

**I. MELLÉKLET**  
**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS**

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

## **1. A GYÓGYSZER NEVE**

Vyndaqel 20 mg lágy kapszula

## **2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL**

20 mg mikronizált tafamidisz-meglumint tartalmaz lágy kapszulánként, ami 12,2 mg tafamidisznak felel meg.

### Ismert hatású segédanyag

Legfeljebb 44 mg szorbitot (E 420) tartalmaz lágy kapszulánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## **3. GYÓGYSZERFORMA**

Lágy kapszula.

Sárga, nem átlátszó, hosszúkás (megközelítőleg 21 mm-es) kapszula, piros színnel nyomott „VYN 20” jelzéssel.

## **4. KLINIKAI JELLEMZŐK**

### **4.1 Terápiás javallatok**

A Vyndaqel a transthyretin amyloidosis kezelésére javallott I. stádiumú, tünetekkel járó polyneuropathiában szenvedő felnőtt betegeknél, a perifériás neurológiai károsodás késleltetésére.

### **4.2 Adagolás és alkalmazás**

A kezelést transthyretin amyloid polyneuropathiában (ATTR-PN) szenvedő betegek kezelésében jártas orvos felügyelete alatt kell elkezdni.

#### Adagolás

A tafamidisz-meglumin javasolt dózisa naponta egyszer 20 mg, szájon át adva.

A tafamidisz és a tafamidisz-meglumin mg alapon nem felcserélhetők.

Ha a bevételt követően hányás jelentkezik, és az ép Vyndaqel kapszula felismerhető, akkor lehetőség szerint egy újabb Vyndaqel dózist kell bevenni. Ha nincs felismerhető kapszula, akkor újabb dózis bevétele nem szükséges, és az adagolást a következő napon a szokásos rend szerint kell folytatni.

## Különleges betegcsoportok

### *Idősek*

Idős ( $\geq 65$  éves) betegeknél nem szükséges a dózis módosítása (lásd 5.2 pont).

### *Máj- és vesekárosodás*

Vesekárosodásban vagy enyhe és közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél a dózis módosítása nem szükséges. Korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek (kreatinin clearance  $<30$  ml/perc) kapcsán. A tafamidisz-meglumint súlyosan beszűkült májműködésű betegeknél nem vizsgálták, és elővigyázatosság javasolt (lásd 5.2 pont).

### *Gyermekek és serdülők*

A tafamidisznek gyermekek esetén nincs releváns alkalmazása.

## Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra.

A lágy kapszulákat egészben kell lenyelni, és nem szabad összetörni vagy szétvágni. A Vyndaquel bevehető étkezés közben vagy étkezéstől függetlenül is.

## **4.3 Ellenjavallatok**

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

## **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

A tafamidisz-meglumin szedése alatt a fogamzóképes korú nőknek megfelelő fogamzásgátlást kell alkalmazniuk, és a megfelelő fogamzásgátlás alkalmazását legalább 1 hónapig folytatniuk kell a tafamidisz-meglumin-kezelés abbahagyása után (lásd 4.6 pont).

A tafamidisz-meglumint az ATTR-PN-es betegek standard kezelése kiegészítéseként kell alkalmazni. Az orvosoknak monitorozniuk kell a betegeket, és folyamatosan értékelniük kell az egyéb kezeléseket, beleértve a standard kezelés részet képező májtranszplantáció szükségességét is. Mivel a tafamidisz-meglumin májtranszplantáció után történő alkalmazására vonatkozóan nem állnak rendelkezésre adatok, a májtranszplantáción áteső betegeknél a tafamidisz-meglumin adását abba kell hagyni.

Ez a gyógyszer legfeljebb 44 mg szorbitot tartalmaz kapszulánként, ami fruktózforrás.

Az egyidejűleg alkalmazott szorbit (vagy fruktóz) tartalmú készítmények és a szorbit (vagy fruktóz) táplálékkal történő bevitelének additív hatását figyelembe kell venni.

A szájon át alkalmazott gyógyszerek szorbittartalma befolyásolhatja az egyidejűleg alkalmazott egyéb szájon át alkalmazandó gyógyszerek biohasznosulását.

## **4.5 Gyógyszerkölcsonhatások és egyéb interakciók**

Egy egészséges önkéntesekkel végzett klinikai vizsgálatban a 20 mg tafamidisz-meglumin nem indukálta vagy gátolta a CYP3A4 citokróm P450 enzimet.

A tafamidisz *in vitro* gátolja a BCRP (emlőrák rezisztencia fehérje) efflux transzportert  $IC_{50}=1,16 \mu M$  értékkel, és klinikailag releváns koncentrációkban gyógyszerkölcsonhatásba léphet ezen transzporter

szubsztrájaival (pl. metotrexát, rozuvasztatin, imatinib). Egy egészséges résztvevőkkel végzett klinikai vizsgálatban a BCRP-szubsztrát rozuvasztatin expozíciója körülbelül kétszeresére emelkedett a napi egyszeri adagolású 61 mg tafamidisz többszöri adagját követően.

Hasonlóan, a tafamidisz gátolja az OAT1 és OAT3 uptake transzportereket (szervesanion-transzportereket)  $IC_{50}=2,9 \mu M$ , illetve  $IC_{50}=2,36 \mu M$  értékkel, és klinikailag releváns koncentrációkban gyógyszerkölcsonhatásba léphet ezen transzporterek szubsztrájaival (pl. nem szteroid gyulladásgátlók, bumetanid, furoszemid, lamivudin, metotrexát, oszeltamivir, tenofovir, ganciklovir, adefovir, cidofovir, zidovudin, zalcitabin). *In vitro* adatok alapján az OAT1- és az OAT3-szubsztrátok AUC-jének maximális előrejelzett változásait kevesebb mint 1,25-nek határozták meg a tafamidisz-meglumin 20 mg-os dózisára vonatkozóan, ezért az OAT1- vagy OAT3-transzporter tafamidisz általi gátlása várhatólag nem eredményez klinikailag szignifikáns interakciókat.

Egyéb gyógyszerek tafamidisz-megluminra gyakorolt hatását értékelő interakciós vizsgálatokat nem végeztek.

#### Laborvizsgálati teszt eltérések

A tafamidisz csökkentheti a teljes tiroxin szérumkoncentrációját, anélkül, hogy emellett megváltozna a szabad tiroxin (T4) vagy a pajzsmirigyserkentő hormon (TSH) szintje. Ez a teljes tiroxinértékekre vonatkozó megfigyelés valószínűleg abból ered, hogy a tiroxin kisebb mértékben kötődik vagy leválik a transztiretinnről (TTR) a tafamidisz TTR tiroxin receptor iránti nagy kötő affinitása következtében. Nem észleltek olyan ennek megfelelő klinikai leleteket, amelyek a pajzsmirigy működési zavarára utalnának.

#### **4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

##### Fogamzóképes korú nők

A megnyúlt felezési idő miatt a fogamzóképes korú nőknek a tafamidisz-meglumin-kezelés alatt és a kezelés abbahagyása után még egy hónapig fogamzásgátlást kell alkalmazniuk.

##### Terhesség

Terhes nőknél történő alkalmazásra nincs adat a tafamidisz-meglumin tekintetében. Az állatkísérletek fejlődési toxicitást mutattak (lásd 5.3 pont). A tafamidisz-meglumin alkalmazása terhesség alatt és a fogamzásgátlást nem alkalmazó, fogamzóképes korú nőknél nem javasolt.

##### Szoptatás

Az állatkísérletekből rendelkezésre álló adatok a tafamidisz anyatejbe történő kiválasztódását igazolták. Újszülöttekre/csecsemőkre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. A tafamidisz-meglumin alkalmazása szoptatás alatt nem ajánlott.

##### Termékenység

A nem klinikai vizsgálatokban nem észlelték a fertilitás romlását (lásd 5.3 pont).

#### **4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A farmakodinámiás és farmakokinetikai profil alapján a tafamidisz-meglumin nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

## 4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

### A biztonságossági profil összefoglalása

A klinikai adatok összesen 127 ATTR-PN-es beteg, átlagosan 538 napos (szélső értékek 15–994 nap), naponkénti 20 mg-os tafamidisz-meglumin-expozícióját tükrözik. A mellékhatások általában enyhék vagy közepesen súlyosak voltak.

### A mellékhatások táblázatos felsorolása

A mellékhatások az alábbiakban MedDRA szervrendszeri kategóriánként és a standard konvenciót alkalmazó gyakorisági kategóriák szerint vannak felsorolva: nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ), gyakori ( $\geq 1/100 < 1/10$ ) és nem gyakori ( $\geq 1/1000 < 1/100$ ). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra. A klinikai program során jelentett mellékhatások az alábbi táblázatos felsorolásban abban a gyakorisági kategóriában szerepelnek, amely gyakorisággal a III. fázisú, kettős vak, placebokontrollos vizsgálat (Fx-005) során felléptek.

Szervrendszeri kategória	Nagyon gyakori
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	Húgyúti fertőzés
	Hüvelyi fertőzés
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hasmenés
	Gyomortáji fájdalom

### Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

## 4.9 Túladagolás

### Tünetek

A túladagolással kapcsolatban minimális klinikai tapasztalat áll rendelkezésre. Klinikai vizsgálatokban két, transthyretin amyloid cardiomyopathiával (ATTR-CM) diagnosztizált beteg véletlenül 160 mg tafamidisz-meglumin egyszeri adagját vette be, ezzel összefüggő nemkívánatos események kialakulása nélkül. A tafamidisz-meglumin klinikai vizsgálatban egészséges résztvevőknek adott legmagasabb dózis 480 mg egyszeri dózis volt. Egy esetben számoltak be enyhe hordeolumról a kezeléssel összefüggő nemkívánatos eseményként ezen adag mellett.

### Kezelés

Túladagolás esetén szükség esetén a szokásos szupportív kezelést kell alkalmazni.

## 5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

### 5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Az idegrendszer egyéb gyógyszerei, ATC kód: N07XX08

### Hatásmechanizmus

A tafamidisz egy szelektív TTR stabilizátor. A tafamidisz a tiroxin kötőhelyein kapcsolódik a TTR-hez, stabilizálja a tetramert és lelassítja a monomerekké történő disszociációt, az amyloidogén folyamat sebességmeghatározó lépését.

## Farmakodinámiai hatások

A transthyretin amyloidosis súlyos legyengítő kórforma, amelyet az vált ki, hogy különböző, oldhatatlan szálak fehérjék – vagy amyloid – halmozódnak fel a szövetekben olyan mennyiségben, hogy károsítják azok normális működését. A transthyretin tetramer monomerekké történő disszociációja a transthyretin amyloidosis pathogenezisének sebességmeghatározó lépése. Az összehajtogatott monomerek részleges denaturáción mennek keresztül, ennek következtében másként összehajtogatott monomer amyloidogén intermediereket alkotnak. Ezután ezek az intermedierek hibásan, oldható oligomerekké, profilamentumokká, filamentumokká és amyloid szálakká állnak össze. A tafamidisz a transthyretin natív, tetramer formáján, negatívan együttműködő módon kötődik a két thyroxin-kötő helyhez, megelőzve a monomerekké történő disszociációt. A TTR tetramer disszociációt gátló hatása adja a tafamidisznak a betegség progressziójának lassítására történő alkalmazásának magyarázatát I. stádiumú ATTR-PN-es betegeknél.

Farmakodinámiai markerként TTR stabilizációs vizsgálatot végeztek, amelyben a TTR tetramer stabilitását értékelték.

A tafamidisz a vad típusú TTR tetramert és 14 variáns TTR tetramerjeit egyaránt stabilizálta a tafamidisz napi egyszeri adagolása utáni klinikai tesztelés során. Továbbá a tafamidisz 25 tesztelt variáns esetében *ex vivo* stabilizálta a TTR tetramert, vagyis 40 amyloidogén TTR genotípus TTR stabilizálása igazolt.

