaikaan mennessä:

Kuvaus	Määräaika
THAOS-rekisterin suunnitellussa myyntiluvan jälkeisessä alatutkimuksessa myyntiluvan haltija arvioi non-V30M-potilailla Vyndaqel-valmisteen vaikutusta taudin etenemiseen ja sen pitkäaikaista turvallisuutta, kuten CHMP:n hyväksymässä suunnitelmassa on esitetty, ja toimittaa kerran vuodessa päivitykset kerätyistä tiedoista vuosittaista uudelleenarviointia varten.	Vuosittainen uudelleenarviointi

**LIITE III**

**MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**KOTELO**

**30 x 1 pehmeän kapselin pakkaus – JOSSA ”BLUE BOX”**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Vyndaqel 20 mg pehmeät kapselit  
tafamidiisimeglumiini

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi pehmeä kapseli sisältää 20 mg mikronoitua tafamidiisimeglumiinia, joka vastaa 12,2 mg tafamidiisia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Kapseli sisältää sorbitolia (E 420). Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

30 x 1 pehmeää kapselia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta

Kapselin ottaminen: Irrota yksi yksittäinen kapselitasku läpipainolevystä. Tartu paperiin kulmassa olevan nuolen kohdalta ja vedä se irti foliosta. Paina kapseli alumiinifolion läpi.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alle 25 °C.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/11/717/001

**13. ERÄNUMERO**

LOT

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vyndaqel 20 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLISET TUNNISTEET – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**KOTELO**

**90 pehmeän kapselin kerrannaispakkaus (kolme 30 x 1 kapselin pakkausta) – JOSSA ”BLUE BOX”**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Vyndaqel 20 mg pehmeät kapselit  
tafamidiisimeglumiini

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi pehmeä kapseli sisältää 20 mg mikronoitua tafamidiisimeglumiinia, joka vastaa 12,2 mg tafamidiisia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Kapseli sisältää sorbitolia (E 420). Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kerrannaispakkaus: 90 (3 x (30 x 1)) pehmeää kapselia.

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta

Kapselin ottaminen: Irrota yksi yksittäinen kapselitasku läpipainolevystä. Tartu paperiin kulmassa olevan nuolen kohdalta ja vedä se irti foliosta. Paina kapseli alumiinifolion läpi.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alle 25 °C.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/11/717/002

**13. ERÄNUMERO**

LOT

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vyndaqel 20 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLISET TUNNISTEET – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN



**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**SISÄPAKKAUS (KOTELO)**

**30 kapselin kotelo 90 pehmeän kapselin kerrannaispakkausta (kolme 30 x 1 kapselin pakkausta) varten – ILMAN ”BLUE BOX” –TEKSTIÄ**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Vyndaqel 20 mg pehmeät kapselit  
tafamidiisimeglumiini

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi pehmeä kapseli sisältää 20 mg mikronoitua tafamidiisimeglumiinia, joka vastaa 12,2 mg tafamidiisia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Kapseli sisältää sorbitolia (E 420). Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

30 x 1 pehmeää kapselia. Kerrannaispakkauksen komponentti, ei myydä erikseen.

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta

Kapselin ottaminen: Irrota yksi yksittäinen kapselitasku läpipainolevystä. Tartu paperiin kulmassa olevan nuolen kohdalta ja vedä se irti foliosta. Paina kapseli alumiinifolion läpi.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alle 25 °C.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN****11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/11/717/002

**13. ERÄNUMERO**

LOT

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU****15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

Vyndaqel 20 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

NA

**18. YKSILÖLLISET TUNNISTEET – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

NA

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT**

**LÄPIPAINOLEVY**

Perforoitu kerta-annosläpipainolevy, jossa 10 x 20 mg Vyndaqel pehmeää kapselia

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Vyndaqel 20 mg pehmeät kapselit  
tafamidiisimeglumiini

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Pfizer Europe MA EEIG (myyntiluvan haltijan logona)

