

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Vyndaqel 20 mg meke kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna meka kapsula sadrži 20 mg mikroniziranog tafamidismeglumina što odgovara 12,2 mg tafamidisa.

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom

Jedna meka kapsula sadrži najviše 44 mg sorbitola (E420).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Meka kapsula

Žuta, neprozirna, duguljasta (približno 21 mm) kapsula s oznakom "VYN 20" otisnutom crvenom tintom.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Vyndaqel je indiciran za terapiju transtiretinske amiloidoze u odraslih bolesnika s 1. stadijem simptomatske polineuropatije kako bi se odgodilo oštećenje perifernih živaca.

4.2 Doziranje i način primjene

Terapiju treba započeti i nadzirati liječnik s iskustvom u liječenju bolesnika s transtiretinskom amiloidnom polineuropatijom.

Doziranje

Preporučena doza tafamidismeglumina je 20 mg peroralno jedanput na dan.

U slučaju da nakon uzimanja doze nastupi povraćanje, a u povraćenom se sadržaju nađe cjelovita kapsula Vyndaqela, treba primijeniti dodatnu dozu Vyndaqela, ako je to moguće. Ako se u povraćenom sadržaju ne nađe kapsula, nije potrebna dodatna doza i Vyndaqel se nastavlja uzimati sljedećeg dana prema uobičajenom rasporedu doziranja.

Posebne populacije

Stariji bolesnici

Podaci za starije bolesnike vrlo su ograničeni.

Nije potrebno prilagođavati dozu u starijih bolesnika (u dobi od ≥ 65 godina).

Oštećenje jetre i bubrega

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s oštećenjem bubrega ili blagim i umjerenim oštećenjem jetre. Tafamidismeglumin nije ispitan u bolesnika s teškim oštećenjem jetre pa se preporučuje oprez (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Nema relevantne primjene tafamidisa u pedijatrijskoj populaciji za navedenu indikaciju.

Način primjene

Za peroralnu primjenu.

Meke kapsule trebaju se progutati cijele i ne smiju se drobiti niti rezati, a mogu se uzeti s hranom ili bez nje.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom uzimanja tafamidismeglumina i do mjesec dana nakon prestanka liječenja tafamidismegluminom (vidjeti dio 4.6).

Tafamidismeglumin treba dodati standardnoj njezi u liječenju bolesnika s transtiretinskom obiteljskom amiloidnom polineuropatijom (engl. *transthyretin familial amyloid polyneuropathy*, TTR-FAP). Liječnici trebaju nadzirati bolesnike i nastaviti s procjenom potrebe za drugom terapijom, uključujući potrebu za transplantacijom jetre, kao dio ove standardne njege. Kako nema dostupnih podataka o primjeni tafamidismeglumina nakon transplantacije jetre, primjenu tafamidismeglumina treba prekinuti u bolesnika koji se podvrgnu transplantaciji jetre.

Vyndaqel sadrži sorbitol (E420). Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajima nepodnošenja fruktoze ne smiju uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

U kliničkom ispitivanju u zdravih dobrovoljaca tafamidismeglumin nije inducirao niti inhibirao enzim citokroma P450 CYP3A4.

In vitro podaci također su pokazali da tafamidismeglumin ne inhibira značajno enzime citokroma P450 CYP1A2, CYP3A4, CYP3A5, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 i CYP2D6.

In vitro ispitivanja s tafamidismegluminom ukazuju da nije vjerojatno da će tafamidismeglumin uzrokovati interakcije lijekova pri klinički značajnim koncentracijama sa supstratima UDP-glukuronoziltransferaze (UGT), transportera P-glikoproteina ili polipeptidnih transportera organskih aniona (OATP1B1 i 1B3).