## Klinikai hatásosság és biztonságosság

A tafamidisz-megluminal, I. stádiumú ATTR-PN-es betegeknél végzett pivotális vizsgálat egy 18-hónapos, multicentrikus, randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálat volt. A vizsgálatban a napi egyszeri 20 mg tafamidisz-meglumin biztonságosságát és hatásosságát értékelték 128 olyan ATTR-PN-es betegnél, akiknek Val30Met mutációjuk, és elsősorban I. stádiumú betegségük volt; 128 betegből 126 rutinszerűen nem igényeltek segítséget a járáshoz. Az elsődleges végpont az alsó végtagi neuropathia romlását jelző pontszám, a „Neuropathy Impairment Score of the Lower Limb” (NIS-LL – az alsó végtagok orvos által végzett neurológiai vizsgálatának eredménye) és a „Norfolk Quality of Life - Diabetic Neuropathy” kérdőív pontszáma (Norfolk QOL-DN – a beteg által jelentett eredmény, összesített életminőségi pontszám [TQOL]). A további végpontok közé tartoztak a vastag idegrostok (ingerületvezetés, vibrációs küszöb és a pulzusszám mély belégzésre bekövetkező változása – heart rate response to deep breathing – HRDB) és a vékony idegrostok funkciója (a hőre kialakuló fájdalom és hűtési küszöb, valamint a HRDB), valamint a tápláltsági állapotnak a módosított testtömeg-indexszel (mBMI – BMI szorozva a g/l-ben mért szérum albuminszinttel) történő mérése. A 18 hónapos kezelési időszakot befejező 91 beteg közül ezt követően 86-ot bevontak a vizsgálat egy nyílt kiterjesztésébe, ahol mindannyian naponta egyszer 20 mg tafamidisz-meglumint kaptak, még további 12 hónapig.

A 18 hónapos kezelés után több, tafamidisz-megluminnal kezelt beteg volt NIS-LL reagáló (a NIS-LL-ben bekövetkező változás kevesebb, mint 2 pont). Az elsődleges végpontok előre meghatározott analíziseinek az eredményei az alábbi táblázatban találhatóak:

<b>A Vyndaqel és a placebo összehasonlítása: NIS-LL és TQOL a 18. hónapban (Fx-005-vizsgálat)</b>		
	<b>Placebo</b>	<b>Vyndaqel</b>
<b>Előre meghatározott ITT (intention to treat = kezelni szándékozott) analízis</b>	<b>N = 61</b>	<b>N = 64</b>
NIS-LL reagálók (a betegek %-a)	29,5%	45,3%
Különbség (Vyndaqel mínusz placebo)	15,8%	
A különbség 95%-os CI-a (p-érték)	-0,9%, 32,5% (0,068)	
A vizsgálat megkezdésétől bekövetkező TQOL változás LS átlaga (SE)	7,2 (2,36)	2,0 (2,31)
Az LS átlagban (SE) bekövetkező változás	-5,2 (3,31)	
A különbség 95%-os CI-a (p-érték)	-11,8, 1,3 (0,116)	
<b>Előre meghatározott hatásossági értékelés analízise</b>	<b>N = 42</b>	<b>N = 45</b>
NIS-LL reagálók (a betegek %-a)	38,1%	60,0%
Különbség (Vyndaqel mínusz placebo)	21,9%	
A különbség 95%-os CI-a (p-érték)	1,4%, 42,4% (0,041)	
A vizsgálat megkezdésétől bekövetkező TQOL változás LS átlaga (SE)	8,9 (3,08)	0,1 (2,98)
Az LS átlagban (SE) bekövetkező változás	-8,8 (4,32)	
A különbség 95%-os CI-a (p-érték)	-17,4, -0,2 (0,045)	
Az előre meghatározott ITT (intention to treat = kezelni szándékozott) NIS-LL reagáló analízisben azokat a betegeket, akik a 18. hónapos időpont előtt májtranszplantáció miatt befejezték a kezelést, a nem reagálók csoportjába sorolták. Az előre meghatározott hatásossági értékelés analízise a 18-hónapos, protokoll szerinti kezelést befejező betegek esetén nyert adatokat használta fel.		

A másodlagos végpontok azt igazolták, hogy a placebohoz viszonyítva a tafamidisz-meglumin-kezelés a neurológiai funkció kisebb arányú romlásával és a tápláltsági státusz (mBMI) javulásával járt a placeboval összehasonlítva, amint a következő táblázat mutatja.

<b>Másodlagos végpontok, a vizsgálat megkezdésétől a 18. hónapig bekövetkező változások legkisebb négyzetes becslésének (LS) átlaga (standard hiba) (kezelési szándék szerinti populáció) (Study Fx-005)</b>				
	<b>Placebo N=61</b>	<b>Vyndaqel N=64</b>	<b>p-érték</b>	<b>Vyndaqel %-os változás a placebohoz képest</b>
A vizsgálat megkezdésétől a NIS-LL-ben bekövetkező változás <i>LS átlaga (SE)</i>	5,8 (0,96)	2,8 (0,95)	0,027	-52%
A vizsgálat megkezdésétől a vastag idegrostokban bekövetkező változás <i>LS átlaga (SE)</i>	3,2 (0,63)	1,5 (0,62)	0,066	-53%
A vizsgálat megkezdésétől a vékony idegrostokban bekövetkező változás <i>LS átlaga (SE)</i>	1,6 (0,32)	0,3 (0,31)	0,005	-81%
A vizsgálat megkezdésétől a mBMI-ben bekövetkező változás <i>LS átlaga (SE)</i>	-33,8 (11,8)	-39,3 (11,5)	<0,0001	NA
A mBMI a szérumban albumin és a testtömeg-index szorzatából származott. Ismételt mérések varianciaanalízis alapján, amelyben a kiindulástól számított változás a függő változó, nem strukturált a kovarianciamátrix, rögzített hatás a kezelés, a hónap és a havonkénti kezelés, és az alany egy véletlenszerű hatása a modellben. NA = Nem alkalmazható				

A vizsgálat nyílt kiterjesztésében a NIS-LL mértékében bekövetkező változás 12 hónapig tartó kezelés alatt hasonló volt, mint amit megfigyeltek azoknál a betegeknél, akiket tafamidiszre randomizáltak, és ezzel kezelték az előző kettős vak 18 hónapig tartó vizsgálatban.

A tafamidisz hatásait a nem Val30Met mutáció okozta ATTR-PN-ben szenvedő betegeknél értékelték egy kiegészítő 21 beteg bevonásával végzett nyílt elrendezésű, illetve egy forgalomba hozatalt követő megfigyeléses vizsgálatban, 39 beteg közreműködésével.

Ezen vizsgálatok eredményei, a tafamidisz hatásmechanizmusa és a TTR stabilizálásában elért eredmények alapján a tafamidisz-meglumin várhatóan előnyös lesz olyan, I. stádiumú ATTR-PN-es betegek számára, akiknél az ATTR-PN nem Val30Met, hanem más mutációk miatt alakult ki.

A tafamidis hatásait kettős vak, placebokontrollos, randomizált három karú vizsgálatban értékelték 441 vad típusú vagy örökletes transthyretin amyloid cardiomyopathiában szenvedő (ATTR-CM) betegnél. Az összevont tafamidis meglumin (20 mg és 80 mg) elsődleges elemzése a placebóval szemben szignifikáns csökkenést mutatott ( $p = 0,0006$ ) a bármely okból bekövetkező halálozás és a kardiovaszkuláris kórházi kezelések gyakoriságában.

A terápiás dózist meghaladó, egyszeri 400 mg tafamidisz oldat *per os* alkalmazása egészséges önkénteseknél nem mutatott a QTc-intervallum megnyúlást.

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint a tafamidisz vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől transthyretin amyloidosisban (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

Ezt a gyógyszert „kivételes körülmények” között engedélyezték, ami azt jelenti, hogy a gyógyszer alkalmazására vonatkozóan – a betegség ritka előfordulása miatt – nem lehetett teljes körű információt gyűjteni. Az Európai Gyógyszerügynökség minden rendelkezésére bocsátott új információt évente felülvizsgál, és szükség esetén módosítja az alkalmazási előírást.

## 5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

### Felszívódás

A lágy kapszula éhomra történő, naponta egyszer *per os* alkalmazása után a maximális csúcskoncentráció ( $C_{max}$ ) 4 óra medián időtartamon ( $t_{max}$ ) belül alakul ki. Magas zsír- és kalóriatartalmú étel egyidejű alkalmazása megváltoztatta a felszívódás sebességét, de annak mértékét azonban nem. Ezek az eredmények alátámasztják a tafamidisz étkezés közben vagy étkezéstől függetlenül történő alkalmazását.

### Eloszlás

A tafamidisz fehérjekötődése a plazmában magas (> 99%). A dinamikus egyensúlyi állapotú látszólagos megoszlási térfogat 16 liter.

A tafamidisz plazmafehérjékhez való kötődésének mértékét állati és emberi plazmával vizsgálták. A tafamidisz TTR iránti affinitása nagyobb, mint az albumin iránti affinitása. Ezért a plazmában a tafamidisz nagyobb valószínűséggel inkább a TTR-hez kapcsolódik, annak ellenére, hogy az albumin TTR-hez viszonyított koncentrációja szignifikánsan magasabb (600  $\mu$ M illetve 3,6  $\mu$ M).

### Biotranszformáció és elimináció

Humán vonatkozásban nincs egyértelmű bizonyíték a tafamidisz biliáris excretiójára. A preklinikai adatok alapján az sejthető, hogy a tafamidisz glükuronidációval metabolizálódik, és az epén keresztül választódik ki. A biotranszformációnak ez a módja embereknél valószínűsíthető, mert a teljes beadott dózis megközelítőleg 59%-a nyerhető vissza a székletből, és kb. 22%-a vizeletből. Populációs



farmakokinetikai eredmények alapján a tafamidisz-meglumin látszólagos *per os* clearance-e 0,228 l/óra, a felezési idő átlaga a populációban körülbelül 49 óra.

### Dózis és idő linearitás

A tafamidisz-meglumin napi egyszeri adagolásából származó expozíció a dózis egyszeri 480 mg-ig történő emelésével, valamint napi 80 mg-ig terjedő többszöri adagolással nőtt. Általánosságban a növekedés arányos vagy közel arányos volt a dózissal, és a tafamidisz clearance-e idővel állandó volt.

A farmakokinetikai paraméterek 20 mg tafamidisz-meglumin egyszeri és ismételt alkalmazása után is hasonlóak voltak, ami a tafamidisz-metabolizmus indukciójának vagy gátlásának hiányát mutatja.

A tafamidisz-meglumin 15–60 mg-os adagjának belsőleges oldat formájában történő, 14 napon át végzett, napi egyszeri adagolásával nyert eredmények azt igazolták, hogy a dinamikus egyensúlyi állapot a 14. npra kialakult.

### Különleges betegcsoportok

#### *Májkárosodás*

A farmakokinetikai adatok a közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél (Child-Pugh pontszám 7-9) az egészséges alanyokhoz képest a tafamidisz szisztémás expozíciójának (megközelítőleg 40%-os) csökkenésére és teljes clearance-ének emelkedésére (0,52 l/óra, illetve 0,31 l/óra) utalnak, ami a tafamidisz-meglumin nagyobb arányú, nem kötött frakciójának a következménye. Mivel a közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél alacsonyabb a TTR-szint, mint az egészséges alanyoknál, ezért a dózis módosítása nem szükséges, mivel a tafamidisz és a célpontjaként szereplő TTR fehérje sztöchiometriája elegendő a TTR tetramer stabilizálásához. A tafamidisz-expozíció nem ismert súlyos májkárosodásban szenvedő betegek esetében.

#### *Vesekárosodás*

A tafamidiszt nem értékelték kifejezetten vesekárosodásban szenvedő betegekre irányuló vizsgálatban. A kreatinin clearance-nek a tafamidisz farmakokinetikájára kifejtett hatását egy populációs farmakokinetikai elemzésben értékelték olyan betegeknél, akiknek a kreatinin clearance-e több mint 18 ml/perc volt. Farmakokinetikai becslések nem jeleztek különbséget a tafamidisz látszólagos *per os* clearance-ében olyan betegeknél, akiknek a kreatinin clearance-e kisebb, mint 80 ml/perc, és azoknál, akiknek a kreatinin clearance-e 80 ml/perc vagy annál nagyobb volt. Nem tartják szükségesnek a dózis módosítását vesekárosodásban szenvedő betegeknél.