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

LOT

**5. MUUTA**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**KOTELO**

**30 x 1 pehmeän kapselin pakkaus – JOSSA ”BLUE BOX”**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Vyndaqel 61 mg pehmeät kapselit  
tafamidiisi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi pehmeä kapseli sisältää 61 mg mikronoitua tafamidiisia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Kapseli sisältää sorbitolia (E 420). Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

30 x 1 pehmeää kapselia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta

Kapselin ottaminen: Irrota yksi yksittäinen kapselitasku läpipainolevystä. Tartu paperiin kulmassa olevan nuolen kohdalta ja vedä se irti foliosta. Paina kapseli alumiinifolion läpi.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Ei ohjeita.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/11/717/003

**13. ERÄNUMERO**

LOT

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vyndaqel 61 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunniste.

**18. YKSILÖLLISET TUNNISTEET – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**KOTELO**

**90 pehmeän kapselin kerrannaispakkaus (kolme 30 x 1 kapselin pakkausta) – JOSSA ”BLUE BOX”**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Vyndaqel 61 mg pehmeät kapselit  
tafamidiisi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi pehmeä kapseli sisältää 61 mg mikronoitua tafamidiisia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Kapseli sisältää sorbitolia (E 420). Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kerrannaispakkaus: 90 (3 x (30 x 1)) pehmeää kapselia.

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta

Kapselin ottaminen: Irrota yksi yksittäinen kapselitasku läpipainolevystä. Tartu paperiin kulmassa olevan nuolen kohdalta ja vedä se irti foliosta. Paina kapseli alumiinifolion läpi.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Ei ohjeita.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/11/717/004

**13. ERÄNUMERO**

LOT

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vyndaqel 61 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLISET TUNNISTEET – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**SISÄPAKKAUS (KOTELO)**

**30 kapselin kotelo 90 pehmeän kapselin kerrannaispakkausta (kolme 30 x 1 kapselin pakkausta) varten – ILMAN ”BLUE BOX” –TEKSTIÄ**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Vyndaqel 61 mg pehmeät kapselit  
tafamidiisi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi pehmeä kapseli sisältää 61 mg mikronoitua tafamidiisia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Kapseli sisältää sorbitolia (E 420). Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

30 x 1 pehmeää kapselia. Kerrannaispakkauksen komponentti, ei myydä erikseen.

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta

Kapselin ottaminen: Irrota yksi yksittäinen kapselitasku läpipainolevystä. Tartu paperiin kulmassa olevan nuolen kohdalta ja vedä se irti foliosta. Paina kapseli alumiinifolion läpi.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP



**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Ei ohjeita.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN****11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/11/717/004

**13. ERÄNUMERO**

LOT

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU****15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

Vyndaqel 61 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI**

NA

**18. YKSILÖLLISET TUNNISTEET – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

NA

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT**

**LÄPIPAINOLEVY**

**Perforoitu kerta-annosläpipainolevy, jossa 10 x 61 mg Vyndaqel pehmeää kapselia**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Vyndaqel 61 mg pehmeät kapselit  
tafamidiisi

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Pfizer Europe MA EEIG (myyntiluvan haltijan logona)

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

LOT

**5. MUUTA**

## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## **Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle**

### **Vyndaqel 20 mg pehmeät kapselit** tafamidiisimeglumiini

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

#### **Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Vyndaqel on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Vyndaqel-kapseleita
3. Miten Vyndaqel-kapseleita otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Vyndaqel-kapseleiden säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### **1. Mitä Vyndaqel on ja mihin sitä käytetään**

Vyndaqel sisältää vaikuttavana aineena tafamidiisia.

Vyndaqel on lääke, jolla hoidetaan sairautta nimeltä transtyretiinivälitteinen amyloidoosi. Transtyretiinivälitteisen amyloidoosin aiheuttaa transtyretiini (TTR) -niminen valkuaisaine (proteiini), joka ei toimi oikein. TTR on muita aineita, kuten hormoneja, elimistössä kuljettava valkuaisaine.