Međutim, tafamidismeglumin *in vitro* inhibira efluksni transporter BCRP (engl. *Breast Cancer Resistance Protein*, protein koji uzrokuje rezistenciju raka dojke na lijekove) uz $IC_{50} = 1,16 \mu M$ i može pri klinički značajnim koncentracijama uzrokovati interakcije lijekova sa supstratima tog transportera (npr. metotreksat, rosuvastatin, imatinib). Tafamidismeglumin ujedno inhibira transportere unosa, OAT1 i OAT3 (transportere organskih aniona) uz $IC_{50} = 2,9 \mu M$ odnosno $IC_{50} = 2,36 \mu M$ te može pri klinički značajnim koncentracijama uzrokovati interakcije lijekova sa supstratima

tih transportera (npr. nesteroidni protuupalni lijekovi, bumetanid, furosemid, lamivudin, metotreksat, oseltamivir, tenofovir, ganciklovir, adefovir, cidofovir, zidovudin, zalcitabin).

Nisu provedena ispitivanja interakcija kojima bi se procijenio učinak drugih lijekova na tafamidismeglumin.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti kontracepciju tijekom liječenja tafamidismegluminom i do mjesec dana nakon prestanka liječenja, zbog dugog poluvijeka ovog lijeka.

Nema podataka o primjeni tafamidismeglumina u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su razvojnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Tafamidismeglumin se ne preporučuje u trudnoći i u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju.

Dojenje

Dostupni farmakodinamički/toksikološki podaci u životinja pokazali su da se tafamidis izlučuje u mlijeko liječenih žena. Ne može se isključiti rizik za novorođenčad/dojenčad. Tafamidismeglumin se ne bi trebao primjenjivati tijekom dojenja.

Plodnost

U nekliničkim ispitivanjima nije opaženo oštećenje plodnosti (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Na temelju farmakodinamičkog i farmakokinetičkog profila, smatra se da tafamidismeglumin ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak profila sigurnosti

Sveukupni klinički podaci odražavaju izloženost 127 bolesnika s TTR amiloidnom polineuropatijom tafamidismegluminom u dozi od 20 mg na dan koji se primjenjivao u prosjeku 538 dana (u rasponu od 15 do 994 dana). Nuspojave su općenito bile blage ili umjerene težine.

Tablični popis nuspojava

Niže navedene nuspojave prikazane su prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava (SOC) i kategorijama učestalosti korištenjem ove standardne konvencije: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$) i manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$). Unutar svake grupe učestalosti, nuspojave su prikazane prema opadajućoj ozbiljnosti. Nuspojave navedene u tabličnom prikazu u nastavku odražavaju stope pojavljivanja u dvostruko slijepom, placebom kontroliranom kliničkom ispitivanju faze III (Fx-005).

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često
Infekcije i infestacije	infekcije mokraćnog sustava
	vaginalna infekcija
Poremećaji probavnog sustava	proljev
	bol u gornjem dijelu abdomena

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da

prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Simptomi

Nije zabilježen niti jedan slučaj akutnog predoziranja. U kliničkim ispitivanjima sa zdravim dobrovoljcima najviša primijenjena doza tafamidisa bila je 480 mg u jednokratnoj dozi i 60 mg jedanput na dan tijekom dva tjedna. Prijavljene nuspojave povezane s terapijom bile su blage do umjerene te su uključivale: glavobolju, somnolenciju, mialgiju, nesanicu, ječmenac (hordeolum), reakciju fotoosjetljivosti i presinkopu.

Zbrinjavanje

U slučaju predoziranja, po potrebi se trebaju uvesti standardne potporne mjere.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: drugi lijekovi za živčani sustav, ATK oznaka: N07XX08

Mehanizam djelovanja

Tafamidismeglumin je specifični stabilizator transtiretina.