#### *Idősek*

A populációs farmakokinetikai eredmények alapján a  $\geq 65$  éves betegeknél átlagosan 15%-kal alacsonyabb a dinamikus egyensúlyi állapotú, látszólagos *per os* becsült clearance, mint a 65 évesnél fiatalabb betegeknél. Ugyanakkor a clearance-ben mutatkozó különbség az átlag  $C_{max}$  és AUC  $< 20\%$ -os emelkedését eredményezi a fiatalabb vizsgálati alanyokkal összehasonlítva, és klinikailag nem szignifikáns.

### Farmakokinetikai/farmakodinámiás összefüggések

*In vitro* adatok arra utalnak, hogy a tafamidisz nem gátolja jelentősen a CYP1A2, CYP3A4, CYP3A5, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, valamint a CYP2D6 citokróm P450 enzimeket. Nem várható, hogy a tafamidisz klinikailag releváns gyógyszerkölesönhatást okozna a CYP1A2, a CYP2B6 vagy a CYP3A4 indukciója által.

*In vitro* vizsgálatok alapján nem valószínű, hogy a tafamidisz klinikailag releváns koncentrációkban gyógyszerkölesönhatásokba léphet az UDP-glükuronil-transzferáz (UGT) szubsztrátjaival szisztémásan. A tafamidisz gátolhatja az UGT1A1 intestinalis hatásait.

A tafamidisz csekély potenciállal gátolta a multidrog rezisztencia proteint (MDR1) (más néven P-glikoprotein, P-gp) szisztémásan és a gastrointestinalis (GI) traktusban, a szerveskation-transzporter-2-t (OCT2), a multidrug és toxin extrúziós transzporter-1-et (MATE1) és a MATE2K-t, a szervesanion-transzporter polipeptid 1B1-et (OATP1B1) és az OATP1B3-at klinikailag releváns koncentrációkban.

### 5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, termékenység, korai embrionális fejlődési, genotoxicitási, karcinogenitási vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható. Ismételt dózistoxicitási és karcinogenitási vizsgálatokban különböző állatfajoknál a máj tűnt a toxikus hatás célszervének. A májra gyakorolt hatásokat észlelték olyan expozíciók mellett, amelyek megközelítőleg  $\geq 2,5$ -szeresen meghaladják a dinamikus egyensúlyi állapot mellett embereknél kialakuló AUC-értéket 20 mg tafamidisz-meglumin klinikai dózisa után.

Egy nyulakon végzett fejlődés toxicitási vizsgálatban csontváz fejlődési rendellenességek és variációk enyhe emelkedését, néhány nősténynél abortuszt, az embryofoetális túlélés csökkenését és a magzati testtömeg csökkenését észlelték olyan expozíciók mellett, amelyek megközelítőleg  $\geq 7,2$ -szeresen meghaladják a dinamikus egyensúlyi állapot mellett embereknél kialakuló AUC-értéket 20 mg tafamidisz-meglumin klinikai dózisa után.

A patkányokkal végzett pre- és postnatális fejlődési vizsgálatban az anyaállatok vemhesség és szoptatás alatti, napi 15-30 mg/kg-os tafamidisz dózis alkalmazása mellett a kölykök csökkent túlélését és a kölykök csökkent testtömegét észlelték. A hímeknél a kölykök csökkent testtömege a nemi érés késésével (a fityma felválása) társult napi 15 mg/kg adag mellett. Napi 15 mg/kg adaggal a tanulás és memória vizsgálatára alkalmas vízi labirintusban nyújtott teljesítmény romlását figyelték meg. Az F1 generáció utódainál az anyaállatok vemhesség és szoptatás alatti tafamidisz-adagolása esetén az életképességre és növekedésre vonatkozó, észlelhető mellékhatást nem okozó szint napi 5 mg/kg (az azonos humán dózis napi 0,8 mg/kg) volt, ami 20 mg tafamidisz-meglumin klinikai dózisának megközelítőleg 4,6-szerese.

## 6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

### 6.1 Segédanyagok felsorolása

#### Kapszulahéj:

Zselatin (E 441)  
Glicerín (E 422)  
Sárga vas-oxid (E 172)  
Szorbitán  
Szorbit (E 420)  
Mannit (E 421)  
Titán-dioxid (E 171)  
Tisztított víz

#### Kapszulatartalom:

Makrogol 400 (E 1521)  
Szorbitán-monooleát (E 494)  
Poliszorbát 80 (E 433)

#### Jelölőfesték (Opacode purple):

Etil-alkohol  
Izopropil-alkohol  
Tisztított víz  
Makrogol 400 (E 1521)  
Polivinil-acetát-ftalát  
Propilénlikol (E 1520)  
Kárminvörös (E 120)  
Briliáns kék FCF (E 133)  
Ammónium-hidroxid (E 527) 28%

## **6.2 Inkompatibilitások**

Nem értelmezhető.

## **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

2 év

## **6.4 Különleges tárolási előírások**

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

## **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

PVC/PA/Alu/PVC-Alu perforált, egyadagos buboréksomagolásban.  
Kiszerelés: 30 × 1 darab lágy kapszulát tartalmazó csomagban és 90 darabos gyűjtőcsomagolásban (3 csomag, egyenként 30 × 1 darab lágy kapszulát tartalmaz).

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

## **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések**

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

## **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

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

## **8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

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

## **9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2011. november 16.  
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2016. július 22.

## **10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

Vyndaqel 61 mg lágy kapszula

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

61 mg mikronizált tafamidiszt tartalmaz lágy kapszulánként.

Ismert hatású segédanyag:

Legfeljebb 44 mg szorbitot (E 420) tartalmaz lágy kapszulánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Lágy kapszula.

Vörösesbarna, nem átlátszó, hosszúkás (megközelítőleg 21 mm-es) kapszula, fehér színnel nyomott „VYN 61” jelzéssel.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

A Vyndaqel a vad típusú vagy örökletes transthyretin amyloidosis kezelésére javallott cardiomyopathiában (ATTR-CM) szenvedő felnőtt betegeknél.

### 4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelést az amyloidosisban vagy cardiomyopathiában szenvedő betegek kezelésében jártas orvos felügyelete alatt kell elkezdni.

Amennyiben ennek gyanúja merül fel a meghatározott kórelőzménnyel rendelkező, vagy szívelégtelenség vagy cardiomyopathia jeleit mutató betegnél, az amyloidosis vagy a cardiomyopathia kezelésében jártas orvosnak kell felállítania az etiológiai diagnózist az ATTR-CM megerősítése és az AL amyloidosis kizárása érdekében a tafamidisz alkalmazásának megkezdése előtt, megfelelő értékelő eszközök, mint például: csontszcintigráfia és vér/vizeletvizsgálat, és/vagy biopsziás szövettani értékelés és a transthyretin (TTR) vad típusúként vagy örökletesként való genotipizálásának használatával.

### Adagolás

A készítmény ajánlott adagja egy kapszula Vyndaqel 61 mg (tafamidisz) szájon át, naponta egyszer (lásd 5.1 pont).

A Vyndaqel 61 mg (tafamidisz) 80 mg tafamidisz-megluminnak felel meg. A tafamidisz és a tafamidisz-meglumin mg alapon nem felcserélhetők (lásd 5.2 pont).

A Vyndaqel alkalmazását a betegség lehető legkorábbi szakaszában kell megkezdeni, amikor jobban észlelhető lehet a betegség progressziójára kifejtett klinikai haszon. Fordítva, előrehaladottabb – például NYHA III. osztályú – amyloiddal összefüggő szívkárosodás esetén a kezelés megkezdéséről vagy fenntartásáról az amyloidosis vagy cardiomyopáthia kezelésében jártas kezelőorvosnak kell belátása szerint döntenie (lásd 5.1 pont). Korlátozottan érhetőek el klinikai adatok a NYHA IV. osztályú betegek vonatkozásában.

Ha a bevételt követően hányás jelentkezik, és az ép Vyndaqel kapszula felismerhető, akkor lehetőség szerint egy újabb Vyndaqel dózist kell bevenni. Ha nincs felismerhető kapszula, akkor újabb adag bevétele nem szükséges, és az adagolást a következő nap a szokásos rend szerint kell folytatni.

### Különleges betegcsoportok

#### *Idősek*

Idős ( $\geq 65$  éves) betegeknél nem szükséges a dózis módosítása (lásd 5.2 pont).

#### *Máj- és vesekárosodás*

Vesekárosodásban vagy enyhe és közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél a dózis módosítása nem szükséges. Korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek (kreatinin clearance  $< 30$  ml/perc) kapcsán. A tafamidiszt súlyosan beszűkült májműködésű betegeknél nem vizsgálták, és elővigyázatosság javasolt (lásd 5.2 pont).

#### *Gyermekek és serdülők*

A tafamidisznak gyermekek esetén nincs releváns alkalmazása.

### Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra.

A lágy kapszulákat egészben kell lenyelni és nem szabad összetörni vagy szétvágni. A Vyndaqel bevehető étkezés közben vagy étkezéstől függetlenül is.

## **4.3 Ellenjavallatok**

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

## **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

A tafamidisz szedése alatt a fogamzóképes nőknek megfelelő fogamzásgátlást kell alkalmazniuk, és a megfelelő fogamzásgátlás alkalmazását legalább 1 hónapig folytatniuk kell a tafamidisz-kezelés abbahagyása után (lásd 4.6 pont).

A tafamidiszt a transthyretin amyloidosisban szenvedő betegek standard kezelése mellett kell alkalmazni. Az orvosoknak monitorozniuk kell a betegeket, és folyamatosan értékelniük kell az egyéb kezelések, köztük a standard kezelés részét képező szervtranszplantáció szükségességét is. Mivel a tafamidisz szervtranszplantáció után történő alkalmazására vonatkozóan nem állnak rendelkezésre adatok, a szervtranszplantáción áteső betegeknél a tafamidisz adását abba kell hagyni.

Emelkedett májfunkciós teszt értékek és csökkent tiroxin szint előfordulhat (lásd 4.5 és 4.8 pont).

Ez a gyógyszer legfeljebb 44 mg szorbitot tartalmaz kapszulánként, ami fruktózforrás.

Az egyidejűleg alkalmazott szorbit (vagy fruktóz) tartalmú készítmények és a szorbit (vagy fruktóz) táplálékkal történő bevitelének additív hatását figyelembe kell venni.

A szájon át alkalmazott gyógyszerek szorbittartalma befolyásolhatja az egyidejűleg alkalmazott egyéb szájon át alkalmazandó gyógyszerek biohasznosulását.

#### 4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Egy egészséges önkéntesekkel végzett klinikai vizsgálatban 20 mg tafamidisz-meglumin nem indukálta vagy gátolta a CYP3A4 citokróm P450 enzimet.

A tafamidisz napi 61 mg dózisban *in vitro* gátolja a BCRP (emlőrák rezisztencia fehérje) efflux transzportert IC<sub>50</sub>=1,16 μM értékkel, és klinikailag releváns koncentrációkban gyógyszerkölsönhatásba léphet ezen transzporter szubsztrátaival (pl. metotrexát, rozuvasztatin, imatinib). Egy egészséges résztvevőkkel végzett klinikai vizsgálatban a BCRP-szubsztrát rozuvasztatin expozíciója körülbelül kétszeresére emelkedett a napi egyszeri adagolású 61 mg tafamidisz többszöri adagját követően.

Hasonlóan, a tafamidisz gátolja az OAT1 és OAT3 uptake transzportereket (szervesanion-transzportereket) IC<sub>50</sub>=2,9 μM, illetve IC<sub>50</sub>=2,36 μM értékkel, és klinikailag releváns koncentrációkban gyógyszerkölsönhatásba léphet ezen transzporterek szubsztrátaival (pl. nem szteroid gyulladásgátlók, bumetanid, furoszemid, lamivudin, metotrexát, oszeltamivir, tenofovir, ganciklovir, adefovir, cidofovir, zidovudin, zalcitabin). *In vitro* adatok alapján az OAT1- és az OAT3-szubsztrátok AUC-jének maximális előrejelzett változásait kevesebb mint 1,25-nek határozták meg a tafamidisz 61 mg-os dózisára vonatkozóan, ezért az OAT1- vagy OAT3-transzporterek tafamidisz általi gátlása várhatólag nem eredményez klinikailag szignifikáns interakciókat.