Tätä sairautta sairastavilla potilailla TTR hajoaa ja saattaa muodostaa amyloidiksi kutsuttuja säikeitä. Amyloidia voi kertyä hermojen ympärille (tätä nimitetään transtyretiinivälitteiseksi amyloidipolyneuropatiaksi tai ATTR-PN:ksi) ja muualle elimistöön. Amyloidi aiheuttaa tämän sairauden oireet estäessään hermojen normaalia toimintaa.

Vyndaqel voi estää TTR:ää hajoamasta ja muodostamasta amyloidia. Tätä lääkettä käytetään aikuispotilailla, joiden hermot ovat jo vaurioituneet (oireista polyneuropatiaa sairastavat potilaat) viivästyttämään taudin etenemistä.

#### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Vyndaqel-kapseleita**

##### **Älä ota Vyndaqel-kapseleita,**

jos olet allerginen tafamidiisimeglumiinille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

### **Varoitukset ja varotoimet**

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin otat Vyndaqel-kapseleita.

- Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä raskauden ehkäisyä Vyndaqel-hoidon aikana ja jatkettava ehkäisyn käyttöä vielä kuukauden ajan Vyndaqel-hoidon päättymisen jälkeen. Vyndaqel-kapseleiden käytöstä raskaana oleville naisille ei ole tietoja.

### **Lapset ja nuoret**

Lapsilla ja nuorilla ei esiinny transtyretiiniamyloidoosin oireita. Vyndaqel-kapseleita ei siksi anneta lapsille eikä nuorille.

### **Muut lääkevalmisteet ja Vyndaqel**

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos käytät jotain seuraavista:

- tulehduskipulääkkeitä
- nesteenoistolääkkeitä (esim. furosemidi, bumetanidi)
- syöpälääkkeitä (esim. metotreksaatti, imatinibi)
- statiineja (esim. rosuvastatiini)
- viruslääkkeitä (esim. oseltamiviiri, tenofoviiri, gansikloviiri, adefoviiri, sidofoviiri, lamivudiini, tsidovudiini, tsalsitabiini).

### **Raskaus, imetys ja hedelmällisyys**

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

- Vyndaqel-kapseleita ei saa käyttää raskauden ja imetyksen aikana.
- Jos saatat tulla raskaaksi, sinun on käytettävä raskauden ehkäisyä hoidon aikana ja yhden kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Vyndaqel-valmisteella ei uskota olevan haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

### **Vyndaqel sisältää sorbitolia**

Tämä lääke sisältää enintään 44 mg sorbitolia per kapseli. Sorbitoli on fruktoosin lähde.

## **3. Miten Vyndaqel-kapseleita otetaan**

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Suosittelun annos on yksi Vyndaqel 20 mg (tafamidiisimeglumiini) kapseli otettuna kerran päivässä.

Jos oksennat tämän lääkkeen ottamisen jälkeen ja havaitset oksentaneesi ehjän Vyndaqel-kapselin, ota uusi Vyndaqel-kapseli samana päivänä. Jos et havaitse kapselia oksentamisen yhteydessä, niin uuden Vyndaqel-kapselin ottaminen ei ole tarpeen, ja voit jatkaa hoitoa seuraavana päivänä tavanomaiseen tapaan.

### Antotapa

Vyndaqel otetaan suun kautta.

Pehmeä kapseli on nieltävä kokonaisena. Sitä ei saa murskata eikä paloitella.

Kapseli voidaan ottaa ruokailun yhteydessä tai tyhjiin mahaan.

### **Ohjeet kapseleiden ottamiseksi**

- Irrota yksi yksittäinen kapselitasku läpipainolevystä reitettyä viivaa pitkin.
- Tartu paperiin kulmassa olevan nuolen kohdalta ja vedä se pois, jolloin alumiinifolio tulee näkyviin.
- Paina kapseli alumiinifolion läpi.

### **Jos otat enemmän Vyndaqel-kapseleita kuin sinun pitäisi**

Älä ota kapseleita enempää kuin lääkäri määrää. Jos otat enemmän kapseleita kuin sinulle on määrätty, ota yhteyttä lääkäriin.