Farmakodinamički učinci

TTR amiloidna polineuropatija progresivna je degenerativna neuropatija aksona sa šarolikom kliničkom slikom, čije su značajke oštećenje senzoričkih, motoričkih i autonomnih živaca. Razdvajanje transtiretinskih tetramera u monomere korak je koji ograničava brzinu patogeneze TTR amiloidne polineuropatije, još poznate pod nazivom TTR obiteljska amiloidna polineuropatija (TTR-FAP). Presavijeni monomeri djelomično se denaturiraju, čime nastaju drugačije presavijeni monomerni amiloidogeni međuspojevi. Ti se međuspojevi potom krivo spajaju u topljive oligomere, profilamente, filamente i amiloidne fibrile. Tafamidis se veže na nekooperativni način na dva mjesta za vezanje tiroksina na nativnom tetramernom obliku transtiretina i tako sprječava njegovo razdvajanje u monomere. Opravdanost primjene tafamidisa je inhibicija razdvajanja tetramera transtiretina kako bi se usporilo napredovanje bolesti.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Ključno ispitivanje tafamidismeglumina bilo je multicentrično, randomizirano, dvostruko slijepo, placebo kontrolirano ispitivanje u trajanju od 18 mjeseci kojim se procijenila sigurnost i djelotvornost tafamidismeglumina u dozi od 20 mg jedanput na dan u 128 bolesnika s TTR amiloidnom polineuropatijom i V30M mutacijom koji su bili u prvom stadiju bolesti (ne trebaju rutinski pomoć pri hodaњу). Primarna mjera ishoda bio je broj bodova za neuropatsko oštećenje donjeg ekstremiteta (engl. *Neuropathy Impairment Score of the Lower Limb* [NIS-LL], što je liječnička procjena neurološkog pregleda donjih ekstremiteta) i upitnik o kvaliteti života Norfolk – dijabetička neuropatija (engl. *Norfolk Quality of Life - Diabetic Neuropathy* [Norfolk QOL-DN], što je ishod prema procjeni samog bolesnika, ukupni broj bodova za kvalitetu života (engl. *total quality of life score* [TQOL])). Druge mjere ishoda uključivale su kompozitni broj bodova za funkciju velikih živčanih vlakana (živčana provodljivost, prag za osjet vibracije i odgovor frekvencije srca na duboko disanje - HRDB) i malih živčanih vlakana (prag bola na toplinu i prag osjeta hladnoće te HRDB) te procjene stanja uhranjenosti pomoću modificiranog indeksa tjelesne mase (mBMI – BMI pomnožen s vrijednošću serumskog albumina izraženog u g/l). Potom je 86 od 91 bolesnika koji su završili terapiju

u trajanju od 18 mjeseci bilo uključeno u produžetak ispitivanja otvorenog tipa u kojem su svi primali 20 mg tafamidismeglumina jedanput na dan tijekom dodatnih 12 mjeseci.

Nakon 18 mjeseci terapije, više je bolesnika liječenih tafamidismegluminom imalo terapijski odgovor mjereno ljestvicom NIS-LL (promjena za manje od 2 boda na ljestvici NIS-LL). Rezultati unaprijed određenih analiza primarnih mjera ishoda prikazani su u sljedećoj tablici:

Vyndaqel nasuprot placebo: NIS-LL i TQOL nakon 18 mjeseci (Ispitivanje Fx-005)		
	Placebo	Vyndaqel
Unaprijed određena analiza populacije planirane za liječenje	N=61	N=64
Odgovorili prema ljestvici NIS-LL (% bolesnika)	29,5%	45,3%
Razlika (Vyndaqel minus Placebo)	15,8%	
95% CI razlike (p-vrijednost)	-0,9%; 32,5% (0,068)	
TQOL promjena od početne srednje vrijednosti najmanjih kvadrata (SE)	7,2 (2,36)	2,0 (2,31)
Razlika u srednjoj vrijednosti najmanjih kvadrata (SE)	-5,2 (3,31)	
95% CI razlike (p-vrijednost)	-11,8; 1,3 (0,116)	
Unaprijed određena analiza djelotvornosti koja se mogla procijeniti	N=42	N=45
Odgovorili prema ljestvici NIS-LL (% bolesnika)	38,1%	60,0%
Razlika (Vyndaqel minus placebo)	21,9%	
95% CI razlike (p-vrijednost)	1,4%; 42,4% (0,041)	
TQOL promjena od početne srednje vrijednosti najmanjih kvadrata (SE)	8,9 (3,08)	0,1 (2,98)
Razlika u srednjoj vrijednosti najmanjih kvadrata (SE)	-8,8 (4,32)	
95% CI razlike (p-vrijednost)	-17,4; -0,2 (0,045)	
U unaprijed određenoj analizi bolesnika planiranih za liječenje koji su prema ljestvici NIS-LL odgovorili na liječenje, bolesnici koji su prekinuli ispitivanje prije isteka 18 mjeseci zbog presađivanja jetre svrstani su u kategoriju bolesnika bez odgovora. U unaprijed određenoj analizi procijenjene djelotvornosti koristili su se podaci iz promatranja onih bolesnika koji su dovršili liječenje u trajanju od 18 mjeseci prema planu ispitivanja.		