Egyéb gyógyszerek tafamidiszre gyakorolt hatását értékelő interakciós vizsgálatokat nem végeztek.

##### Laborvizsgálati teszt eltérések

A tafamidisz csökkentheti a teljes tiroxin szérumkoncentrációját anélkül, hogy emellett megváltozna a szabad tiroxin (T4) vagy pajzsmirigyserkentő hormon (TSH) szintje. Ez a teljes tiroxinértékekre vonatkozó megfigyelés valószínűleg abból ered, hogy a tiroxin kisebb mértékben kötődik vagy leválik a TTR-ről a tafamidisz TTR tiroxin receptor iránti nagy kötő affinitása következtében. Nem észleltek olyan ennek megfelelő klinikai leleteket, amelyek a pajzsmirigy működési zavarára utalnának.

#### 4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

##### Fogamzóképes korú nők

A megnyúlt felezési idő miatt a fogamzóképes korú nőknek a tafamidisz-kezelés alatt és a kezelés abbahagyása után még egy hónapig fogamzásgátlást kell alkalmazniuk.

##### Terhesség

A tafamidisz terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ. Az állatkísérletek fejlődési toxicitást mutattak (lásd 5.3 pont). A tafamidisz alkalmazása a terhesség alatt és a fogamzásgátlást nem alkalmazó, fogamzóképes korú nőknél nem ajánlott.

##### Szoptatás

Az állatkísérletekből rendelkezésre álló adatok a tafamidisz anyatejbe történő kiválasztódását igazolták. Újszülöttekre/csecsemőkre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. A tafamidisz alkalmazása szoptatás alatt nem ajánlott.

##### Termékenység

A nem klinikai vizsgálatokban nem észlelték a fertilitás romlását (lásd 5.3 pont).

#### 4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A farmakodinámiás és farmakokinetikai profil alapján a tafamidisz nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

#### 4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

##### A biztonságossági profil összefoglalása

A biztonságossági adatok 176 ATTR-CM-es betegnek adott 80 mg (4×20 mg formájában alkalmazott) tafamidisz-meglumin naponta történő, egy 30 hónapos placebokontrollos vizsgálatban, ATTR-CM-mel diagnosztizált betegek körében végzett alkalmazására vonatkoznak (lásd 5.1 pont).

A nemkívánatos események gyakorisága a 80 mg tafamidis megluminnal kezelt betegeknél általában hasonló és összehasonlítható volt a placebóval.

A következő mellékhatásokról gyakrabban számoltak be a 80 mg-os tafamidis megluminnal kezelt betegeknél a placebohoz képest: puffadás [8 beteg (4,5%), szemben a 3 beteggel (1,7%)] és emelkedett májfunkcióteszt-értékek [6 beteg (3,4%)], szemben a 2 beteggel (1,1%]. Ok-okozati összefüggést nem állapítottak meg.

A 61 mg-os tafamidis biztonságossági adatai nem állnak rendelkezésre, mivel ezt a készítményt nem értékelték a kettős vak, placebokontrollos, randomizált III. fázisú vizsgálatban.

##### Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

#### 4.9 Túladagolás

##### Tünetek

A túladagolással kapcsolatban minimális klinikai tapasztalat áll rendelkezésre. Klinikai vizsgálatokban két, ATTR-CM-mel diagnosztizált beteg véletlenül 160 mg tafamidisz-meglumin egyszeri adagját vette be, az ezzel összefüggő nemkívánatos események kialakulása nélkül. A tafamidisz-meglumin klinikai vizsgálatban egészséges résztvevőknek adott legmagasabb dózisa 480 mg egyszeri dózis volt. Ezen adag mellett egy esetben számoltak be enyhe hordeolumról a kezeléssel összefüggő nemkívánatos eseményként.

##### Kezelés

Túladagolás esetén szükség esetén a standard szupportív kezelést kell alkalmazni.

### 5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

#### 5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Az idegrendszer egyéb gyógyszerei, ATC kód: N07XX08

##### Hatásmechanizmus

A tafamidisz egy szelektív TTR stabilizátor. A tafamidisz a tiroxin kötőhelyén kapcsolódik a TTR-hez, stabilizálja a tetramert és lelassítja a monomerekké történő disszociációt, az amyloidogén folyamat sebességmeghatározó lépését.



## Farmakodinámiás hatások

A transthyretin amyloidosis súlyos kórforma, amelyet az vált ki, hogy különböző, oldhatatlan szálak fehérjék - vagy amyloid - halmozódnak fel a szövetekben olyan mennyiségben, hogy károsítják azok normális működését. A transthyretin tetramer monomerekké történő disszociációja a transthyretin amyloidosis patogenezisének sebességmeghatározó lépése. Az összehajtogatott monomerek részleges denaturáción mennek keresztül, ennek következtében másként összehajtogatott monomer amyloidogén intermediereket alkotnak. Ezután ezek az intermedierek hibásan, oldható oligomerekké, profilamentumokká, filamentumokká és amyloid szálakká állnak össze. A tafamidisz a transthyretin natív, tetramer formáján, negatívan együttműködő módon kötődik a két thyroxin-kötő helyhez, megelőzve a monomerekké történő disszociációt. A TTR tetramer disszociációjának gátlása alapozza meg a tafamidisz alkalmazását ATTR-CM-es betegeknél.

Farmakodinámiás markerként TTR stabilizációs vizsgálatot végeztek, amelyben a TTR tetramer stabilitását értékelték.

A tafamidisz a vad típusú TTR tetramert és 14 variáns TTR tetramerjeit egyaránt stabilizálta a tafamidisz napi egyszeri adagolása utáni klinikai tesztelés során. Továbbá a tafamidisz 25 tesztelt variáns esetében *ex vivo* stabilizálta a TTR tetramert, vagyis 40 amyloidogén TTR genotípus TTR stabilizálása igazolt.

Egy multicentrikus, nemzetközi, kettős vak, placebokontrollos, randomizált vizsgálatban (lásd a Klinikai hatásosság és biztonságosság részt) a TTR stabilizációját figyelték meg 1 hónap után, és ez a 30. hónapig fennmaradt.

A szívelégtelenséggel összefüggő biomarkerek (NT-proBNP és Troponin I) a Vyndaqel esetében kedvezőbbek voltak, mint placebónál.

## Klinikai hatásosság és biztonságosság

A hatásosságot egy multicentrikus, nemzetközi, kettős vak, placebokontrollos, randomizált, 3 karú vizsgálatban igazolták 441 vad típusú vagy örökletes ATTR-CM-es beteg részvételével.

A betegek véletlen besorolás szerint 20 mg tafamidisz-meglumint (n = 88) vagy 80 mg tafamidisz-meglumint [négy, egyenként 20 mg-os kapszula formájában beadva] (n = 176) vagy azonos küllemű placebót (n = 177) kaptak naponta egyszer a standard kezelés (pl. diuretikumok) mellett 30 hónapig. A hozzárendelt kezelés variáns TTR genotípus megléte vagy hiánya, valamint a betegség kiinduláskori súlyossága (NYHA osztályozás) alapján rétegezték. Az 1. táblázat ismerteti a betegek demográfiai adatait és kiindulási jellemzőit.

### **1. táblázat: A betegek demográfiai adatai és kiindulási jellemzői**

<b>Jellemző</b>	<b>Összevont Tafamidisz N = 264</b>	<b>Placebo N = 177</b>
Életkor – év		
Átlag (szórás)	74,5 (7,2)	74,1 (6,7)
Medián (minimum, maximum)	75 (46, 88)	74 (51, 89)
Nem – szám (%)		
Férfi	241 (91,3)	157 (88,7)
Nő	23 (8,7)	20 (11,3)
TTR genotípus – szám (%)		
ATTRm	63 (23,9)	43 (24,3)
ATTRwt	201 (76,1)	134 (75,7)
NYHA osztályozás – szám (%)		
NYHA I. osztály	24 (9,1)	13 (7,3)

Jellemző	Összevont Tafamidisz N = 264	Placebo N = 177
NYHA II. osztály	162 (61,4)	101 (57,1)
NYHA III. osztály	78 (29,5)	63 (35,6)

Rövidítések: ATTRm: variáns transthyretin amyloid, ATTRwt: vad típusú transthyretin amyloid, NYHA: New York Heart Association.

Az elsődleges elemzésben hierarchikus kombinációt használtak, a Finkelstein–Schoenfeld (F-S) módszert alkalmazva a bármely okból bekövetkező mortalitáshoz és a cardiovascularis eseménnyel összefüggő hospitalizációhoz, amely alatt a vizsgálati alany cardiovascularis rendszerrel összefüggő morbiditás miatti hospitalizációinak (például kórházi felvételeinek) száma értendő. A módszer mindegyik rétegben minden beteget minden másik beteggel összehasonlított párosított, hierarchikusan haladó módon a bármely okból bekövetkezett halálozást, azt követően pedig a cardiovascularis eseménnyel összefüggő hospitalizációk gyakoriságát felhasználva, amikor a betegeket nem lehet a mortalitás alapján elkülöníteni.

Az elemzés a bármely okból bekövetkező halálozás, valamint a cardiovascularis eseménnyel összefüggő hospitalizációk szignifikáns csökkenését ( $p = 0,0006$ ) igazolta a 20 mg és 80 mg tafamidiszt kapók összevont csoportjában, a placebóval összehasonlítva (2. táblázat).

## 2. táblázat: A bármely okból bekövetkező mortalitás és a cardiovascularis eseménnyel összefüggő hospitalizáció Finkelstein–Schoenfeld (F-S) módszerrel végzett elsődleges elemzése

Elsődleges elemzés	Összevont Tafamidisz N = 264	Placebo N = 177
A 30. hónapban életben levő* vizsgálati alanyok száma (%)	186 (70,5)	101 (57,1)
Cardiovascularis esemény miatti hospitalizáció átlaga 30 hónap alatt (betegenként és évenként) azok körében, akik életben vannak a 30. hónapban†	0,297	0,455
F-S módszerrel számított p-érték	0,0006	

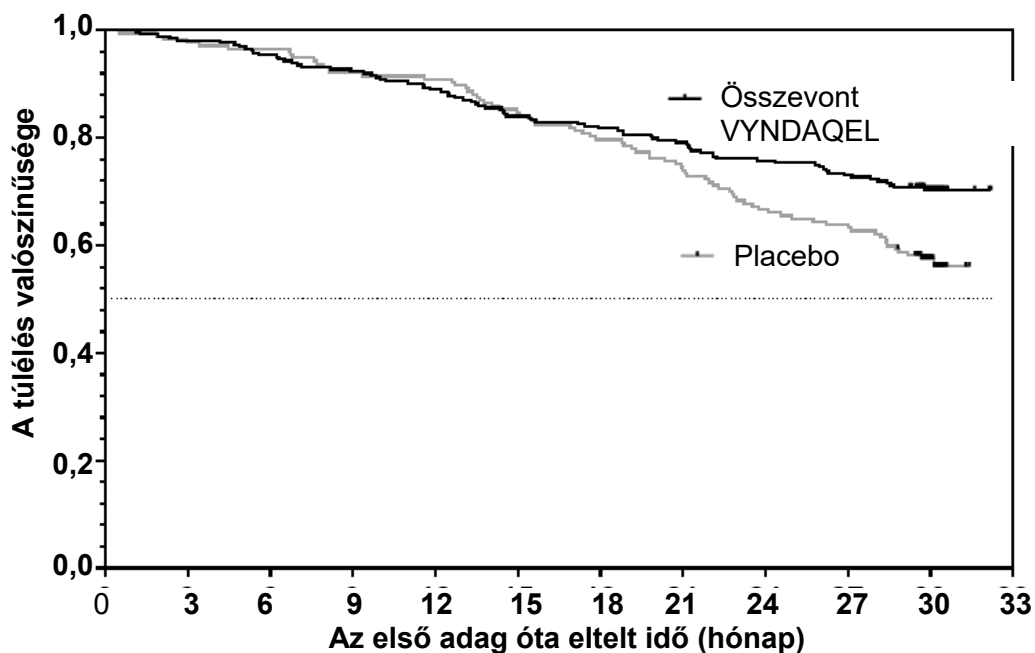
\* A szívtünetés és a szív működést támogató mechanikai eszköz beültetése a közelítő végstádium indikátorainak minősül. Ennek megfelelően ezen vizsgálati alanyokat a halálozással egyenértékűként kezelik az elemzésben. Következésképpen az ilyen vizsgálati alanyok nem tartoznak bele a „30. hónapban életben lévő vizsgálati alanyok” közé akkor sem, ha a vitális állapot 30. havi követő értékelése alapján akkor még életben vannak.