### **Jos unohdat ottaa Vyndaqel-kapseleita**

Jos unohdat ottaa annoksen, ota kapseli heti muistaessasi. Jos seuraavan annoksen ottamisajankohtaan on 6 tuntia tai vähemmän, älä ota unohtunutta annosta vaan ota seuraava annos tavanomaiseen aikaan. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen.

### **Jos lopetat Vyndaqel-kapselien käytön**

Älä lopeta Vyndaqel-kapselien ottamista keskustelematta asiasta ensin lääkärisi kanssa. Koska Vyndaqel vaikuttaa TTR-valkuaisainetta vakauttamalla, proteiini ei enää pysy vakaana, jos lopetat Vyndaqel-kapseleiden ottamisen, jolloin sairautesi saattaa edetä.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

## **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Hyvin yleiset (saattaa esiintyä useammalla kuin 1 potilaalla 10:stä):

- ripuli
- virtsatieinfektio (oireita saattavat olla kipu tai kirvely virtsatessa tai tihentynyt virtsaamistarve)
- emätininfektio naisilla
- mahakipu tai vatsakipu.

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta](#). Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## **5. Vyndaqel-kapseleiden säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä läpipainopakkauksessa ja ulkopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alle 25 °C.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## 6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### Mitä Vyndaqel sisältää

- Vaikuttava aine on tafamidiisi. Yksi kapseli sisältää 20 mg mikronoitua tafamidiisimeglumiinia, joka vastaa 12,2 mg tafamidiisia.
- Muut aineet ovat liivate (E 441), glyseroli (E 422), sorbitoli (E 420) (ks. kohta 2 ”Vyndaqel sisältää sorbitolia”), mannitoli (E 421), sorbitaani, keltainen rautaoksidi (E 172), titaanidioksidi (E 171), puhdistettu vesi, makrogoli 400 (E 1521), sorbitaanimononoleaatti (E 494), polysorbaatti 80 (E 433), etanoli, isopropyylialkoholi, polyvinyylisetaattifalaatti, propyleeniglykoli (E 1520), karmiini (E 120), briljanttisininen FCF (E 133) ja ammoniumhydroksidi (E 527).

### Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

Vyndaqel pehmeät kapselit ovat keltaisia, läpikuultavia, pitkänomaisia (noin 21 mm) kapseleita, joihin on painettu punaisella ”VYN 20”. Vyndaqel on saatavilla kahdessa pakkauskoossa (PVC/PA/Al/PVC-Al/PET/Paperi perforoitu kerta-annosläpipainolevy): 30 x 1 pehmeän kapselin pakkauksessa ja 90 pehmeän kapselin kerrannaispakkauksessa, joka sisältää 3 pahvipakkausta, joissa kussakin on 30 x 1 pehmeää kapselia. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### Myyntiluvan haltija

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

### Valmistaja

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

tai

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

### 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

**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

**Nederland**

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

**Norge**

Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská Republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0)1304 616161

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {KK.VVVV}**

Tämän lääkevalmisteiden myyntilupa on myönnetty poikkeuksellisin perustein.  
Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta ei ole ollut mahdollista saada täydellisiä tietoja sairauden harvinaisuuden vuoksi.

Euroopan lääkevirasto arvioi vuosittain uudet tiedot tästä lääkkeestä, ja tarvittaessa tämä pakkausseloste päivitetään.



## **Muut tiedonlähteet**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>. Siellä on myös linkkejä muille harvinaisia sairauksia ja niiden hoitoja käsitteleville verkkosivuille.

Jos sinulla on vaikeuksia nähdä tai lukea tämän pakkausselosteen tekstiä tai haluaisit saada sen toisessa muodossa, ota yhteyttä tässä pakkausselosteessa mainittuun myyntiluvan haltijan paikalliseen edustajaan.

## **Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle**

### **Vyndaqel 61 mg pehmeät kapselit** tafamidiisi

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

#### **Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Vyndaqel on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Vyndaqel-kapseleita
3. Miten Vyndaqel-kapseleita otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Vyndaqel-kapseleiden säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### **1. Mitä Vyndaqel on ja mihin sitä käytetään**

Vyndaqel sisältää vaikuttavana aineena tafamidiisia.