Sekundarne mjere ishoda pokazale su da je terapija tafamidismegluminom rezultirala manjim propadanjem neurološke funkcije i poboljšanim stanjem uhranjenosti (mBMI) u usporedbi s placebo, kako je prikazano u sljedećoj tablici.

Sekundarne mjere ishoda promjene srednje vrijednosti najmanjih kvadrata (standardna pogreška, engl. SE) od početnih vrijednosti do vrijednosti nakon 18 mjeseci (populacija s namjerom liječenja) (Ispitivanje Fx-005)				
	Placebo N=61	Vyndaqel N=64	p- vrijednost	Vyndaqel % promjena u odnosu na placebo
Promjena NIS-LL od početne vrijednosti srednja vrijednost najmanjih kvadrata (SE)	5,8 (0,96)	2,8 (0,95)	0,027	-52%
Promjena u velikim vlaknima od početne vrijednosti srednja vrijednost najmanjih kvadrata (SE)	3,2 (0,63)	1,5 (0,62)	0,066	-53%
Promjena u malim vlaknima od početne vrijednosti srednja vrijednost najmanjih kvadrata (SE)	1,6 (0,32)	0,3 (0,31)	0,005	-81%
Promjena mBMI od početne vrijednosti srednja vrijednost najmanjih kvadrata (SE)	-33,8 (11,8)	39,3 (11,5)	<0,0001	NP
<p>mBMI je određen kao umnožak serumskog albumina i indeksa tjelesne mase. NP = nije primjenjivo. Na temelju ponovljenih mjerenja u analizi varijance s promjenom u odnosu na početnu vrijednost kao ovisnom varijablom, nestrukturiranom matricom kovarijance, terapijom, mjesecom i terapijom po mjesecu kao fiksnim učincima te ispitanikom kao slučajnim učinkom u modelu.</p>				

U produžetku ispitivanja otvorenog tipa, stopa promjene u NIS-LL tijekom 12 mjeseci terapije bila je slična onoj opaženoj u bolesnika koji su bili randomizirani i liječeni tafamidisom u prethodnom dvostruko slijepom 18-mjesečnom razdoblju.

Iako su podaci ograničeni (jedno ispitivanje otvorenog tipa u 21 bolesnika), uzimajući u obzir mehanizam djelovanja tafamidisa i rezultate TTR stabilizacije, očekuje se korist od tafamidismeglumina u bolesnika s prvim stadijem TTR amiloidne polineuropatije zbog mutacija, osim mutacije V30M.

Učinci tafamidisa na napredovanje srčane bolesti još nisu primjereno opisani.

Jednokratna peroralna doza od 400 mg otopine tafamidisa, koja je veća od terapijske doze, u zdravih dobrovoljaca nije pokazala produljenje QTc-intervalu.

Europska agencija za lijekove je izuzela obvezu podnošenja rezultata ispitivanja tafamidismeglumina u svim podskupinama pedijatrijske populacije u indikaciji obiteljske amiloidne polineuropatije (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Ovaj lijek je odobren u "iznimnim okolnostima".

To znači da s obzirom na malu učestalost bolesti nije bilo moguće doći do potpunih informacija o ovom lijeku.