† Leíró átlag a 30 hónapot túléltek körében.

Az elsődleges elemzés egyedi összetevőinek (bármely okból bekövetkező mortalitás és cardiovascularis eseménnyel összefüggő hospitalizáció) elemzése szintén szignifikáns csökkenéseket igazolt tafamidiszre placebóval összehasonlítva.

A bármely okból bekövetkező mortalitás Cox-féle kockázatarányos modelljéből az összevont tafamidiszre számított kockázatarány 0,698 volt (95%-os CI: 0,508, 0,958), ami a halál kockázatának 30,2%-os csökkenését jelzi a placebo-csoporthoz viszonyítva ( $p = 0,0259$ ). A bármely okból bekövetkező mortalitás eseményig eltelt idő Kaplan–Meier-görbéje az 1. ábrán látható.

### 1. ábra: Bármely okból bekövetkezett mortalitás\*



Továbbra is kockázatnak kitett vizsgálati alanyok (Kumulatív események)

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

\* A szívátültetést és a szív működést támogató mechanikai eszközt halálózasként kezelték. Cox-féle kockázataránymodellből számított kockázatarány faktorokként a kezeléssel, a TTR genotípussal (variáns és vad típusú), valamint a kiindulási New York Heart Association (NYHA) osztályozással (NYHA I. és II. osztály összesítve, illetve NYHA III. osztály).

Szignifikánsan kevesebb cardiovascularis eseménnyel összefüggő hospitalizációra került sor tafamidisszel, mint placebóval, a kockázat csökkenése 32,4% volt (3. táblázat).

### 3. táblázat: Cardiovascularis eseménnyel összefüggő hospitalizáció gyakorisága

	Összevont tafamidisz N = 264	Placebo N = 177
Cardiovascularis eseménnyel összefüggően hospitalizált vizsgálati alanyok összesített száma (%)	138 (52,3)	107 (60,5)
Cardiovascularis eseménnyel összefüggő hospitalizáció évente*	0,4750	0,7025
Kezelési különbség az összevont tafamidiszt placebóval összehasonlítva (relatív kockázatarány)*	0,6761	
p-érték*	<0,0001	

Rövidítés: NYHA: New York Heart Association.

\* Ez az elemzés Poisson-féle regressziós modellen alapszik, faktorokként a kezeléssel, a TTR genotípussal (variáns és vad típusú), a kiindulási New York Heart Association (NYHA) osztályozással (NYHA I. és II. osztály összesítve, illetve NYHA III. osztály), a kezelés-TTR genotípus interakcióval, valamint a kezelés-kiindulási NYHA osztályozás interakcióval.

A tafamidisz-kezelés funkcionális kapacitásra és egészségi állapotra kifejtett hatását a 6 perces sétateszt (6MWT), illetve a Kansas City cardiomyopathia kérdőív átfogó összegzés (KCCQ-OS) pontszámmal (a teljes tünet, fizikális korlátozottság, életminőség és a szociális korlátozottság doménekből áll össze) értékelték. Először a 6. hónapban figyeltek meg szignifikáns kezelési hatást a

tafamidisz javára, amely konzisztens maradt a 30. hónapig a 6MWT távolságot és a KCCQ-OS pontszámot illetően is (4. táblázat).

#### 4. táblázat: 6MWT és KCCQ-OS, valamint az alkotó domének pontszámjai

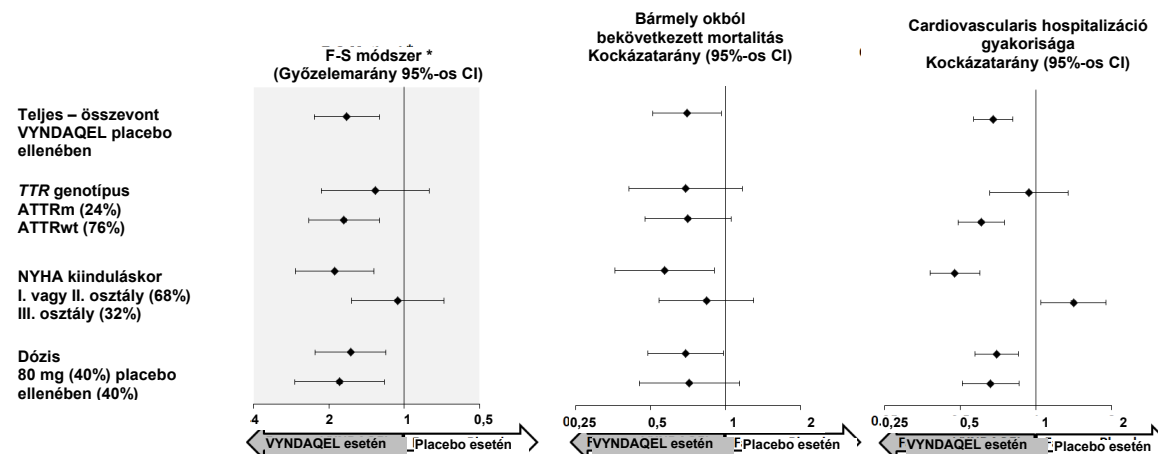
Végpontok	Kiindulási átlag (SD)		Változás a kiindulástól a 30. hónapig, LS átlag (SE)		A kezelés eltérése a placebótól LS átlag (95%-os CI)	p-érték
	Összevont tafamidisz N = 264	Placebo N = 177	Összevont tafamidisz	Placebo		
<b>6MWT* (méter)</b>	350,55 (121,30)	353,26 (125,98)	-54,87 (5,07)	-130,55 (9,80)	75,68 (57,56, 93,80)	p<0,0001
<b>KCCQ-OS*</b>	67,27 (21,36)	65,90 (21,74)	-7,16 (1,42)	-20,81 (1,97)	13,65 (9,48, 17,83)	p<0,0001

\* A magasabb érték jobb egészségi állapotot jelez.

Rövidítések: 6MWT: 6 perces sétateszt; KCCQ-OS: Kansas City cardiomyopathia kérdőív – átfogó összegzés; LS: legkisebb négyzetek; CI: konfidencia intervallum.

Az F-S módszerrel nyert, a kombinált végpontra és összetevőire (bármely okból bekövetkezett mortalitás és a cardiovascularis eseménnyel összefüggő hospitalizációk gyakorisága) vonatkozó nyereség arány által képviselt eredmények következetesen kedvezőbbek voltak a tafamidisz esetén, mint a placebo esetén dózisonként és az összes alcsoportban (vad típus, variáns és NYHA I. és II. osztály, illetve III. osztály), kivéve a cardiovascularis okkal összefüggő hospitalizáció gyakoriságát a NYHA III. osztályban (2. ábra), amely gyakoribb a tafamidisszel kezelt csoportban, mint a placebocsoportban (lásd 4.2 pont). A 6MWT és a KCCQ-OS elemzése is a tafamidiszre voltak kedvezőbbek, mint a placebo, mindegyik alcsoportban.

#### 2. ábra: F-S módszerből származó eredmények és az összetevők alcsoportonként és adagonként



Rövidítések: ATTRm: variáns transthyretin amyloid, ATTRwt: vad típusú transthyretin amyloid, F-S: Finkelstein–Schoenfeld, CI: konfidencia intervallum.

\* A nyereség arány használatával bemutatott F-S eredmények (a bármely okból bekövetkezett mortalitás és a cardiovascularis hospitalizációk gyakorisága alapján). A nyereség arány azon párok száma, amelyben a kezelt beteg „nyer” elosztva azon párok számával, amelyekben a placebót kapó beteg „nyer”.

A szívátültetést és a szív működését támogató mechanikai eszközt halálzásként kezelték.

Az F-S módszert az egyes dóziscsoportokra külön-külön alkalmazva a tafamidisz egyaránt csökkentette az összmortalitást, valamint a cardiovascularis esemény miatti hospitalizáció gyakoriságát mind a 80 mg, mind a 20 mg dózisban a placebohoz képest (sorrendben p = 0,0030, p = 0,0048). Az elsődleges elemzés eredményei a 6MWT-re és a KCCQ OS-re vonatkoztatva a 30. hónapban statisztikailag szignifikánsak voltak mind a 80 mg, mind a 20 mg dózisú tafamidisz-megluminra a placeboval szemben, mindkét dózis esetén hasonló eredményekkel.

A 61 mg tafamidisz hatásossági adatai nem állnak rendelkezésre, mivel ezt a formulát nem értékelték a kettős vak, placebokontrollos, randomizált, III. fázisú vizsgálatban. A 61 mg tafamidisz relatív biohasznosulása hasonló a 80 mg tafamidisz-megluminhoz dinamikus egyensúlyi állapotban (lásd 5.2 pont).

A terápiás dózist meghaladó, egyszeri 400 mg tafamidisz-meglumin oldat *per os* alkalmazása egészséges önkénteseknél nem mutatott a QTc-intervallum megnyúlást.

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint a tafamidisz vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől transthyretin amyloidosisban (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

## 5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

### Felszívódás

A lágy kapszula éhomra történő, napi egyszeri *per os* alkalmazása után a maximális csúcskoncentráció ( $C_{max}$ ) 4 óra medián időtartam ( $t_{max}$ ) belül alakul ki 61 mg tafamidisz, és 2 óra medián időtartamon belül 80 mg tafamidisz-meglumin (4 x 20 mg) esetén. Magas zsír- és kalóriatartalmú étel egyidejű fogyasztása megváltoztatta a felszívódás sebességét, a mértékét azonban nem. Ezek az eredmények alátámasztják a tafamidisz étkezés közben vagy étkezéstől függetlenül történő alkalmazását.

### Eloszlás

A tafamidisz fehérjekötődése a plazmában magas (> 99%). A dinamikus egyensúlyi állapotú látszólagos megoszlási térfogat 18,5 liter.

A tafamidisz plazmafehérjékhez való kötődésének mértékét állati és emberi plazmával vizsgálták. A tafamidisz TTR iránti affinitása nagyobb, mint az albumin iránti affinitása. Ezért a plazmában a tafamidisz nagyobb valószínűséggel inkább a TTR-hez kapcsolódik, annak ellenére, hogy az albumin TTR-hez viszonyított koncentrációja szignifikánsan magasabb (600  $\mu$ M illetve 3,6  $\mu$ M).

### Biotranszformáció és elimináció

Humán vonatkozásban nincs egyértelmű bizonyíték a tafamidisz biliáris excretiójára. A preklinikai adatok alapján az sejthető, hogy a tafamidisz glükuronidációval metabolizálódik, és az epén keresztül választódik ki. A biotranszformációnak ez a módja embereknél valószínűsíthető, mert a teljes beadott dózis megközelítőleg 59%-a nyerhető vissza a székletből, és kb. 22%-a a vizeletből. Populációs farmakokinetikai eredmények alapján a tafamidisz látszólagos *per os* clearance-e 0,263 l/óra, a felezési idő átlaga a populációban körülbelül 49 óra.

### Dózis és idő linearitás

A tafamidisz-meglumin napi egyszeri adagolásából származó expozíció a dózis egyszeri 480 mg-ig történő emelésével, valamint napi 80 mg-ig terjedő többszöri adagolással nőtt. Általánosságban a növekedés arányos vagy közel arányos volt a dózissal, és a tafamidisz clearance-e idővel állandó volt.