Vyndaqel on lääke, jolla hoidetaan sairautta nimeltä transtyretiinivälitteinen amyloidoosi. Transtyretiinivälitteisen amyloidoosin aiheuttaa transtyretiini (TTR) -niminen valkuaisaine (proteiini), joka ei toimi oikein. TTR on muita aineita, kuten hormoneja, elimistössä kuljettava valkuaisaine.

Tätä sairautta sairastavilla potilailla TTR hajoaa ja saattaa muodostaa amyloidiksi kutsuttuja säikeitä. Amyloidia voi kertyä sydänsolujen väliin (tätä nimitetään transtyretiinivälitteiseksi sydämen amyloidoosiksi tai ATTR-CM:ksi) ja muualle elimistöön. Amyloidi aiheuttaa tämän sairauden oireet estäessään sydämen normaalia toimintaa.

Vyndaqel voi estää TTR:ää hajoamasta ja muodostamasta amyloidia. Tätä lääkettä käytetään aikuispotilaille, joiden sydän on vaurioitunut (oireista sydänlihassairautta sairastavat potilaat).

#### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Vyndaqel-kapseleita**

**Älä ota Vyndaqel-kapseleita,**

jos olet allerginen tafamidiisille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

#### **Varoitukset ja varotoimet**

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin otat Vyndaqel-kapseleita.

- Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä raskauden ehkäisyä Vyndaqel-hoidon aikana ja jatkettava ehkäisyn käyttöä vielä kuukauden ajan Vyndaqel-hoidon päättymisen jälkeen. Vyndaqel-kapseleiden käytöstä raskaana oleville naisille ei ole tietoja.

### **Lapset ja nuoret**

Lapsilla ja nuorilla ei esiinny transtyretiinivälitteisen amyloidoosin oireita. Vyndaqel-kapseleita ei siksi anneta lapsille eikä nuorille.

### **Muut lääkevalmisteet ja Vyndaqel**

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos käytät jotain seuraavista:

- tulehduskipulääkkeitä
- nesteenoistolääkkeitä (esim. furosemidi, bumetanidi)
- syöpälääkkeitä (esim. metotreksaatti, imatinibi)
- statiineja (esim. rosuvastatiini)
- viruslääkkeitä (esim. oseltamiviiri, tenofoviiri, gansikloviiri, adefoviiri, sidofoviiri, lamivudiini, tsidovudiini, tsalsitabiini).

### **Raskaus, imetys ja hedelmällisyys**

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

- Vyndaqel-kapseleita ei saa käyttää raskauden ja imetyksen aikana.
- Jos saatat tulla raskaaksi, sinun on käytettävä raskauden ehkäisyä hoidon aikana ja yhden kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Vyndaqel-valmisteella ei uskota olevan haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

### **Vyndaqel sisältää sorbitolia**

Tämä lääke sisältää enintään 44 mg sorbitolia per kapseli. Sorbitoli on fruktoosin lähde.

## **3. Miten Vyndaqel-kapseleita otetaan**

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Suositteltu annos on yksi Vyndaqel 61 mg (tafamidiisi) kapseli otettuna kerran päivässä.

Jos oksennat tämän lääkkeen ottamisen jälkeen ja havaitset oksentaneesi ehjän Vyndaqel-kapselin, ota uusi Vyndaqel-kapseli samana päivänä. Jos et havaitse kapselia oksentamisen yhteydessä, uuden Vyndaqel-kapselin ottaminen ei ole tarpeen ja voit jatkaa hoitoa seuraavana päivänä tavanomaiseen tapaan.

### Antotapa

Vyndaqel otetaan suun kautta.

Pehmeä kapseli on nieltävä kokonaisena. Sitä ei saa murskata eikä paloitella.

Kapseli voidaan ottaa ruokailun yhteydessä tai tyhjään mahaan.

### **Ohjeet kapseleiden ottamiseksi**

- Irrota yksi yksittäinen kapselitasku läpipainolevystä reitettyä viivaa pitkin.
- Tartu paperiin kulmassa olevan nuolen kohdalta ja vedä se pois, jolloin alumiinifolio tulee näkyviin.
- Paina kapseli alumiinifolion läpi.

### **Jos otat enemmän Vyndaqel-kapseleita kuin sinun pitäisi**

Älä ota kapseleita enempää kuin lääkäri määrää. Jos otat enemmän kapseleita kuin sinulle on määrätty, ota yhteyttä lääkäriin.

### **Jos unohdat ottaa Vyndaqel-kapseleita**

Jos unohdat ottaa annoksen, ota kapseli heti muistaessasi. Jos seuraavan annoksen ottamisajankohtaan on 6 tuntia tai vähemmän, älä ota unohtunutta annosta vaan ota seuraava annos tavanomaiseen aikaan. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen.

### **Jos lopetat Vyndaqel-kapselien käytön**

Älä lopeta Vyndaqel-kapselien ottamista keskustelematta asiasta ensin lääkärisi kanssa. Koska Vyndaqel vaikuttaa TTR-valkuaisainetta vakauttamalla, proteiini ei enää pysy vakaana, jos lopetat Vyndaqel-kapselien ottamisen, ja silloin sairautesi saattaa edetä.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

## **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Kliinisissä tutkimuksissa Vyndaqel-kapseleita käyttävillä potilailla oli tavallisesti samanlaisia haittatapahtumia kuin potilailla, jotka eivät käyttäneet Vyndaqel-kapseleita. Ilmavaivoja ja maksan toimintakoe arvojen kohoamista raportoitiin useammin ATTR-CM potilailla, joita hoidettiin Vyndaqel-valmisteella.

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän](#) kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## **5. Vyndaqel-kapselien säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä läpipainopakkauksessa ja ulkopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteen mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## **6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**

### **Mitä Vyndaqel sisältää**

- Vaikuttava aine on tafamidiisi. Yksi kapseli sisältää 61 mg mikronoitua tafamidiisiä.
- Muut aineet ovat liivate (E 441), glyseroli (E 422), sorbitoli (E 420) (ks. kohta 2 ”Vyndaqel sisältää sorbitolia”), mannitoli (E 421), sorbitaani, punainen rautaoksidi (E 172), puhdistettu vesi, makrogoli 400 (E 1521), polysorbaatti (E 432), povidoni (K-arvo 90),

butyylihydroksitolueeni (E 321), etanoli, isopropyylialkoholi, polyvinyyliaasettaattifalaatti, propyleeniglykoli (E 1520), titaanidioksidi (E 171) ja ammoniumhydroksidi (E 527).

### **Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko**

Vyndaqel pehmeät kapselit ovat punertavanruskeita, läpikuultavia, pitkänomaisia (noin 21 mm) kapsleita, joihin on painettu valkoisella ”VYN 61”. Vyndaqel on saatavilla kahdessa pakkauskooassa (PVC/PA/Al/PVC-Al/PET/Paperi perforoitu kerta-annosläpipainolevy): 30 x 1 pehmeän kapselin pakkauksessa ja 90 pehmeän kapselin kerrannaispakkauksessa, joka sisältää 3 pahvipakkausta, joissa kussakin on 30 x 1 pehmeää kapselia. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **Myyntiluvan haltija**

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

### **Valmistaja**

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

### **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

### **Polska**

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

### **France**

Pfizer  
Tél +33 (0)1 58 07 34 40

### **Portugal**

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

**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

**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

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {KK.VVVV}**

**Muut tiedonlähteet**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>. Siellä on myös linkkejä muille harvinaisia sairauksia ja niiden hoitoja käsitteleville verkkosivuille.

Jos sinulla on vaikeuksia nähdä tai lukea tämän pakkausselosteen tekstiä tai haluaisit saada sen toisessa muodossa, ota yhteyttä tässä pakkausselosteessa mainittuun myyntiluvan haltijan paikalliseen edustajaan.