Europska agencija za lijekove svake će godine procjenjivati sve nove informacije koje postanu dostupne te će se tekst sažetka opisa svojstava lijeka ažurirati prema potrebi.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon oralne primjene meke kapsule, najviša koncentracija u plazmi (C_{max}) postiže se nakon medijana vremena (t_{max}) od 2 sata nakon primjene doze natašte. Istodobna primjena hrane smanjila je brzinu apsorpcije, ali ne i veličinu apsorpcije. Ovi rezultati podupiru primjenu tafamidisa s hranom ili bez nje.

Distribucija

Tafamidis je u visokom postotku (99,9%) vezan za proteine u plazmi. Prividni volumen raspodjele u stanju dinamičke ravnoteže je 25,7 litara.

Biotransformacija i eliminacija

Nema jasnog dokaza da se tafamidis u ljudi izlučuje putem žuči. Na temelju nekliničkih podataka, smatra se da se tafamidis metabolizira glukuronidacijom i izlučuje putem žuči. Ovo je vjerojatno put biotransformacije u ljudi, jer se približno 59% ukupne primijenjene doze otkrije u stolici, a približno 22% u mokraći. Nakon svakodnevne primjene tafamidismeglumina u dozi od 20 mg tijekom 14 dana u zdravih ispitanika, prosječni poluvijek u stanju dinamičke ravnoteže iznosio je 59 sati a prosječni je ukupni klirens bio 0,42 l/h.

Linearnost doze i vremena

Rezultati primjene tafamidismeglumina jedanput na dan u dozi od 15, 30 ili 60 mg tijekom 14 dana pokazali su povećanje C_{max} i AUC ovisno o dozi, između doza od 15 mg i 30 mg a manje od proporcionalnog dozi između 30 i 60 mg, što je ukazivalo na zasićenje apsorpcijskog procesa kod doze iznad 30 mg.

Farmakokinetički parametri bili su slični nakon primjene jednokratne i ponovljene doze od 20 mg, što ukazuje na nedostatak indukcije ili inhibicije metabolizma tafamidisa.

Rezultati doziranja tafamidismeglumina jedanput na dan u dozi od 20 mg tijekom 14 dana pokazali su da se stanje dinamičke ravnoteže postiglo do 14. dana. $C_{max(ss)}$ iznosio je 2,7 $\mu\text{g/ml}$, a $C_{min(ss)}$ 1,6 $\mu\text{g/ml}$.

Posebne populacije

Oštećenje jetre

Farmakokinetički podaci pokazali su smanjenu sistemsku izloženost (približno 40%) i povećan ukupni klirens (0,52 l/h nasuprot 0,31 l/h) tafamidisa u bolesnika s umjerenim oštećenjem jetre (Child-Pugh rezultat od 7 do uključujući 9) u usporedbi sa zdravim ispitanicima zbog više nevezane frakcije tafamidisa. Kako bolesnici s umjerenim oštećenjem jetre imaju niže razine TTR od zdravih ispitanika, prilagodba doze nije potrebna jer bi stehiometrija tafamidisa s njegovim ciljnim proteinom TTR bila dovoljna za stabilizaciju TTR tetramera. Nije poznata izloženost tafamidisu u bolesnika s teškim oštećenjem jetre.

Oštećenje bubrega

Tafamidis se nije posebno procjenjivao u bolesnika s oštećenjem bubrega, ali smatra se da nije potrebno prilagođavati doze u bolesnika s oštećenjem bubrega.

Stariji bolesnici

Na temelju rezultata populacijske farmakokinetike, ispitanici stariji od 60 godina imali su prosječno 19% niži približni klirens u stanju dinamičke ravnoteže od ispitanika mlađih od 60 godina. Međutim, razlika u klirensu ne bi bila klinički značajna i ne bi rezultirala klinički značajno različitim razinama u stanju dinamičke ravnoteže u usporedbi s onima u mlađih ispitanika.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, plodnosti i ranog embrionalnog razvoja, genotoksičnosti i kancerogenog potencijala. U ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza, jetra se činila ciljnim organom toksičnosti u različitim ispitanim vrsta. Učinci na jetru opaženi su pri dozama većima (>3) od izloženosti ljudi i općenito su se pokazali reverzibilnima.