A 61 mg tafamidisz relatív biohasznosulása hasonló 80 mg tafamidisz-megluminéhoz dinamikus egyensúlyi állapotban. A tafamidisz és a tafamidisz-meglumin nem helyettesíthető egymással mg-ok átszámítása alapján.

A farmakokinetikai paraméterek 20 mg tafamidisz-meglumin egyszeri és ismételt alkalmazása után is hasonlóak voltak, ami a tafamidisz-metabolizmus indukciójának vagy gátlásának hiányát mutatja.

A tafamidisz-meglumin 15–60 mg-os belsőleges oldat formájában történő, 14 napon át végzett, naponta egyszeri adagolással nyert eredmények azt igazolták, hogy a dinamikus egyensúlyi állapot a 14. npra kialakult.

## Különleges betegcsoportok

### *Májkárosodás*

A farmakokinetikai adatok a közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél (Child-Pugh pontszám 7-9) az egészséges alanyokhoz képest a tafamidisz szisztémás expozíciójának (megközelítőleg 40%-os) csökkenésére és teljes clearance-ének emelkedésére (0,52 l/óra, illetve 0,31 l/óra) utalnak, ami a tafamidisz-meglumin nagyobb arányú, nem kötött frakciójának a következménye. Mivel a közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél alacsonyabb a TTR-szint, mint az egészséges alanyoknál, ezért a dózis módosítása nem szükséges, mivel a tafamidisz és a célpontjaként szereplő TTR fehérje sztöchiometriája elegendő a TTR tetramer stabilizálásához. A tafamidisz-expozíció nem ismert súlyos májkárosodásban szenvedő betegek esetében.

### *Vesekárosodás*

A tafamidiszt nem értékelték kifejezetten vesekárosodásban szenvedő betegekre irányuló vizsgálatban. A kreatinin clearance-nek a tafamidisz farmakokinetikájára kifejtett hatását egy populációs farmakokinetikai elemzésben értékelték olyan betegeknél, akiknek a kreatinin clearance-e több mint 18 ml/perc volt. Farmakokinetikai becslések nem jeleztek különbséget a tafamidisz látszólagos *per os* clearance-ében olyan betegeknél, akiknek a kreatinin clearance-e kisebb, mint 80 ml/perc, és azoknál, akiknek a kreatinin clearance-e 80 ml/perc vagy annál nagyobb. Vesekárosodásban szenvedő betegek esetében nem tekintik szükségesnek a dózis módosítását.

### *Idősek*

A populációs farmakokinetikai eredmények alapján a  $\geq 65$  éves betegeknél átlagosan 15%-kal alacsonyabb a dinamikus egyensúlyi állapotú, látszólagos *per os* becsült clearance, mint a 65 évnél fiatalabb betegeknél. Ugyanakkor a clearance-ben mutatkozó különbség az átlag  $C_{max}$  és AUC < 20%-os emelkedését eredményezi a fiatalabb vizsgálati alanyokkal összehasonlítva, és klinikailag nem szignifikáns.

## Farmakokinetikai/farmakodinámiás összefüggések

*In vitro* adatok arra utalnak, hogy a tafamidisz nem gátolja jelentősen a CYP1A2, CYP3A4, CYP3A5, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, valamint a CYP2D6 citokróm P450 enzimeket. Nem várható, hogy a tafamidisz klinikailag releváns gyógyszerkölsönhatást okozna a CYP1A2, a CYP2B6 vagy a CYP3A4 indukciója által.

*In vitro* vizsgálatok alapján nem valószínű, hogy a tafamidisz klinikailag releváns koncentrációkban gyógyszerkölsönhatásokba léphet az UDP-glükuronil-transzferáz (UGT) szubsztrátjaival szisztémásan. A tafamidisz gátolhatja az UGT1A1 intestinalis hatásait.

A tafamidisz csekély potenciállal gátolta a multidrog rezisztencia proteint (MDR1) (más néven P-glikoprotein, P-gp) szisztémásan és a gastrointestinalis (GI) traktusban, a szerveskation-transzporter-2-t (OCT2), a multidrug és toxin extrúziós transzporter-1-et (MATE1) és a MATE2K-t, a szervesanion-transzporter polipeptid 1B1-et (OATP1B1) és az OATP1B3-at klinikailag releváns koncentrációkban.

### **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, termékenység, korai embrionális fejlődési, genotoxicitási, karcinogenitási vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható. Ismételt dózistoxicitási és karcinogenitási vizsgálatokban különböző állatfajoknál a máj tűnt a toxikus hatás célszervének. A májra gyakorolt hatásokat észlelték olyan expozíciók mellett, amelyek megközelítőleg

egyenlőek a dinamikus egyensúlyi állapot mellett embereknél kialakuló AUC-értékekkel 61 mg tafamidisz klinikai dózisa után.

Egy nyulakon végzett fejlődés toxicitási vizsgálatban a csontváz fejlődési rendellenességek és variációk enyhe emelkedését, néhány nőténynél abortuszt, és a magzati testtömeg csökkenését észlelték olyan expozíciók mellett, amelyek megközelítőleg  $\geq 2,1$ -szeresen meghaladják a humán dinamikus egyensúlyi AUC-értéket 61 mg tafamidisz klinikai dózisa után.

A patkányokkal végzett pre- és postnatális fejlődési vizsgálatban az anyaállatok vemhesség és szoptatás alatti, naponta 15 és 30 mg/kg-os tafamidisz dózis alkalmazása mellett a kölykök csökkent túlélését és a kölykök csökkent testtömegét észlelték. A hímeknél a kölykök csökkent testtömege a nemi érés késésével (a fityma felválása) társult napi 15 mg/kg adag mellett. Napi 15 mg/kg adaggal a tanulás és memória vizsgálatára alkalmas vízi labirintusban nyújtott teljesítmény romlását figyelték meg. Az F1 generáció utódainál az anyaállatok vemhesség és szoptatás alatti tafamidisz-adagolása esetén az életképességre és a növekedésre vonatkozó, észlelhető mellékhatást nem okozó szint naponta 5 mg/kg (a tafamidisz azonos humán dózisa naponta 0,8 mg/kg) volt, ami hozzávetőlegesen megegyezik 61 mg tafamidisz klinikai dóziséval.

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

#### Kapszulahéj

Zselatin (E 441)  
Glicerín (E 422)  
Vörös vas-oxid (E 172)  
Szorbitán  
Szorbit (E 420)  
Mannit (E 421)  
Tisztított víz

#### Kapszulatartalom

Makrogol 400 (E 1521)  
Poliszorbát 20 (E 432)  
Povidon (90-es K-érték)  
Butilezett hidrox-toluol (E 321)

#### Jelölőfesték (Opacode fehér)

Etil-alkohol  
Izopropil-alkohol  
Tisztított víz  
Makrogol 400 (E 1521)  
Polivinil-acetát-ftalát  
Propilén-glikol (E 1520)  
Titán-dioxid (E 171)  
Ammónium-hidroxid (E 527) 28%

### **6.2 Inkompatibilitások**

Nem értelmezhető.

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

2 év

### **6.4 Különleges tárolási előírások**

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

### **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

PVC/PA/Alu/PVC-Alu perforált, egyadagos buborékcsomagolásban.

30 × 1 darab lágy kapszulát tartalmazó csomagban és 90 darabos gyűjtőcsomagolásban (3 csomag, egyenként 30 × 1 darab lágy kapszulát tartalmaz).

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

### **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések**

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

## **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

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

## **8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

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

## **9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2011. november 16.  
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2016. július 22.

## **10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.



## **II. MELLÉKLET**

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**
- E. FORGALOMBA HOZATALT KÖVETŐ INTÉZKEDÉSEK TELJESÍTÉSÉRE VONATKOZÓ SPECIÁLIS KÖTELEZETTSÉG A KIVÉTELES KÖRÜLMÉNYEK KÖZÖTT MEGADOTT FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ESETÉBEN**

## **A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

Pfizer Service Company BV  
Hoge Wei 10  
1930 Zaventem  
Belgium

Vagy

Millmount Healthcare Limited  
Block 7, City North Business Campus  
Stamullen  
K32 YD60  
Írország

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

## **B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

## **C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

## **D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

- **Kockázat-minimalizálásra irányuló további intézkedések**

Az egyes tagállamokban a Vyndaqel (tafamidisz) bevezetése előtt a forgalomba hozatali engedély jogosultjának meg kell állapodnia az illetékes nemzeti hatósággal az egészségügyi szakembereknek szóló útmutató tartalmáról és formátumáról, beleértve a kommunikációs médiát, a terjesztési módokat és a program minden egyéb aspektusát.

Az egészségügyi szakembereknek szóló útmutatónak az alábbi fontos üzeneteket kell hordoznia:

- A betegekkel történő konzultáció szükségessége a gyógyszer alkalmazása alatti megfelelő óvatosságról, különösen a terhesség elkerüléséről és a megfelelő fogamzásgátlás szükségességéről.
- A női betegeket tájékoztatni kell arról, hogy haladéktalanul tájékoztassák orvosukat, ha a terhesség alatt (vagy azt megelőzően egy hónapon belül) tafamidiszt szedtek, az orvos jelentése és értékelése céljából.
- Amennyiben a tafamidisz terhesség alatt alkalmazásra került, a Tafamidis Enhanced Surveillance for Pregnancy Outcomes (TESPO) elnevezésű programhoz csatlakozás a további adatok gyűjtése érdekében a terhesség kimeneteléről, a születésről, az újszülött/csecsemő egészségéről és 12 hónapos, elért mérföldkövekkel való nyomon követésről; a Vyndaqel-lel (tafamidisz) kezelt nőket érintő, a terhességről szóló bejelentés részletei rendelkezésre lesznek bocsájtva.
- A betegeket tájékoztatni kell arról, hogy keressék meg orvosukat a nemkívánatos hatásokkal kapcsolatban, és az orvosoknak/gyógyszerészeknek jelenteniük kell a Vyndaqel-lel (tafamidisz) összefüggő feltételezett mellékhatásokat.
- Az ATTR-CM diagnosztizálásának klinikai kritériumai a tafamidis felírása előtt, hogy elkerüljék az alkalmazását azon betegeknél akiknél a betegség nem áll fenn.
- Az orvosok számára javasolt, hogy betegeik csatlakozzanak a Transthyretin-Associated Amyloidosis Outcome Survey (THAOS) elnevezésű programhoz, és az orvosoknak részletezni kell, hogyan tudják bevonni betegeiket ebbe a nemzetközi betegség regiszterbe a részt vevő helyszínek által (megadjuk az EU-ban résztvevő helyszínek listáját).

A forgalomba hozatali engedély jogosultja biztosítja, hogy minden olyan tagállamban, ahol a tafamidis forgalomba hozzák, minden olyan egészségügyi szakember számára, aki várhatóan felírja a tafamidiszt, a következő oktatási anyagok állnak a rendelkezésükre:

Az egészségügyi szakember útmutatója a Transthyretin Associated Amyloidosis Outcome Survey (THAOS) tanulmányban részt vevő uniós helyszínek listájával.

**E. FORGALOMBA HOZATALT KÖVETŐ INTÉZKEDÉSEK TELJESÍTÉSÉRE VONATKOZÓ SPECIÁLIS KÖTELEZETTSÉG A KIVÉTELES KÖRÜLMÉNYEK KÖZÖTT MEGADOTT FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ESETÉBEN**

Miután ezt a gyógyszert a kivételes körülmények fennállása miatt hagyták jóvá a 726/2004/EK rendelet 14. cikkének (8) bekezdése szerint a forgalomba hozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül meg kell tennie az alábbi intézkedéseket:

<b>Leírás</b>	<b>Lejárat napja</b>
A forgalomba hozatali engedély jogosultjának évente jelentenie kell bármilyen új információt a Vyndaqel-nek a betegség progressziójára kifejtett hatására és hosszú távú biztonságosságára vonatkozóan a nem Val30Met mutációval rendelkező betegeknél.	Évente, az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések beadásával egyidejűleg (ha alkalmazható)

**III. MELLÉKLET**  
**CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## **A. CÍMKESZÖVEG**

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### DOBOZ

**BLUE BOX-szal – 30 × 1 darab lágy kapszulát tartalmazó csomag**

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Vyndaqel 20 mg lágy kapszula

tafamidisz-meglumin

#### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

20 mg mikronizált tafamidisz-meglumin lágy kapszulánként, ami 12,2 mg tafamidisznek felel meg.