U ispitivanju razvojne toksičnosti u kunića, blago povećanje malformacija i varijacija kostura, pobačaji u malog broja ženki i smanjenje fetalne tjelesne težine opaženi su pri 3,2 puta većem AUC₀₋₂₄ omjeru, na temelju AUC-a u ljudi pri ravnotežnoj koncentraciji.

U perinatalnom i postnatalnom ispitivanju tafamidisa u štakora, smanjeno preživljenje i smanjena tjelesna težina potomstva zabilježeni su nakon liječenja ženke tijekom trudnoće i laktacije dozama od 15 i 30 mg/kg. Smanjenje fetalne tjelesne težine u mužjaka bilo je povezano sa zakašnjelim spolnim sazrijevanjem (separacija prepucija) i smanjenom uspješnošću na testu „water-maze“ za ispitivanje funkcije učenja i pamćenja. Doza bez zapaženog štetnog učinka na održivost na životu i rast potomstva F1 generacije nakon liječenja ženke tafamidisom tijekom trudnoće i laktacije bila je 5 mg/kg (HED=0,8 mg/kg), što je doza približno 4,6 puta veća od preporučene doze.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Ovojnica kapsule

želatina (E441)

glicerol (E422)

željezov oksid, žuti (E172)

sorbitan

sorbitol (E420)

manitol (E421)

titanijev dioksid (E171)

pročišćena voda

Sadržaj kapsule

makrogol 400 (E1521)

sorbitanoleat (E494)

polisorbitat 80 (E433)

Tinta za označivanje (Opacode ljubičasta)

etilni alkohol

izopropilni alkohol

pročišćena voda

makrogol 400 (E1521)

poli(vinilacetatftalat)

propilenglikol (E1520)

carmin (E120)

brilliant Blue FCF (E133)

amonijev hidroksid (E527) 28%

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

18 mjeseci

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Dva polivinilklorid/aluminij blistera od kojih svaki sadrži 15 mekih kapsula, nalaze se u kartici.

Veličine pakiranja: 30 ili 90 mekih kapsula.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 16. studenoga 2011.
Datum posljednje obnove odobrenja: 22. srpnja 2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**
- E. POSEBNE OBVEZE ZA ISPUNJAVANJE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET U IZNIMNIM OKOLNOSTIMA**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

Ili

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Informativni letak za liječnike treba sadržavati sljedeće ključne poruke:

- Bolesnike je potrebno upozoriti na važne rizike povezane s terapijom Vyndaqelom i odgovarajućim mjerama opreza kad se uzima ovaj lijek, osobito izbjegavanja trudnoće i potrebe za učinkovitom kontracepcijom.
- Bolesnicima treba savjetovati da posjete liječnika u vezi s nuspojavama i da liječnici/ljekarnici trebaju prijaviti sumnju na nuspojave Vyndaqela budući da je poznavanje kliničke sigurnosti ograničeno zbog rijetke učestalosti transtiretinske amiloidoze.
- Liječnici se potiču da uključe bolesnike u Anketu o ishodima transtiretinske amiloidoze (engl. *Tranthyretin Amyloidosis Outcome Survey - THAOS*) te će dobiti detaljne informacije kako uključiti bolesnike u ovaj međunarodni registar bolesti.
- Postoji program pojačanog praćenja učinka tafamidisa na ishod trudnoće (engl. *Tafamidis Enhanced Surveillance for Pregnancy Outcomes - TESPO*) i informacije o tome kako prijaviti trudnoću u žena koje se liječe Vyndaqelom.

E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET U IZNIMNIM OKOLNOSTIMA

Budući je ovo uvjetno odobrenje za stavljanje lijeka u promet, sukladno članku 14. stavku 7. Uredbe (EZ) br. 726/2004, nositelj odobrenja dužan je unutar navedenog vremenskog roka provesti sljedeće mjere:

Opis	Do datuma
Unutar planiranog podispitivanja registra THAOS nakon odobrenja za stavljanje lijeka u promet, nositelj odobrenja procijenit će u ne-V30M bolesnika učinke Vyndaqela na napredovanje bolesti i njegovu dugoročnu sigurnost kako je opisano u planu ispitivanja dogovorenom s CHMP-om i svake će godine osigurati nadopune prikupljenih podataka unutar godišnje procjene.	Godišnja procjena

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Vyndaqel 20 mg meke kapsule
tafamidismeglumin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna meka kapsula sadrži 20 mg tafamidismeglumina što odgovara 12,2 mg tafamidisa.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Kapsula sadrži sorbitol (E420). Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

30 mekih kapsula
90 mekih kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta
Podići ovdje

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Seriya

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Vyndaqel

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC: {broj}
SN: {broj}
NN: {broj}

PODACI KOJE_MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

Zapečaćeni blister s 30 mekih kapsula koje sadrže po 20 mg Vyndaqela

1. NAZIV LIJEKA

Vyndaqel 20 mg meke kapsule
tafamidismeglumin

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Pfizer Europe MA EEIG (kao logotip nositelja odobrenja)

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

4. BROJ SERIJE

Serija

5. DRUGO

Da biste izvadili kapsulu, potisnite kroz ovu stranu.

Presaviti i ponovno zatvoriti nakon vađenja kapsule.

Povući ovdje.

Od 1. dana do 30. dana

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Vyndaqel 20 mg meke kapsule tafamidismeglumin

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Vyndaqel i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Vyndaqel
3. Kako uzimati Vyndaqel
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Vyndaqel
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Vyndaqel i za što se koristi

Vyndaqel sadrži djelatnu tvar tafamidis.

Vyndaqel je lijek kojim se liječi transtiretinska (TTR) amiloidna polineuropatija, bolest još poznata pod nazivom TTR obiteljska amiloidna polineuropatija (TTR-FAP). TTR amiloidnu polineuropatiju uzrokuje protein koji se zove TTR i koji ne funkcionira ispravno. TTR je protein koji prenosi druge tvari, kao što su hormoni, po tijelu.

U bolesnika s ovom bolešću, TTR se raspada i tako može stvoriti niti koje se zovu amiloid. Amiloid se može nakupiti oko živaca i na drugim mjestima u tijelu i tako spriječiti njihovo normalno funkcioniranje. Na kraju će amiloid izazvati simptome ove bolesti.

Vyndaqel može spriječiti raspadanje TTR-a i stvaranje depozita amiloida. Ovaj se lijek primjenjuje u liječenju odraslih bolesnika kojima je ova bolest zahvatila živce (osobe sa simptomatskom polineuropatijom) kako bi se dogodilo napredovanje bolesti.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Vyndaqel

Nemojte uzimati Vyndaqel:

ako ste alergični na tafamidismeglumin ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete Vyndaqel.

- Žene koje mogu zatrudnjeti moraju koristiti kontracepciju za vrijeme uzimanja Vyndaqela i moraju nastaviti koristiti kontracepciju tijekom jednog mjeseca nakon prestanka liječenja Vyndaqelom. Nema podataka o upotrebi Vyndaqela u trudnih žena.

Djeca i adolescenti

Djeca i adolescenti nemaju simptome TTR amiloidne polineuropatije. Vyndaqel se stoga ne primjenjuje u djece i adolescenata.

Drugi lijekovi i Vyndaqel

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate neki od sljedećih lijekova:

- nesteroidne protuupalne lijekove
- diuretičke lijekove (npr. furosemid, bumetanid)
- lijekove protiv raka (npr. metotreksat, imatinib)
- statine (npr. rosuvastatin)
- antivirusne lijekove (npr. oseltamivir, tenofovir, ganciklovir, adefovir, cidofovir, lamivudin, zidovudin, zalcitabin)

Trudnoća, dojenje i plodnost

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

- Ne smijete uzimati Vyndaqel ako ste trudni ili dojite.
- Ako možete zatrudnjeti, morate koristiti kontracepciju za vrijeme liječenja i tijekom jednog mjeseca nakon prestanka liječenja.

Upravljanje vozilima i strojevima

Smatra se da Vyndaqel ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

Vyndaqel sadrži sorbitol

Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se svom liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

3. Kako uzimati Vyndaqel

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Preporučena doza je jedna kapsula (20 mg tafamidismeglumina) Vyndaqela jedanput na dan.

Ako povraćate nakon uzimanja ovog lijeka i možete pronaći cjelovitu kapsulu Vyndaqela u povraćenom sadržaju, onda se treba uzeti dodatna doza lijeka Vyndaqel istog dana; ako ne možete pronaći kapsulu Vyndaqel, onda nije potrebna dodatna doza Vyndaqela i možete nastaviti uzimati Vyndaqel od sljedećeg dana prema uobičajenom rasporedu.

Način primjene

Vyndaqel je namijenjen za primjenu kroz usta.

Meka se kapsula mora progutati cijela, ne smije se drobiti niti rezati.

Kapsula se može uzeti s hranom ili bez nje.

Ako uzmete više Vyndaqela nego što ste trebali

Ne smijete uzeti više kapsula nego što Vam je rekao liječnik. Ako uzmete više kapsula nego što Vam je rečeno da uzmete, obratite se svom liječniku.

Ako ste zaboravili uzeti Vyndaqel

Ako ste zaboravili uzeti dozu, uzmite kapsule čim se sjetite. Ako je preostalo manje od 6 sati do sljedeće doze, preskočite dozu koju ste propustili i uzmite sljedeću u uobičajeno vrijeme. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete uzimati Vyndaqel

Nemojte prestati uzimati Vyndaqel bez prethodnog razgovora s liječnikom. Budući da Vyndaqel djeluje tako da stabilizira TTR protein, ako prestanete uzimati Vyndaqel, taj protein više neće biti stabiliziran i može doći do napredovanja bolesti.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Vrlo često: mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba, navedene su niže:

- proljevi
- infekcija mokraćnog sustava (simptomi mogu uključivati: bol i žarenje pri mokrenju ili učestala potreba za mokrenjem)
- vaginalna infekcija u žena
- bol u želucu ili truhu

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V.** Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Vyndaqel

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na blisteru i kutiji. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Vyndaqel sadrži

- Djelatna tvar je tafamidis. Jedna kapsula sadrži 20 mg tafamidismeglumina što odgovara 12,2 mg tafamidisa.
- Drugi sastojci su: želatina (E441), glicerol (E422), sorbitol (E420), manitol (E421), sorbitan, žuti željezov oksid (E172), titanijev dioksid (E171), pročišćena voda, makrogol 400 (E1521), sorbitanoleat (E494), polisorbitat 80 (E433), etilni alkohol, izopropilni alkohol, poli(vinilacetat) (E1520), propilenglikol (E1520), *carmine* (E120), *brilliant blue fcf* (E133) i amonijev hidroksid (E527).

Kako Vyndaqel izgleda i sadržaj pakiranja

Vyndaqel meke kapsule su žute boje, neprozirne, duguljaste (približno 21 mm) s oznakom "VYN 20" otisnutom crvenom tintom. Isporučuju se u blisterima s 15 mekih kapsula. U svakoj se kartici nalaze po 2 blistera. Postoje pakiranja od 30 ili 90 mekih kapsula. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

Proizvođač:

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

Ili

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká Republika

Pfizer PFE, spol 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

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Pfizer Norge AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská Republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}.

Ovaj lijek je odobren u „iznimnim okolnostima“.

To znači da zbog male učestalosti ove bolesti nije bilo moguće dobiti potpune informacije o ovom lijeku.

Europska agencija za lijekove će svake godine procjenjivati sve nove informacije o ovom lijeku te će se ova uputa ažurirati prema potrebi.

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>. Tamo se također nalaze poveznice na druge internetske stranice o rijetkim bolestima i njihovom liječenju.

Ako se ova uputa slabo vidi ili ju je teško pročitati ili biste je voljeli dobiti u drugačijem obliku, obratite se na broj telefona lokalnog nositelja odobrenja koji se nalazi u ovoj uputi.