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

A kapszula szorbitot (E 420) tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

30 × 1 lágy kapszula

#### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

A kapszula eltávolításához tépjen le egy buborékcsomagolást, és nyomja át a kapszulát az alumíniumfólián.

#### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

#### 8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN****11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/11/717/001

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot:

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE****15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Vyndaqel 20 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC {szám}  
SN {szám}  
NN {szám}

## **A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

### **KÜLSŐ DOBOZ**

**BLUE BOX-szal – 90 darabos gyűjtőcsomagolásban (3 csomag, egyenként 30 × 1 darab lágy kapszulát tartalmaz)**

#### **1. A GYÓGYSZER NEVE**

Vyndaqel 20 mg lágy kapszula

tafamidisz-meglumin

#### **2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

20 mg mikronizált tafamidisz-meglumin lágy kapszulánként, ami 12,2 mg tafamidisznak felel meg.

#### **3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

A kapszula szorbitot (E 420) tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

#### **4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Gyűjtőcsomagolás: 90 darab (3 csomagban 30 × 1) lágy kapszula

#### **5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

A kapszula eltávolításához tépjen le egy buborékcsomagolást, és nyomja át a kapszulát az alumíniumfólián.

#### **6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### **7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

#### **8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP:



**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/11/717/002

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot:

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Vyndaqel 20 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC: {szám}  
SN: {szám}  
NN: {szám}

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### BELSŐ DOBOZ

**BLUE BOX NÉLKÜL – 30 darab lágy kapszulát tartalmazó csomag – 90 darabos gyűjtőcsomagolás (3 csomagban 30 × 1) része**

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Vyndaqel 20 mg lágy kapszula

tafamidisz-meglumin

#### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

20 mg mikronizált tafamidisz-meglumin lágy kapszulánként, ami 12,2 mg tafamidisznek felel meg.

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

A kapszula szorbitot (E 420) tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

30 × 1 lágy kapszula.

A gyűjtőcsomag elemei nem áruhatók külön-külön.

#### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

A kapszula eltávolításához tépjen le egy buborékcsomagolást, és nyomja át a kapszulát az alumíniumfólián.

#### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

#### 8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/11/717/002

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot:

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Vyndaqel 20 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Nem alkalmazható.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

Nem alkalmazható.

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN  
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**BUBORÉKCSOMAGOLÁS**

**Perforált, egyadagos buborékcsoomagolás, ami 10 × 20 mg Vyndaqel lágy kapszulát tartalmaz**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Vyndaqel 20 mg lágy kapszula

tafamidisz-meglumin

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

Pfizer Europe MA EEIG (a forgalomba hozatali engedély jogosultjának logója)

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP:

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot:

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### DOBOZ

BLUE BOX-szal – 30 × 1 darab lágy kapszulát tartalmazó csomag

### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Vyndaqel 61 mg lágy kapszula  
tafamidisz

### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

61 mg mikronizált tafamidisz lágy kapszulánként.

### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

A kapszula szorbitot (E 420) tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

30 × 1 lágy kapszula

### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

A kapszula eltávolításához tépjen le egy buborékcsomagolást, és nyomja át a kapszulát az alumíniumfólián.

### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

### 8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

### 9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/11/717/003

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Vyndaqel 61 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC {szám}  
SN {szám}  
NN {szám}

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### KÜLSŐ DOBOZ

**BLUE BOX-szal – 90 darabos gyűjtőcsomagolásban (3 csomag, egyenként 30 × 1 darab lágy kapszulát tartalmaz)**

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Vyndaqel 61 mg lágy kapszula  
tafamidisz

#### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

61 mg mikronizált tafamidisz lágy kapszulánként.

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

A kapszula szorbitot (E 420) tartalmaz. **További információkért lásd a betegtájékoztatót.**

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Többszörös kiszerelés: 90 darab (3 csomagban 30 × 1) lágy kapszula.

#### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

A kapszula eltávolításához tépjen le egy buborékcsomagolást, és nyomja át a kapszulát az alumíniumfólián.

#### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

#### 8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

#### 9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/11/717/004

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Vyndaqel 61 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**5. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC {szám}  
SN {szám}  
NN {szám}



## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### BELSŐ DOBOZ

**BLUE BOX NÉLKÜL – 30 darab lágy kapszulát tartalmazó csomag – 90 darabos gyűjtőcsomagolás (3 csomagban 30 × 1) része**

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Vyndaqel 61 mg lágy kapszula  
tafamidisz

#### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

61 mg mikronizált tafamidisz lágy kapszulánként.

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

A kapszula szorbitot (E 420) tartalmaz. **További információkért lásd a betegtájékoztatót.**

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

30 × 1 lágy kapszula. Többszörös kiszerelés része, egyedileg nem értékesíthető!

#### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

A kapszula eltávolításához tépje le egy buborékcsomagolást, és nyomja át a kapszulát az alumíniumfólián.

#### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

#### 8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

#### 9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/11/717/004

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Vyndaqel 61 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Nem értelmezhető.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

Nem értelmezhető.

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**BUBORÉKCSOMAGOLÁS**

**Perforált, egyadagos buboréksomagolás, ami 10 × 61 mg Vyndaqel lágy kapszulát tartalmaz**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Vyndaqel 61 mg lágy kapszula  
tafamidisz

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

Pfizer Europe MA EEIG (a forgalomba hozatali engedély jogosultjának logója)

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

## **B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

### Vyndaqel 20 mg lágy kapszula tafamidisz-meglumin

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével.

A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

**Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

#### A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Vyndaqel és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Vyndaqel szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Vyndaqel-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Vyndaqel-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

#### 1. Milyen típusú gyógyszer a Vyndaqel és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Vyndaqel tafamidisz nevű hatóanyagot tartalmaz.

A Vyndaqel egy olyan gyógyszer, ami a transztiretin amiloidózis elnevezésű betegség kezelésére való. A transztiretin amiloidózist egy transztiretinnek (TTR) nevezett fehérje okozza, ami nem működik megfelelően. A TTR egy olyan fehérje, ami más vegyületeket, például hormonokat szállít a szervezetben.

Az ilyen betegségben szenvedő betegeknél a TTR szétesik, és amiloidnak nevezett szálakat alkot. Az amiloid felhalmozódhat az idegrostok körül (ez az úgynevezett transztiretin amiloid polineuropátia, vagy ATTR-PN) és más helyeken a szervezetében. Az amiloid okozza a betegség tüneteit. Amikor ez bekövetkezik, megakadályozza azok normális működését.

A Vyndaqel képes megakadályozni a TTR szétesését és az amiloid kialakulását. Ezt a gyógyszert a betegségben szenvedő olyan felnőtt betegek kezelésére alkalmazható, akiknek az idegrostjait érinti a betegség (ezeknek az embereknek tünetekkel járó polineuropátiájuk van), hogy késleltessék a betegség további súlyosbodását.

## **2. Tudnivalók a Vyndaqel szedése előtt**

### **Ne szedje a Vyndaqel-t:**

ha allergiás a tafamidisz-megluminra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

### **Figyelmeztetések és óvintézkedések**

A Vyndaqel szedése előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

- Azoknak a nőknek, akik teherbe eshetnek, a Vyndaqel szedése alatt fogamzásgátlást kell alkalmazniuk, és a Vyndaqel-kezelés befejezése után még 1 hónapig folytatniuk kell a fogamzásgátlást. A Vyndaqel terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ.

### **Gyermekek és serdülők**

Gyermekeknél és serdülőknél nem jelentkeznek a transztiretin amiloidózis tünetei. A Vyndaqel ezért gyermekeknél és serdülőknél nem alkalmazható.

### **Egyéb gyógyszerek és a Vyndaqel**

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, ha az alábbiak bármelyikét szedi:

- nemszteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerek,
- vizelethajtók (pl. furoszemid, bumetanid),
- rákellenes készítmények (pl. metotrexát, imatinib),
- sztatínok (pl. rozuvasztatin),
- vírusellenes gyógyszerek (pl. oszeltamivir, tenofovir, ganciklovir, adefovir, cidofovir, lamivudin, zidovudin, zalcitabin).

### **Terhesség, szoptatás és termékenység**

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve, ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

- Nem szedhet Vyndaqel-t, ha terhes vagy szoptat.
- Ha teherbe eshet, akkor a kezelés alatt és annak befejezése után még egy hónapig fogamzásgátlást kell alkalmaznia.

### **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A Vyndaqel vélhetően nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

### **A Vyndaqel szorbitot tartalmaz**

Ez a gyógyszer legfeljebb 44 mg szorbitot tartalmaz kapszulánként. A szorbit fruktózforrás.

## **3. Hogyan kell szedni a Vyndaqel-t?**

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A készítmény ajánlott adagja naponta egyszer egy 20 mg-os Vyndaqel (tafamidisz-meglumin) kapszula.

Ha a gyógyszer bevétele után hányna, és az ép Vyndaqel kapszula felismerhető, akkor még aznap egy újabb adag Vyndaqel-t kell bevennie. Ha nem ismeri fel a Vyndaqel kapszulát, akkor nem szükséges még egy adag Vyndaqel dózist bevenni, és másnap a szokásos módon folytathatja a gyógyszer szedését.

#### Az alkalmazás módja

A Vyndaqel-t szájon át kell bevenni.

A lágy kapszulákat egészben kell lenyelni, nem szabad összetörni vagy szétvágni.

A kapszula étkezés közben vagy étkezéstől függetlenül is bevehető.

#### **Útmutató a buborécsomagolás kinyitásához:**

- Tépjen le egy buborécsomagolást a perforált vonal mentén.
- Nyomja át a kapszulát az alumíniumfólián.

#### **Ha az előírtnál több Vyndaqel-t vett be**

Nem szabad több kapszulát bevennie, mint amit a kezelőorvosa mond Önnek. Ha több kapszulát vett be, mint amit mondtak Önnek, forduljon a kezelőorvosához.

#### **Ha elfelejtette bevenni a Vyndaqel-t**

Ha elfelejtett bevenni egy adagot, vegye be a kapszulát, amint eszébe jut. Ha legfeljebb 6 óra van hátra a következő adagig, hagyja ki az elfelejtett adagot, és a szokott időben vegye be a következő adagot. Ne alkalmazzon kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

#### **Ha idő előtt abbahagyja a Vyndaqel szedését**

Ne hagyja abba úgy a Vyndaqel alkalmazását, hogy előtte nem beszélt a kezelőorvosával. A Vyndaqel úgy hat, hogy stabilizálja a TTR fehérjét, ezért, ha abbahagyja a Vyndaqel szedését, a fehérje nem lesz többé stabil, és a betegsége súlyosbodhat.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg a kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

#### **4. Lehetséges mellékhatások**

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A nagyon gyakori mellékhatások, amelyek 10 beteg közül több mint 1-et érinthetnek, az alábbiakban vannak felsorolva:

- hasmenés,
- húgyúti fertőzés (a tünetek közé tartozhat: vizeléskor jelentkező fájdalom vagy égő érzés, vagy gyakori vizelési inger),
- nőknél hüvelyi fertőzés,
- gyomorfájás vagy hasi fájdalom.

## Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

## 5. Hogyan kell a Vyndaqel-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A buborékcsomagoláson és a dobozon feltüntetett lejárati idő után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszerével. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

## 6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

### Mit tartalmaz a Vyndaqel?

- A készítmény hatóanyaga a tafamidisz. 20 mg mikronizált tafamidisz-meglumin lágy kapszulánként, ami 12,2 mg tafamidisznek felel meg.

Egyéb összetevők: zselatin (E 441), glicerin (E 422), szorbit (E 420) [lásd 2. pont „a Vyndaqel szorbitot tartalmaz”], mannit (E 421), szorbitán, sárga vas-oxid (E 172), titán-dioxid (E 171), tisztított víz, makrogol 400 (E 1521), szorbitán-monooleát (E 494), poliszorbát 80 (E 433), etil-alkohol, izopropil-alkohol, polivinil-acetát-ftalát, propilén-glikol (E 1520), kárminvörös (E 120), briliáns kék FCF (E 133) és ammónium-hidroxid (E 527).

### Milyen a Vyndaqel külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Vyndaqel lágy kapszula sárga, nem átlátszó, hosszúkás (megközelítőleg 21 mm-es), piros színnel nyomtatott „VYN 20” jelzéssel. A Vyndaqel PVC/PA/Alu/PVC-Alu perforált, egyadagos buborékcsomagolásban, két kiszerelésben kapható: 30 × 1 darab lágy kapszulát tartalmazó csomagban, és 90 darabos gyűjtőcsomagolásban, amely 3 csomagban, csomagonként 30 × 1 darab lágy kapszulát tartalmaz. Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.



**A forgalomba hozatali engedély jogosultja**

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

**Gyártó**

Pfizer Service Company BV  
Hoge Wei 10  
1930 Zaventem  
Belgium

Vagy

Millmount Healthcare Limited  
Block 7, City North Business Campus  
Stamullen  
K32 YD60  
Írország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

**België/Belgique/Belgien****Luxembourg/Luxemburg**

Pfizer NV/SA  
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

**Lietuva**

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  
Tel: + 370 5 251 4000

**България**

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

**Magyarország**

Pfizer Kft.  
Tel.: +36 1 488 37 00

**Česká republika**

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

**Malta**

Vivian Corporation Ltd.  
Tel: +356 21344610

**Danmark**

Pfizer ApS  
Tlf: +45 44 20 11 00

**Nederland**

Pfizer bv  
Tel: +31 (0)800 63 34 636

**Deutschland**

PFIZER PHARMA GmbH  
Tel: +49 (0)30 550055-51000

**Norge**

Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**Eesti**

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

**Österreich**

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

**Ελλάδα**

Pfizer Ελλάς Α.Ε.  
Τηλ: +30 210 6785800

**Polska**

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

**España**

Pfizer, S.L.  
Tel: +34 91 490 99 00

**Portugal**

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

**France**

Pfizer  
Tél +33 (0)1 58 07 34 40

**România**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

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

**Κύπρος**

Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)  
Τηλ: +357 22817690

**Latvija**

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

**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 (Northern Ireland)**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0)1304 616161

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:** {ÉÉÉÉ. hónap}.

Ezt a gyógyszert „kivételes körülmények” között engedélyezték, ami azt jelenti, hogy a gyógyszer alkalmazására vonatkozóan – a betegség ritka előfordulása miatt – nem lehetett teljes körű információt gyűjteni.

Az Európai Gyógyszerügynökség évente felülvizsgál minden, erre a gyógyszerre vonatkozó új információt, és szükség esetén ezt a betegtájékoztatót is módosítja.

**Egyéb információforrások**

A gyógyszerrel részletes információ, illetve ritka betegségekről és azok kezeléséről szóló honlapok címei az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

Ha ez a betegtájékoztató rosszul látható vagy nehezen olvasható, vagy más formában szeretné megkapni, kérjük, a betegtájékoztatóban található telefonszámon forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez.

## Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

### Vyndaqel 61 mg lágy kapszula tafamidisz

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

**Mielőtt elkezdni szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

#### A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Vyndaqel és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Vyndaqel szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Vyndaqel-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Vyndaqel-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

#### 1. Milyen típusú gyógyszer a Vyndaqel és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Vyndaqel tafamidisz nevű hatóanyagot tartalmaz.

A Vyndaqel egy olyan gyógyszer, amely a transztiretin amiloidózis elnevezésű betegség kezelésére való. A transztiretin amiloidózist a transztiretinnek (TTR) nevezett fehérje okozza, amely nem működik megfelelően. A TTR egy olyan fehérje, ami más vegyületeket, például hormonokat szállít a szervezetben.

Az ilyen betegségben szenvedő betegeknél a TTR szétesik, és amiloidnak nevezett szálakat alkot. Az amiloid felhalmozódik a szív sejtjei között (ez a transztiretin amiloid kardiomiopátia vagy ATTR-CM) és más helyeken a szervezetében. Az amiloid okozza a betegség tüneteit. Ha ez bekövetkezik a szívében, a szíve nem tud megfelelően működni.

A Vyndaqel képes megakadályozni a TTR szétesését és az amiloid kialakulását. Ez a gyógyszert olyan felnőtt betegek kezelésére alkalmazható, akiknek a szívét érinti a betegség (ezeknek az embereknek tünetekkel járó kardiomiopátiájuk van).

#### 2. Tudnivalók a Vyndaqel szedése előtt

##### Ne szedje a Vyndaqel-t:

ha allergiás a tafamidiszre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

## **Figyelmeztetések és óvintézkedések**

A Vyndaqel alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

- Azoknak a nőknek, akik teherbe eshetnek, a Vyndaqel szedése alatt fogamzásgátlást kell alkalmazniuk, és a Vyndaqel-kezelés befejezése után még egy hónapig folytatniuk kell a fogamzásgátlást. A Vyndaqel terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ.

## **Gyermekek és serdülők**

Gyermekeknél és serdülőknél nem jelentkeznek a transztiretin amiloidózis tünetei. A Vyndaqel ezért gyermekeknél és serdülőknél nem alkalmazható.

## **Egyéb gyógyszerek és az Vyndaqel**

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, ha az alábbiak bármelyikét szedi:

- nemszteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerek
- vizelethajtók (pl. furoszemid, bumetanid)
- rákellenes készítmények (pl. metotrexát, imatinib)
- sztatinok (pl. rozuvasztatin)
- vírusellenes gyógyszerek (pl. oszeltamivir, tenofovir, ganciklovir, adefovir, cidofovir, lamivudin, zidovudin, zalcitabin)

## **Terhesség, szoptatás és termékenység**

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve, ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

- Nem szedhet Vyndaqel-t, ha terhes vagy szoptat.
- Ha teherbe eshet, akkor a kezelés alatt és annak befejezése után még 1 hónapig fogamzásgátlást kell alkalmaznia.

## **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A Vyndaqel vélhetően nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

## **A Vyndaqel szorbitot tartalmaz**

Ez a gyógyszer legfeljebb 44 mg szorbitot tartalmaz kapszulánként. A szorbit fruktózforrás.

## **3. Hogyan kell szedni a Vyndaqel-t?**

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A készítmény ajánlott adagja naponta egyszer egy 61 mg-os Vyndaqel (tafamidisz) kapszula.

Ha a gyógyszer bevétele után hányna, és az ép Vyndaqel kapszula felismerhető, akkor még aznap egy újabb adag Vyndaqel-t kell bevennie. Ha nem ismeri fel a Vyndaqel kapszulát, akkor nem szükséges

még egy adag Vyndaqel dózist bevenni, és másnap a szokásos módon folytathatja a gyógyszer szedését.

#### Az alkalmazás módja

A Vyndaqel-t szájon át kell bevenni.

A lágy kapszulákat egészben kell lenyelni, nem szabad összetörni vagy szétvágni.

A kapszula étkezés közben vagy étkezéstől függetlenül is bevehető.

#### **Útmutató a buboréksomagolás kinyitásához**

- Tépjen le egy buboréksomagolást a perforált vonal mentén.
- Nyomja át a kapszulát az alumíniumfólián.

#### **Ha az előírtnál több Vyndaqel-t vett be**

Nem szabad több kapszulát bevennie, mint amit kezelőorvosa mond Önnek. Ha több kapszulát vett be, mint amit mondtak Önnek, forduljon kezelőorvosához.

#### **Ha elfelejtette bevenni a Vyndaqel-t**

Ha elfelejtett bevenni egy adagot, vegye be a kapszuláit, amint eszébe jut. Ha legfeljebb 6 óra van hátra a következő adagig, hagyja ki az elfelejtett adagot, és a szokott időben vegye be a következő adagot. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

#### **Ha idő előtt abbahagyja a Vyndaqel szedését**

Ne hagyja abba úgy a Vyndaqel alkalmazását, hogy előtte nem beszélt a kezelőorvosával. A Vyndaqel úgy hat, hogy stabilizálja a TTR fehérjét, ezért ha abbahagyja a Vyndaqel szedését, a fehérje nem lesz többé stabil, és a betegsége súlyosbodhat.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

#### **4. Lehetséges mellékhatások**

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Klinikai vizsgálatokban a Vyndaqelt szedő betegeknél a mellékhatások általában hasonlóak voltak, mint azoknál a betegeknél, akik nem szedték a Vyndaqelt. A Vyndaqel-kezelésben részesülő ATTR-CM betegeknél gyakrabban számoltak be puffadásról és a májfunkciós tesztek értékeinek emelkedéséről.

#### **Mellékhatások bejelentése**

Ha Önnek bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

## 5. Hogyan kell a Vyndaqel-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A buborékcsoomagoláson és a dobozon feltüntetett lejárati idő után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

## 6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

### Mit tartalmaz a Vyndaqel?

- A készítmény hatóanyaga a tafamidisz. 61 mg mikronizált tafamidisz kapszulánként.
- Egyéb összetevők: zselatin (E 441), glicerin (E 422), szorbit (E 420) [lásd 2. pont „a Vyndaqel szorbitot tartalmaz”], mannit (E 421), szorbitán, vörös vas-oxid (E 172), tisztított víz, makrogol 400 (E 1521), poliszorbát 20 (E 432), povidon (K-érték 90), butilezett hidrox-toluol (E 321), etil-alkohol, izopropil-alkohol, polivinil-acetát-ftalát, propilén-glikol (E 1520), titán-dioxid (E 171) és ammónium-hidroxid (E 527).

### Milyen a Vyndaqel külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Vyndaqel lágy kapszula vörösesbarna, nem átlátszó, hosszúkás (megközelítőleg 21 mm-es), fehér színnel nyomott „VYN 61” jelzéssel. A Vyndaqel PVC/PA/Alu/PVC-Alu perforált, egyadagos buborékcsoomagolásban, két kiserelésben kapható: 30 × 1 darab lágy kapszulát tartalmazó csomagban, és 90 darabos gyűjtőcsomagolásban, mely 3 csomagban, csomagonként 30 × 1 darab lágy kapszulát tartalmaz. Nem feltétlenül mindegyik kiserelés kerül kereskedelmi forgalomba.

#### A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Brüsszel  
Belgium

#### Gyártó

Pfizer Service Company BV  
Hoge Wei 10  
1930 Zaventem  
Belgium

Vagy

Millmount Healthcare Limited  
Block 7, City North Business Campus  
Stamullen  
K32 YD60  
Írország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

**België/Belgique/Belgien**  
**Luxembourg/Luxemburg**  
Pfizer NV/SA  
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

**Lietuva**  
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  
Tel: +370 5 251 4000

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

Pfizer ApS  
Tlf: +45 44 20 11 00

**Deutschland**

PFIZER PHARMA GmbH  
Tel: +49 (0)30 550055-51000

**Eesti**

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

**Ελλάδα**

Pfizer Ελλάς Α.Ε.  
Τηλ: +30 210 6785800

**España**

Pfizer, S.L.  
Tel: +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: +1800 633 363 (toll free)  
Tel: +44 (0)1304 616161

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

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

**Κόπρος**

Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch)  
Τηλ: +357 22817690

**Magyarország**

Pfizer Kft.  
Tel.: +36 1 488 37 00

**Malta**

Vivian Corporation Ltd.  
Tel: +356 21344610

**Nederland**

Pfizer bv  
Tel: +31 (0)800 63 34 636

**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 (Northern Ireland)**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0)1304 616161

**Latvija**

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā

Tel: +371 670 35 775

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: {ÉÉÉÉ. hónap}.**

**Egyéb információforrások**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található. Ugyanitt más, a ritka betegségekre és kezelésükre vonatkozó információt tartalmazó honlapok címei is megtalálhatók.

Ha ez a betegtájékoztató rosszul látható vagy nehezen olvasható, vagy más formában szeretné megkapni, kérjük, a betegtájékoztatóban található telefonszámon forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez.