

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Vyndaqel 20 mg mjúk hylki

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert mjúkt hylki inniheldur 20 mg af míkroníseruðu tafamidismeglúmíni, sem jafngilda 12,2 mg af tafamidis.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hvert mjúkt hylki inniheldur ekki meira en 44 mg af sorbitóli (E 420).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Mjúkt hylki.

Gul, ógegnsæ, ílöng (u.þ.b. 21,5 mm) hylki með „VYN 20“ áletruðu í rauðu.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Vyndaqel er ætlað til meðferðar við transtýretín mýlildi (transthyretin amyloidosis) hjá fullorðnum sjúklingum með fyrsta stigs fjöltaugakvilla með einkennum, til að seinka skerðingu á starfsemi útlægra tauga.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Hefja á meðferðina undir umsjón læknis með þekkingu á og reynslu af meðhöndlun sjúklinga með transtýretín mýlildis fjöltaugakvilla (ATTR-PN).

Skammtar

Ráðlagður skammtur af tafamidismeglúmíni er 20 mg til inntöku einu sinni á sólarhring.

Tafamidis og tafamidismeglúmín eru ekki útskiptanleg mg fyrir mg.

Ef kastað er upp skömmu eftir að lyfið er tekið og heilt Vyndaqel hylki er sýnilegt skal taka annan skammt af Vyndaqel ef þess er kostur. Ef ekkert hylki er sýnilegt ætti ekki að taka annan skammt, heldur halda töku Vyndaqel áfram næsta dag eins og vanalega.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Engin skammtaaðlögun er nauðsynleg hjá öldruðum sjúklingum (≥ 65 ára) (sjá kafla 5.2).

Skert lifrar- eða nýrnastarfsemi

Engin skammtaáðlögun er nauðsynleg hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi eða vægt eða miðlungs skerta lifrarstarfsemi. Takmörkuð gögn liggja fyrir um notkun hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun 30 ml/mín eða minni). Notkun tafamidismeglúmíns hefur ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi og er ráðlagt að gæta varúðar við slíka notkun (sjá kafla 5.2).

Börn

Notkun tafamidis á ekki við hjá börnum.

Lyfjagiöf

Til inntöku.

Gleypa á mjúku hylkin í heilu lagi, en ekki mylja þau eða deila. Vyndaqel má taka með eða án fæðu.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Konur á barneignaraldri eiga að nota viðeigandi getnaðarvarnir meðan þær taka tafamidismeglúmín og halda áfram að nota viðeigandi getnaðarvarnir í einn mánuð eftir að meðferð með tafamidismeglúmíni lýkur (sjá kafla 4.6).

Bæta skal tafamidismeglúmíni við hefðbundna meðferð sjúklinga með ATTR-PN. Læknar skulu hafa eftirlit með sjúklingum og halda áfram að meta þörf á annarri meðferð, þar á meðal lifrarígræðslu, sem hluta af þessari meðferð. Þar sem engar upplýsingar liggja fyrir um notkun tafamidismeglúmíns eftir lifrarígræðslu skulu sjúklingar sem undirgangast lifrarígræðslu ekki halda áfram að nota tafamidismeglúmín.

Lyfið inniheldur ekki meira en 44 mg af sorbitóli í hverju hylki. Sorbitól breytist í frúktósa.

Gera þarf ráð fyrir samanlögðum áhrifum lyfja sem gefin eru samhliða og innihalda sorbitól (eða frúktósa) og neyslu fæðu sem inniheldur sorbitól (eða frúktósa).

Sorbitól í lyfjum til inntöku getur haft áhrif á aðgengi annarra lyfja til inntöku sem tekin eru inn samhliða.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Í klínískri rannsókn á heilbrigðum sjálfboðaliðum höfðu 20 mg af tafamidismeglúmíni hvorki örvandi né hamlandi áhrif á cýtókróm P450 ensímið CYP3A4.

In vitro hamlar tafamidis virkni útflæðisflutningspróteinsins BCRP (hindrunarprótein brjóstakrabbameins) með $IC_{50}=1,16 \mu M$ og getur valdið milliverkunum við hvarfefni flutningspróteinsins (t.d. metótrexat, rosuvastatín og imatiníb) við þéttni sem skiptir máli klínískt. Í klínískri rannsókn hjá heilbrigðum þátttakendum hækkaði útsetning fyrir BCRP hvarfefninu rosuvastatín u.þ.b. tvöfalt eftir endurtekna daglega skammta af 61 mg tafamidis.

Á sama hátt hamlar tafamidis virkni upptökuflutningspróteinanna OAT1 og OAT3 (flutningsprótein fyrir lífrænar anjónir) með $IC_{50}=2,9 \mu M$ og $IC_{50}=2,36 \mu M$, í þeirri röð, og getur valdið milliverkunum við hvarfefni flutningspróteinanna (t.d. bólgueyðandi lyf sem ekki eru sterar, búmetaníð, fúrósemíð, lamivúdín, metótrexat, oseltamívír, tenófóvír, gancíklóvír, adefóvír, cídófóvír, zídóvír og zalsítabín) við þéttni sem skiptir máli klínískt. Á grundvelli *in vitro* gagna var metið að spáðar hámarksbreytingar á AUC fyrir OAT1 og OAT3 hvarfefni verði minni en 1,25-faldar við

20 mg skammt af tafamidismeglúmíni og því er ekki búist við að hömlun tafamidis á virkni OAT1 eða OAT3 flutningskerfanna valdi milliverkunum sem hafa klíníská þýðingu.

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á milliverkunum til að leggja mat á áhrif annarra lyfja á tafamidismeglúmín.

Óeðlilegar rannsóknaniðurstöður

Tafamidis getur minnkað heildarþéttni týroxíns í sermi án þess að því fylgi breytingar á fríu týroxíni (T4) eða skjaldkirtilsörvandi hormóni (TSH). Þessi niðurstaða varðandi heildargildi týroxíns er líklega vegna minnkaðrar bindingar týroxíns við transtýretín (TTR) eða losun þess frá transtýretíni vegna mikillar sækni tafamidis í bindingu við TTR týroxín viðtakann. Ekki hafa komið fram samsvarandi klínískar niðurstöður sem benda til truflunar á starfsemi skjaldkirtils.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Konur á barneignaraldri

Konur á barneignaraldri eiga að nota getnaðarvörn á meðan þær taka tafamidismeglúmín og í einn mánuð eftir að meðferð lýkur, vegna langs helmingunartíma.

Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun tafamidismeglúmíns á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturverkanir á þroska (sjá kafla 5.3). Tafamidismeglúmín er hvorki ráðlagt til notkunar á meðgöngu né handa konum á barneignaraldri sem ekki nota getnaðarvarnir.

Brjóstgjöf

Fyrirliggjandi upplýsingar hjá dýrum sýna að tafamidis skilst út í móðurmjólk. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti. Ekki ætti að nota tafamidismeglúmín samtímis brjóstgjöf.

Frjósemi

Engin merki um skerta frjósemi hafa sést í rannsóknum (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Á grundvelli lyfhrifa og lyfjahvarfa er talið að tafamidismeglúmín hafi engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Þær klínísku upplýsingar sem liggja fyrir byggja á upplýsingum um 127 sjúklinga með ATTR-PN sem fengu 20 mg af tafamidismeglúmíni á dag í að meðaltali 538 daga (á bilinu 15 til 994 dagar). Aukaverkanir voru yfirleitt vægar eða miðlungi vægar.

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir eru flokkaðar hér að neðan eftir MedDRA líffæraflokkum og tíðniflokkum samkvæmt staðlaðri venju: Mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) og sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$). Alvarlegustu aukaverkanirnar eru taldar upp fyrst innan tíðniflokka. Taflan hér að neðan sýnir tíðni aukaverkana, sem tilkynnt var um í klínískum rannsóknum, úr tvíblindri 3. stigs rannsókn með lyfleysu (Fx-005).

Líffæraflokkur	Mjög algengar
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Sýking í þvagrás
	Sýking í leggöngum
Meltingarfæri	Niðurgangur
	Verkur í efri hluta kviðarhols

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Einkenni

Mjög lítil klínísk reynsla er af ofskömmun. Meðan á klínískum rannsóknum stóð tóku tveir sjúklingar greindir með transtýretín mýlildis hjartavöðvakvilla (ATTR-CM) óvart inn stakan 160 mg skammt af tafamidismeglúminí án þess að neinar tengdar aukaverkanir kæmu fram. Stærsti skammtur af tafamidismeglúminí sem var gefinn heilbrigðum sjálfboðaliðum í klínískri rannsókn var 480 mg sem stakur skammtur. Eina meðferðartengda aukaverkunin sem tilkynnt var um við þennan skammt var vægur vogrís.

Meðhöndlun

Ef of stór skammtur er tekinn skal veita hefðbundna stuðningmeðferð eftir þörfum.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Önnur lyf með verkun á taugakerfið, ATC flokkur: N07XX08.

Verkunarháttur

Tafamidis er sértækt efni sem eykur stöðugleika TTR. Tafamidis binst við týroxín bindisetin á TTR og eykur þar með stöðugleika fjórliðunnar og hægir á aðskilnaði hennar í einliður, sem er hraðatakmarkandi skrefið í myndun mýlildis.

Lyfhrif

Transtýretín mýlildi er alvarlega fatlandi sjúkdómur af völdum uppsöfnunar ýmissa óleysanlegra próteintrefja eða mýlildis í vefjum, í nægilegu magni til að skerða eðlilega virkni. Aðskilnaður transtýretín fjórliðu í einingar er hraðatakmarkandi skref í meingerð transtýretín mýlildis. Einingarnar verða fyrir eðlissviptingu (denaturation) að hluta til, þ.e. þrívíddarbygging þeirra breytist, og eru breyttu einingarnar millistig í myndun mýlildis (amyloid). Breyttu einingarnar raðast síðan ranglega saman í leysanlegar fjöllíður, forþræði, þræði og mýlildistrefjar. Tafamidis binst við tvö bindiset fyrir thýroxín á eðlilegum transtýretín fjórliðum, þannig að binding við fyrra bindisetið dregur úr sækni í bindingu við það síðara (negative cooperativity), og hindrar þannig aðskilnað þeirra í einingar. Hindrun á aðskilnaði TTR fjórliða er ástæðan fyrir notkun tafamidis til að hægja á framvindu sjúkdómsins hjá sjúklingum með 1. stigs ATTR-PN.

Prófun á auknum stöðugleika TTR var notuð til að meta lyfhrif og stöðugleika TTR fjórliðunnar.

Tafamidis jók stöðugleika bæði eðlilegrar (wild-type) TTR fjórliðu og 14 mismunandi afbrigða TTR fjórliða sem voru klínískt prófaðar eftir gjöf tafamidis einu sinni á dag. Tafamidis jók einnig

stöðugleika 25 afbrigða af TTR fjórliðum sem voru prófaðar *ex vivo*, sem sýndi fram á að lyfið jók stöðugleika 40 arfgerða af TTR sem ollu myndun mýlildis.

Verkun og öryggi

Lykilrannsókn á tafamidismeglúminu hjá sjúklingum með 1. stigs ATTR-PN var 18 mánaða fjölsetra, slembiröðuð, tvíblind rannsókn með samanburði við lyfleysu. Í rannsókninni var lagt mat á öryggi og verkun 20 mg af tafamidismeglúminu einu sinni á sólarhring hjá 128 sjúklingum með ATTR-PN með Val30Met stökkbreytingu og aðallega með 1. stigs sjúkdóm; 126 af þessum 128 sjúklingum þurftu að jafnaði ekki aðstoð við að hreyfa sig um. Aðalendapunktur voru skor samkvæmt Neuropathy Impairment Score of the Lower Limb (NIS-LL – mat læknis á taugavirkni í neðri útlimum) og Norfolk Quality of Life - Diabetic Neuropathy (Norfolk QOL-DN – mat sjúklings á heildarlífsgæðum [TQOL]). Aukaendapunktur voru samsett skor fyrir virkni stórra taugaþráða (taugaleiðni, titringsþröskuldur og hjartsláttarsvörun við djúpöndun (heart rate response to deep breathing–HRDB)) og smárra taugaþráða (hita-, verkja og kuldaþröskuldur og HRDB) og mat á næringarstöðu út frá aðlöguðum líkamsþyngdarstuðli (modified body mass index; mBMI = líkamsþyngdarstuðull margfaldaður með þéttni albúmíns í sermi í g/l). 86 af 91 sjúklingi sem luku 18 mánaða meðferðartímabili tóku þátt í opinni framhaldsrannsókn þar sem allir þátttakendur fengu 20 mg af tafamidismeglúminu einu sinni á sólarhring í 12 mánuði til viðbótar.

Eftir 18 mánaða meðferð var NIS-LL svörun (breyting um minna en 2 stig í NIS-LL skori) meiri í hópnum sem fékk tafamidismeglúmin. Niðurstöður úr fyrirfram ákveðnum greiningum á aðalendapunktum eru sýndar í töflunni hér fyrir neðan:

Vyndaqel borið saman við lyfleysu: NIS-LL og TQOL eftir 18 mánuði (Fx-005 rannsóknin)		
	Lyfleysa	Vyndaqel
Fyrirfram ákveðin greining á sjúklingum sem ætlun var að meðhöndla (Intent-to-Treat)	N=61	N=64
NIS-LL svörun (% sjúklinga)	29,5%	45,3%
Mismunur (Vyndaqel mínus lyfleysa)	15,8%	
95% öryggismörk mismunar (p-gildi)	-0,9%; 32,5% (0,068)	
TQOL breyting frá upphafi rannsóknar - LS Mean (SE)	7,2 (2,36)	2,0 (2,31)
Mismunur á LS Mean (SE)	-5,2 (3,31)	
95% öryggismörk mismunar (p-gildi)	-11,8; 1,3 (0,116)	
Fyrirfram ákveðin greining á sjúklingum sem unnt var að meta virkni hjá (Efficacy Evaluable)	N=42	N=45
NIS-LL svörun (% sjúklinga)	38,1%	60,0%
Mismunur (Vyndaqel mínus lyfleysa)	21,9%	
95% öryggismörk mismunar (p-gildi)	1,4%; 42,4% (0,041)	
TQOL breyting frá upphafi rannsóknar - LS Mean (SE)	8,9 (3,08)	0,1 (2,98)
Mismunur á LS Mean (SE)	-8,8 (4,32)	
95% öryggismörk mismunar (p-gildi)	-17,4; -0,2 (0,045)	
Í fyrirfram ákveðinni greiningu á NIS-LL svörun hjá sjúklingum sem ætlunin var að meðhöndla voru sjúklingar sem hættu þátttöku í rannsókninni áður en 18 mánuðum var náð vegna lifrarígræðslu ekki taldir hafa sýnt svörun. Í fyrirfram ákveðinni greiningu á sjúklingum sem unnt var að meta virkni hjá voru notuð gögn þeirra sjúklinga sem luku 18 mánaða meðferð samkvæmt rannsóknaráætlun.		

Aukaendapunktur sýndu að meðferð með tafamidismeglúminu leiddi til minni hrörnnunar á taugavirkni og bættrar næringarstöðu (mBMI) borið saman við meðferð með lyfleysu, eins og sýnt er í töflunni hér fyrir neðan.

Aukaendapunktur, breytingar á LSMean (staðalskekking) frá upphafi rannsóknar fram til 18. mánuðar (meðferðarhópur) (Fx-005 rannsóknin)				
	Lyfleysa N=61	Vyndaqel N=64	P- gildi	Vyndaqel % breyting borið saman við lyfleysu
NIS-LL - breyting frá upphafi rannsóknar <i>LSMean (SE)</i>	5,8 (0,96)	2,8 (0,95)	0,027	-52%
Stórir taugaþræðir - breyting frá upphafi rannsóknar <i>LSMean (SE)</i>	3,2 (0,63)	1,5 (0,62)	0,066	-53%
Smáir taugaþræðir - breyting frá upphafi rannsóknar <i>LSMean (SE)</i>	1,6 (0,32)	0,3 (0,31)	0,005	-81%
mBMI - breyting frá upphafi rannsóknar <i>LSMean (SE)</i>	-33,8 (11,8)	39,3 (11,5)	< 0,0001	NA
<p>mBMI er margfeldi þéttni albúmins í sermi og líkamsþyngdarstuðuls. Byggir á dreifnigreiningu með endurteknum mælingum þar sem breyting frá upphafi var háð breyta, óskipulegt samdreifnifylki, meðferð, mánuður og meðferð eftir mánuði voru bundin áhrif og einstaklingurinn slembiáhrif í líkaninu. NA = á ekki við.</p>				

Í opnu framhaldsrannsókninni var hraði breytinga á NIS-LL meðan á 12 mánaða meðferð stóð svipaður og sást hjá sjúklingum sem var slembiraðað og fengu meðferð með tafamidis á tvíblinda 18 mánaða tímabilinu þar á undan.

Áhrif tafamidis hafa verið metin hjá sjúklingum með ATTR-PN sem ekki eru með Val30Met stökkbreytingu í opinni stuðningsrannsókn á 21 sjúklingi og í áhorfsrannsókn eftir markaðssetningu á 39 sjúklingum. Byggt á niðurstöðum þessara rannsókna, verkunarhætti tafamidis og niðurstaðna varðandi aukinn stöðugleika TTR, getur tafamidismeglúmin verið gagnlegt fyrir sjúklinga með 1. stigs ATTR-PN af völdum annarra stökkbreytinga en Val30Met.

Áhrif tafamidis hafa verið metin í tvíblindri, slembiraðaðri, 3 hópa rannsókn með samanburði við lyfleysu hjá 441 sjúklingi með villigerðar (wild-type) eða arfgengan transtýretín mýlildis hjartavöðvakvilla (ATTR-CM). Frumgreining á niðurstöðum fyrir samanlagða hópa sem fengu tafamidismeglúmin (20 mg og 80 mg) borið saman við lyfleysu sýndi marktæka minnkun ($p=0,0006$) dánartíðni óháð orsökum og tíðni innlagna í tengslum við hjarta- og æðasjúkdóma.

Hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum leiddi gjöf stærri skammts en meðferðarskammts, staks 400 mg skammts af tafamidislausn til inntöku, ekki til lengingar á QTc-bili.

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á tafamidis hjá öllum undirhópum barna við transtýretín mýlildiskvilla (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi skv. ferli um „undantekningartilvik“. Þetta þýðir að vegna þess hve sjaldgæfur sjúkdómurinn er hefur ekki reynst mögulegt að afla allra tilskilinna upplýsinga um lyfið. Lyfjastofnun Evrópu endurskoðar árlega allar nýjar upplýsingar sem hugsanlega koma fram og uppfærir samantekt á eiginleikum lyfsins eftir því sem þörf krefur.

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Eftir inntöku mjúks hylkis einu sinni á dag næst hámarksþéttni (C_{max}) innan tíma (t_{max}) sem er að miðgildi 4 klukkustundir, við skömmtun á fastandi maga. Samtímis inntaka fitu- og hitaeningaríkrar máltíðar breytti hraða frásogs en ekki umfangi þess. Samkvæmt þessum niðurstöðum er hægt að taka tafamidis með eða án fæðu.

Dreifing

Tafamidis er mjög próteinbundið (> 99%) í plasma. Dreifingarrúmmál við jafnvægi er 16 lítrar.

Umfang bindingar tafamidis við plasmaprótein hefur verið metið í plasma dýra og manna. Sæknir tafamidis í TTR er meiri en í albúmín. Þess vegna er líklegt að tafamidis bindist aðallega TTR í plasma, þrátt fyrir hlutfallslega umtalsvert hærri þéttni albúmíns (600 µM) en TTR (3,6 µM).

Umbrot og brotthvarf

Engin bein vísbending er um útskilnað tafamidis í galli hjá mönnum. Gögn úr forklínískum rannsóknum hafa bent til þess að tafamidis sé umbrotið með glúkúróníderingu og skilið út í galli. Þessi umbrotsleið er sennileg hjá mönnum, þar sem u.þ.b. 59% af gefnum skammti endurheimtast í hægðum og u.þ.b. 22% í þvagi. Samkvæmt niðurstöðum þýðisgreininga á lyfjahvörfum er úthreinsun tafamidismeglúmíns eftir inntöku 0,228 l/klst. og meðalhelmingunartími hjá þýðinu u.þ.b. 49 klst.

Línulegt samhengi skammtastærðar og tíma

Útsetning við skömmtun tafamidismeglúmíns einu seinni á dag hækkaði við hækkaða skammta allt að 480 mg stökum skammti og endurteknum skömmtum sem námu allt að 80 mg/dag. Hækkanir voru almennt í hlutfalli við skammta eða nálægt því og úthreinsun tafamidis var stöðug óháð tíma.

Lyfjahvarfabreytur voru svipaðar eftir staka og endurtekna 20 mg skammta af tafamidismeglúmíni, sem bendir til þess að hvorki sé um að ræða örvun né hömlun á umbroti tafamidis.

Þegar tafamidismeglúmín 15 mg til 60 mg mixtúra var tekin einu sinni á dag í 14 daga náðist jafnvægi á 14. degi.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert lifrarstarfsemi

Lyfjahvarfagögn benda til þess að almenn útsetning fyrir tafamidismeglúmíni sé minnkuð (u.þ.b. 40%) og heildarúthreinsun þess sé aukin (0,52 l/klst. borið saman við 0,31 l/klst.) hjá sjúklingum með miðlungi skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh stig 7-9, að báðum meðtöldum), borið saman við heilbrigða einstaklinga, vegna þess að herra hlutfall tafamidis er óbundið. Þar sem þéttni TTR er lægri hjá sjúklingum með miðlungi skerta lifrarstarfsemi en hjá heilbrigðum einstaklingum er skammtaáðlögun ekki nauðsynleg þar sem hlutfall tafamidis og markefnisins TTR ætti að duga til að valda stöðugleika TTR fjórliðunnar. Útsetning tafamidis hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi er óþekkt.

Skert nýrnastarfsemi

Tafamidis hefur ekki verið rannsakað sérstaklega hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi í sérstakri rannsókn. Áhrif kreatínínúthreinsunar á lyfjahvörf tafamidis voru metin með þýðisgreiningu á lyfjahvörfum hjá sjúklingum með kreatínínúthreinsun meiri en 18 ml/mín. Mat á lyfjahvörfum benti ekki til þess að neinn munur væri á úthreinsun tafamidis eftir inntöku hjá sjúklingum með kreatínínúthreinsun minni en 80 ml/mín og sjúklingum með kreatínínúthreinsun 80 ml/mín eða meiri. Ekki er talið að nauðsynlegt sé að breyta skömmtum hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi.

Aldraðir

Niðurstöður úr þýðisgreiningum á lyfjahvörfum sýna að úthreinsun eftir inntöku við jafnvægi var metin 15% minni hjá einstaklingum ≥ 65 ára en hjá einstaklingum yngri en 65 ára. Hins vegar veldur þessi mismunur á úthreinsun < 20% hækkun á meðaltali C_{max} og AUC samanborið við yngri einstaklinga og hefur ekki klíniska þýðingu.

Tengsl lyfjahvarfa og lyfhrifa

In vitro gögn benda til að tafamidis hafi ekki marktækt hamlandi áhrif á cytókróm P450 ensímin CYP1A2, CYP3A4, CYP3A5, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 og CYP2D6. Ekki er búist við að tafamidis valdi milliverkunum sem skipta máli klínískt vegna örvunar CYP1A2, CYP2B6 eða CYP3A4.

Rannsóknir *in vitro* benda til þess að ólíklegt sé að tafamidis í þéttni sem skiptir máli klínískt muni valda milliverkunum altækt við hvarfefni UDP glúkúrónósýltransferasa (UGT). Tafamidis kann að hamla virkni UGT1A1 í þörmum.

Tafamidis í þéttni sem skiptir máli klínískt hefur litla hamlandi virkni gegn MDR1 (Multi-Drug Resistant Protein, einnig nefnt P-glýkóprótein; P-gp), bæði altækt og í meltingarvegi, OCT2 (organic cation transporter 2), MATE1 (multidrug and toxin extrusion transporter 1) og MATE2K, eða OATP1B1 (organic anion transporting polypeptide 1B1) og OATP1B3.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, frjósemi og frumþroska fósturs, eiturverkunum á erfðæfni og krabbameinsvaldandi áhrifum. Í rannsóknum á eiturverkunum endurtekinna skammta og rannsóknum á krabbameinsvaldandi áhrifum komu í ljós eituráhrif á lifur hjá þeim tegundum sem rannsakaðar voru. Áhrif á lifur sáust við útsetningu sem nam u.þ.b. $\geq 2,5$ -sinnum því AUC sem sést hjá mönnum við jafnvægi með meðferðarskammtinum sem er 20 mg af tafamidismeglúmíni.

Í rannsókn á eiturverkun á þroskun hjá kanínunum sást væg aukning vansköpunar og breytileika í beinagrind, fósturlát hjá nokkrum kvendýrum, minnkuð lifun fósturvísis og fósturs og minnkaður fósturbungi við útsetningu sem nam u.þ.b. $\geq 7,2$ sinnum því AUC við sem sést hjá mönnum við jafnvægi með meðferðarskammtinum sem er 20 mg af tafamidismeglúmíni.

Í rannsókn á áhrifum tafamidis á þroskun fyrir og eftir fæðingu hjá rottum sáust minnkuð lifun og minnkuð þyngd unga þegar móður voru gefnir skammtar sem námu 15 og 30 mg/kg/dag meðan á meðgöngu stóð og ungar voru á spena. Minni þungi karlkyns unga tengdist seinkun kynþroska (aðskilnaði forhúðar frá slímhúð) við 15 mg/kg/dag. Lakari frammistaða í vatns-völundarhúsprófi, sem mælir námsgetu og minni, kom fram við 15 mg/kg/dag. Mesta þéttni sem hafði engin skaðleg áhrif (no-observable-adverse-effect level, NOAEL) á lífslíkur og vöxt hjá fyrstu kynslóð afkvæma eftir að mæður höfðu fengið tafamidis meðan á meðgöngu stóð og ungar voru á spena var 5 mg/kg/dag (jafngildur skammtur fyrir menn = 0,8 mg/kg/dag), sem er u.þ.b. 4,6 sinnum meðferðarskammturinn sem nemur 20 mg af tafamidismeglúmíni.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Hylki:

Gelatin (E 441)
Glýserín (E 422)
Gult járnnoxíð (E 172)
Sorbitan
Sorbitól (E 420)
Mannitól (E 421)
Títan tvíoxíð (E 171)
Hreinsað vatn

Innihald hylkis:

Makrógól 400 (E 1521)
Sorbitan einóleat (E 494)
Pólýsorbit 80 (E 433)

Prentblek (Opacode fjólublátt)

Etýlalkóhól
Ísóprópýlalkóhól
Hreinsað vatn
Makrógól 400 (E 1521)
Pólývínýlasetatþalat
Própýlenglýkól (E 1520)
Karmín (E 120)
Brilliant Blue FCF (E 133)
Ammóníumhýdroxíð (E 527) 28%

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

2 ár

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 25°C.

6.5 Gerð fláts og innihald

PVC/PA/ál/PVC-ál rifgötuð stakskammtaþynna.

Pakkningastærðir: pakkning með 30 x 1 mjúku hylki og fjölpakkning með 90 (3 pökkum með 30 x 1) mjúkum hylkjum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 16. nóvember 2011
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 22. júlí 2016

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar <http://www.serlyfjaskra.is>.

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Vyndaqel 61 mg mjúk hylki

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert mjúkt hylki inniheldur 61 mg af míkroníseruðu tafamidis.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hvert mjúkt hylki inniheldur ekki meira en 44 mg af sorbitóli (E 420).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Mjúkt hylki.

Rauðbrún, ógegnsæ, ílöng (u.þ.b. 21 mm) hylki með „VYN 61“ áletruðu í hvítu.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Vyndaqel er ætlað til meðferðar við villigerðar (wild-type) eða arfgengu transtýretín mýlildi (transthyretin amyloidosis) hjá fullorðnum sjúklingum með hjartavöðvakvilla (ATTR-CM).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Hefja á meðferðina undir umsjón læknis með þekkingu á og reynslu af meðhöndlun sjúklinga með mýlildi eða hjartavöðvakvilla.

Þegar grunur leikur á því að um transtýretín mýlildis hjartavöðvakvilla sé að ræða hjá sjúklingum með tiltekna sjúkrasögu eða merki um hjartabilun eða hjartavöðvakvilla, verður læknir sem hefur þekkingu á og reynslu af meðferð mýlildis eða hjartavöðvakvilla að gera orsakagreiningu til að staðfesta ATTR-CM og útiloka AL mýlildi áður en meðferð með tafamidis er hafin, með því að nota viðeigandi greiningartækni svo sem: sindurskönnun beina (bone scintigraphy) og greiningu blóð- /þvagsýnis og/eða vefjagreiningu með lífsýnatöku, auk arfgerðargreiningar transtýretíns (TTR) til að skilgreina hvort sjúkdómurinn er af villigerð (wild-type) eða arfgengur.

Skammtar

Ráðlagður skammtur er eitt hylki Vyndaqel 61^omg (tafamidis) til inntöku einu sinni á sólarhring (sjá kafla 5.1).

Vyndaqel 61 mg (tafamidis) samsvarar 80 mg af tafamidismeglúminí. Tafamidis og tafamidismeglúmín eru ekki útskiptanleg mg fyrir mg (sjá kafla 5.2).

Hefja skal meðferð með Vyndaqel eins fljótt og unnt er í sjúkdómsferlinu en þá er klínískur ávinningur með tilliti til framgangs sjúkdóms greinilegastur. Aftur á móti skal lækni sem hefur þekkingu á og reynslu af meðferð mýlildis eða hjartavöðvakvilla taka ákvörðun um hvort hefja skuli meðferðina eða halda henni áfram þegar hjartaskemmdir tengdar mýlildi eru gengnar lengra, svo sem í NYHA flokki III (sjá kafla 5.1). Takmarkaðar klínískar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga í NYHA flokki IV.

Ef kastað er upp skömmu eftir að lyfið er tekið og heilt Vyndaqel hylki er sýnilegt skal taka annan skammt af Vyndaqel ef þess er kostur. Ef ekkert hylki er sýnilegt ætti ekki að taka annan skammt, heldur halda töku Vyndaqel áfram næsta dag eins og vanalega.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Engin skammtaaðlögun er nauðsynleg hjá öldruðum sjúklingum (≥ 65 ára) (sjá kafla 5.2).

Skert lifrar- eða nýrnastarfsemi

Engin skammtaaðlögun er nauðsynleg hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi eða vægt eða miðlungs skerta lifrarstarfsemi. Takmörkuð gögn liggja fyrir um notkun hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun 30 ml/mín eða minni). Notkun tafamidis hefur ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi og er ráðlagt að gæta varúðar við slíka notkun (sjá kafla 5.2).

Börn

Notkun tafamidis á ekki við hjá börnum.

Lyfjagjöf

Til inntöku.

Gleypa á mjúku hylkin í heilu lagi, en ekki mylja þau eða deila. Vyndaqel má taka með eða án fæðu.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Konur á barneignaraldri eiga að nota viðeigandi getnaðarvarnir meðan þær taka tafamidis og halda áfram að nota viðeigandi getnaðarvarnir í einn mánuð eftir að meðferð með tafamidis lýkur (sjá kafla 4.6).

Bæta skal tafamidis við hefðbundna meðferð sjúklinga með transtýretín mýlildi. Læknar skulu hafa eftirlit með sjúklingum og halda áfram að meta þörf á annarri meðferð, þar á meðal líffæraígræðslu, sem hluta af þessari meðferð. Þar sem engar upplýsingar liggja fyrir um notkun tafamidis eftir líffæraígræðslu skulu sjúklingar sem undirgangast líffæraígræðslu ekki halda áfram að nota tafamidis.

Hækkuð gildi geta komið fram í lifrarprófum og þétni týroxíns getur minnkað (sjá kafla 4.5 og 4.8).

Lyfið inniheldur ekki meira en 44 mg af sorbitóli í hverju hylki. Sorbitól breytist í frúktósa.

Gera þarf ráð fyrir samanlögðum áhrifum lyfja sem gefin eru samhliða og innihalda sorbitól (eða frúktósa) og neyslu fæðu sem inniheldur sorbitól (eða frúktósa).

Sorbitól í lyfjum til inntöku getur haft áhrif á aðgengi annarra lyfja til inntöku sem tekin eru inn samhliða.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Í klínískri rannsókn á heilbrigðum sjálfboðaliðum höfðu 20 mg af tafamidismeglúmini hvorki örvandi né hamlandi áhrif á cytókróm P450 ensímið CYP3A4.

In vitro hamlar tafamidis virkni útflæðisflutningspróteinsins BCRP (hindrunarprótein brjóstakrabbameins) við tafamidis skammtinn 61 mg/dag með $IC_{50}=1,16 \mu M$ og getur valdið milliverkunum við hvarfefni flutningspróteinsins (t.d. metótrexat, rosuvastatín og imatiníb) við þéttni sem skiptir máli klínískt. Í klínískri rannsókn hjá heilbrigðum þátttakendum hækkaði útsetning fyrir BCRP hvarfefninu rosuvastatín u.þ.b. tvöfalt eftir endurtekna daglega skammta af 61 mg tafamidis.

Á sama hátt hamlar tafamidis virkni upptökuflutningspróteinanna OAT1 og OAT3 (flutningsprótein fyrir lífrænar anjónir) með $IC_{50}=2,9 \mu M$ og $IC_{50}=2,36 \mu M$, í þeirri röð, og getur valdið milliverkunum við hvarfefni flutningspróteinanna (t.d. bólgueyðandi lyf sem ekki eru sterar, búmetaníð, fúrósemíð, lamivúdín, metótrexat, oseltamívír, tenófóvír, gancíklóvír, adefóvír, cídófóvír, zídóvúdín og zalsítabín) við þéttni sem skiptir máli klínískt. Á grundvelli *in vitro* gagna var metið að spáðar hámarksbreytingar á AUC fyrir OAT1 og OAT3 hvarfefni verði minni en 1,25-faldar við 61 mg skammt af tafamidis og því er ekki búist við að hömlun tafamidis á virkni OAT1 eða OAT3 flutningskerfanna valdi milliverkunum sem hafa klíníska þýðingu.

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á milliverkunum til að leggja mat á áhrif annarra lyfja á tafamidis.

Óeðlilegar rannsóknaniðurstöður

Tafamidis getur minnkað heildarþéttni týroxíns í sermi án þess að því fylgi breytingar á fríu týroxíni (T4) eða skjaldkirtilsörvandi hormóni (TSH). Þessi niðurstaða varðandi heildargildi týroxíns er líklega vegna minnkaðrar bindingar týroxíns við transtýretín (TTR) eða losun þess frá transtýretíni vegna mikillar sækni tafamidis í bindingu við TTR týroxín viðtakann. Ekki hafa komið fram samsvarandi klínískar niðurstöður sem benda til truflunar á starfsemi skjaldkirtils.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Konur á barneignaraldri

Konur á barneignaraldri eiga að nota getnaðarvörn á meðan þær taka tafamidis og í einn mánuð eftir að meðferð lýkur, vegna langs helmingunartíma.

Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun tafamidis á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturverkanir á þroska (sjá kafla 5.3). Tafamidis er hvorki ráðlagt til notkunar á meðgöngu né handa konum á barneignaraldri sem ekki nota getnaðarvarnir.

Brjóstgjöf

Fyrirliggjandi upplýsingar hjá dýrum sýna að tafamidis skilst út í móðurmjólk. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti. Ekki ætti að nota tafamidis samtímis brjóstgjöf.

Frjósemi

Engin merki um skerta frjósemi hafa sést í rannsóknnum (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Á grundvelli lyfhrifa og lyfjahvarfa er talið að tafamidis hafi engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Þær öryggisupplýsingar sem liggja fyrir byggja á upplýsingum um 176 sjúklinga með ATTR-CM sem fengu 80 mg (gefið sem 4 x 20 mg) af tafamidismeglúminí á dag í 30 mánaða rannsókn með samanburði við lyfleysu hjá sjúklingum með greininguna ATTR-CM (sjá kafla 5.1).

Tíðni aukaverkana hjá sjúklingum sem fengu 80 mg af tafamidismeglúminí var almennt svipuð og sambærileg við það sem var hjá þeim sem fengu lyfleysu.

Oftar var tilkynnt um eftirtaldar aukaverkanir hjá sjúklingum sem fengu 80 mg af tafamidismeglúminí en hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu: vindgangur [8 sjúklingar (4,5%) borið saman við 3 sjúklinga (1,7%)] og hækkuð gildi á lifrarprófum [6 sjúklingar (3,4%) borið saman við 2 sjúklinga (1,1%)]. Ekki hefur verið sýnt fram á orsakasamhengi.

Niðurstöður varðandi öryggi 61 mg af tafamidis liggja ekki fyrir þar sem ekki var lagt mat á þá samsetningu í tvíblindu, slembiröðuðu 3. stigs rannsókninni með samanburði við lyfleysu.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Einkenni

Mjög lítil klínísk reynsla er af ofskömmun. Meðan á klínískum rannsóknum stóð tóku tveir sjúklingar greindir með ATTR-CM óvart inn stakan 160 mg skammt af tafamidismeglúminí án þess að neinar tengdar aukaverkanir kæmu fram. Stærsti skammtur af tafamidismeglúminí sem var gefinn heilbrigðum sjálfboðaliðum í klínískri rannsókn var 480 mg sem stakur skammtur. Eina meðferðartengda aukaverkunin sem tilkynnt var um við þennan skammt var vægur vogrís.

Meðhöndlun

Ef of stór skammtur er tekinn skal veita hefðbundna stuðning meðferð eftir þörfum.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Önnur lyf með verkun á taugakerfið, ATC flokkur: N07XX08.

Verkunarháttur

Tafamidis er sértækt efni sem eykur stöðugleika TTR. Tafamidis binst við týroxín bindisetin á TTR og eykur þar með stöðugleika fjórliðunnar og hægir á aðskilnaði hennar í einliður, sem er hraðatakmarkandi skrefið í myndun mýlildis.

Lyfhrif

Transtýretín mýlildi er alvarlega fatlandi sjúkdómur af völdum uppsöfnunar ýmissa óleysanlegra próteintrefja eða mýlildis í vefjum, í nægilegu magni til að skerða eðlilega virkni. Aðskilnaður transtýretín fjórliðu í einingar er hraðatakmarkandi skref í meingerð transtýretín mýlildis. Einingarnar verða fyrir eðlissviptingu (denaturation) að hluta til, þ.e. þrívíddarbygging þeirra breytist, og eru breyttu einingarnar millistig í myndun mýlildis (amyloid). Breyttu einingarnar raðast síðan ranglega saman í leysanlegar fjöllíður, forþræði, þræði og mýlildistrefjar. Tafamidis binst við tvö bindiset fyrir thýroxín á eðlilegum transtýretín fjórliðum, þannig að binding við fyrra bindisetið dregur úr sækni í bindingu við það síðara (negative cooperativity), og hindrar þannig aðskilnað þeirra í einingar. Hindrun á aðskilnaði TTR fjórliða er ástæðan fyrir notkun tafamidis hjá sjúklingum með ATTR-CM.

Prófun á auknum stöðugleika TTR var notuð til að meta lyfhrif og stöðugleika TTR fjórliðunnar.

Tafamidis jók stöðugleika bæði eðlilegrar (wild-type) TTR fjórliðu og 14 mismunandi afbrigða TTR fjórliða sem voru klínískt prófaðar eftir gjöf tafamidis einu sinni á dag. Tafamidis jók einnig stöðugleika 25 afbrigða af TTR fjórliðum sem voru prófaðar *ex vivo*, sem sýndi fram á að lyfið jók stöðugleika 40 arfgerða af TTR sem ollu myndun mýlildis.

Í fjölsetra, alþjóðlegri, tvíblindri, slembiraðaðri rannsókn með samanburði við lyfleysu (sjá kaflann Verkun og öryggi), kom fram aukinn stöðugleiki TTR í mánuði 1 og var viðhaldið út mánuð 30.

Lífmarkar tengdir hjartabilun (NT-proBNP og Troponin I) voru hagstæðari fyrir Vyndaqel en lyfleysu.

Verkun og öryggi

Sýnt var fram á verkun í slembiraðaðri, fjölsetra, alþjóðlegri, tvíblindri 3 arma rannsókn með samanburði við lyfleysu hjá 441 sjúklingi með villigerðar eða arfgengt ATTR-CM.

Sjúklingum var slembiraðað til að fá annaðhvort tafamidismeglúmín 20 mg (n=88) eða 80 mg [gefið með fjórum 20 mg tafamidismeglúmín hylkjum] (n=176) eða samsvarandi lyfleysu (n=177) einu sinni á sólarhring, auk hefðbundinnar meðferðar (t.d. með þvagræsilyfjum) í 30 mánuði. Úthlutun meðferðar var lagskipt eftir því hvort arfgerð TTR var eðlileg (wild-type) eða afbrigði og eftir alvarleika sjúkdóms við upphaf rannsóknarinnar (NYHA flokkur). Í töflu 1 koma fram lýðfræðilegar upplýsingar um sjúkling og eiginleikar við upphaf rannsóknarinnar.

Tafla 1: Lýðfræðilegar upplýsingar um sjúkling og eiginleikar við upphaf rannsóknarinnar

Eiginleiki	Samanlagt tafamidis N=264	Lyfleysa N=177
Aldur — ár		
Meðaltal (staðalfrávik)	74,5 (7,2)	74,1 (6,7)
Miðgildi (lágmark; hámark)	75 (46; 88)	74 (51; 89)
Kyn — fjöldi (%)		
Karlkyn	241 (91,3)	157 (88,7)
Kvenkyn	23 (8,7)	20 (11,3)
TTR arfgerð — fjöldi (%)		
ATTRm	63 (23,9)	43 (24,3)
ATTRwt	201 (76,1)	134 (75,7)
NYHA flokkur — fjöldi (%)		
NYHA flokkur I	24 (9,1)	13 (7,3)
NYHA flokkur II	162 (61,4)	101 (57,1)
NYHA flokkur III	78 (29,5)	63 (35,6)

Skammstafanir: ATTRm=afbrigði transtýretín mýlildis, ATTRwt=villigerð transtýretín mýlildis, NYHA=New York Heart Association.

Í frumgreiningu var notuð stigveldisgreining samkvæmt aðferð Finkelstein-Schoenfeld (F-S) fyrir dánartíðni óháð orsökum og tíðni innlagna í tengslum við hjarta- og æðasjúkdóma, sem er skilgreind sem fjöldi innlagna sjúklings (þ.e. á sjúkrahús) vegna sjúkdómsbyrði í tengslum við hjarta- og æðasjúkdóma. Með aðferðinni er hver sjúklingur borinn saman við alla aðra sjúklinga innan hvers lags með stigveldisþörun þar sem fyrst er borin saman dánartíðni óháð orsökum og síðan tíðni innlagna í tengslum við hjarta- og æðasjúkdóma, þegar ekki var hægt að aðgreina sjúklinga á grundvelli dánartíðni.

Þessi greining sýndi marktæka lækkun ($p=0,0006$) dánartíðni óháð orsökum og tíðni innlagna í tengslum við hjarta- og æðasjúkdóma í samanlögðum tafamidis 20 mg og 80 mg skammta hópnum samanborið við lyfleysu (tafla 2).

Tafla 2: Frumgreining með Finkelstein-Schoenfeld (F-S) aðferð á dánartíðni óháð orsökum og tíðni innlagna í tengslum við hjarta- og æðasjúkdóma

Frumgreining	Samanlagt tafamidis N=264	Lyfleysa N=177
Fjöldi (%) einstaklinga á lífi* eftir 30 mánuði	186 (70,5)	101 (57,1)
Meðaltal innlagna í tengslum við hjarta- og æðasjúkdóma á 30 mánaða tímabilinu (á hvern sjúkling á hvert ár) hjá þeim sem voru á lífi eftir 30 mánuði†	0,297	0,455
p-gildi með F-S aðferð	0,0006	

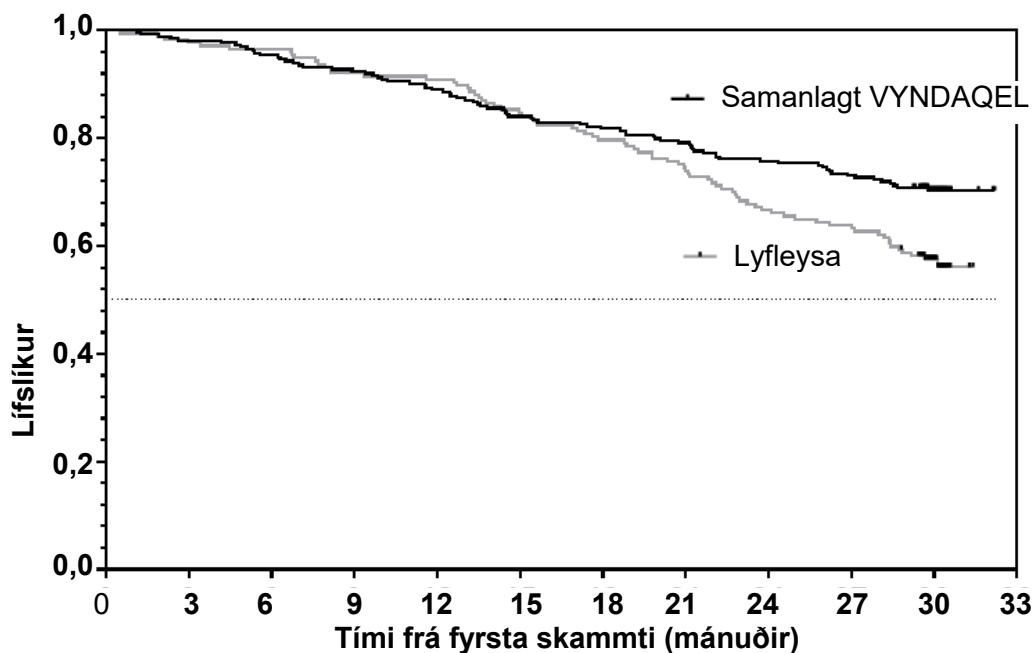
* Hjartaígræðsla og ígræðsla gervihjarta teljast vísbendingar um að lokastig nálgist. Í greiningunni er farið með þessa sjúklinga sem látna. Þess vegna eru þessir sjúklingar ekki í tölunni „Fjöldi einstaklinga á lífi eftir 30 mánuði“ jafnvel þótt þeir séu á lífi samkvæmt eftirfylgni mats á lífsmörkum eftir 30 mánuði.

† Lýsandi meðaltal hjá þeim sem lifðu 30 mánuðina.

Greining á einstökum þáttum frumgreiningarinnar (dánartíðni óháð orsökum og innlagnir í tengslum við hjarta- og æðasjúkdóma) sýndi einnig marktæka lækkun fyrir tafamidis samanborið við lyfleysu.

Hættuhlutfall dánartíðni óháð orsökum samkvæmt hlutfallslegu Cox áhættulíkani fyrir samanlagða hópana sem fengu tafamidis var 0,698 (95% CI 0,508; 0,958), sem sýnir 30,2% lækkun á dánarlíkum miðað við lyfleysuhópinn ($p=0,0259$). Kaplan-Meier graf fyrir tíma fram að dauðsfalli óháð orsökum er sýnt á mynd 1.

Mynd 1: Dánartíðni óháð orsökum *



Einstaklingar áfram í hættu
(Uppsöfnuð tilvik)

Samanlagt	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
Lyfleysa	177	173	171	163	161	150	141	131	118	113	51	0
	0	4	6	14	16	27	36	46	59	64	75	76

* Hjartaígræðsla og ísetning gervihjarta eru meðhöndluð sem dauðsfall. Hættuhlutfall samkvæmt hlutfallslegu Cox áhættulíkani sem tók mið af meðferð, TTR arfgerð (afbrigði og villigerð) og New York Heart Association (NYHA) flokkun við upphaf rannsóknarinnar (NYHA flokkar I og II saman og NYHA flokkur III).

Innlagnir í tengslum við hjarta- og æðasjúkdóma voru umtalsvert færri meðal þeirra sem fengu tafamidis samanborið við þá sem fengu lyfleysu, með lækkun áhættu um 32,4% (tafla 3).

Tafla 3: Tíðni innlagna í tengslum við hjarta-og æðasjúkdóma

	Samanlagt tafamidis N=264	Lyfleysa N=177
Heildarfjöldi (%) einstaklinga með innlagnir í tengslum við hjarta-og æðasjúkdóma	138 (52,3)	107 (60,5)
Innlagnir í tengslum við hjarta- og æðasjúkdóma á ári*	0,4750	0,7025
Munur á samanlögðu tafamidis og lyfleysu (hlutfallslegt áhættuhlutfall)*	0,6761	
p-gildi*	< 0,0001	

Skammstöfun: NYHA=New York Heart Association.

* Þessi greining var byggð á Poisson aðvarfsgreiningu sem tók mið af meðferð, TTR arfgerð (afbrigði og villigerð), New York Heart Association (NYHA) flokkun við upphaf rannsóknarinnar (NYHA flokkar I og II saman og NYHA flokkur III), meðferð eftir TTR arfgerð og meðferð eftir NYHA flokkun við upphaf rannsóknarinnar.

Meðferðaráhrif tafamidis á virknigetu og heilsufar voru metin með 6-mínútna gönguprófi (6MWT) og einkunn samkvæmt KCCQ-OS spurningalistanum (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-Overall Summary) (sem tekur til heildareinkenna, líkamlegrar skerðingar, lífsgæða og félagslegrar takmörkunar). Martæk meðferðaráhrif tafamidis í vil komu fram í mánuði 6 og var viðhaldið út mánuð 30, bæði að því er varðar vegalengd í 6MWT-prófi og einkunn samkvæmt KCCQ-OS (tafla 4).

Tafla 4: Árangur á 6MWT-prófi og einkunn samkvæmt KCCQ-OS og undirþáttum

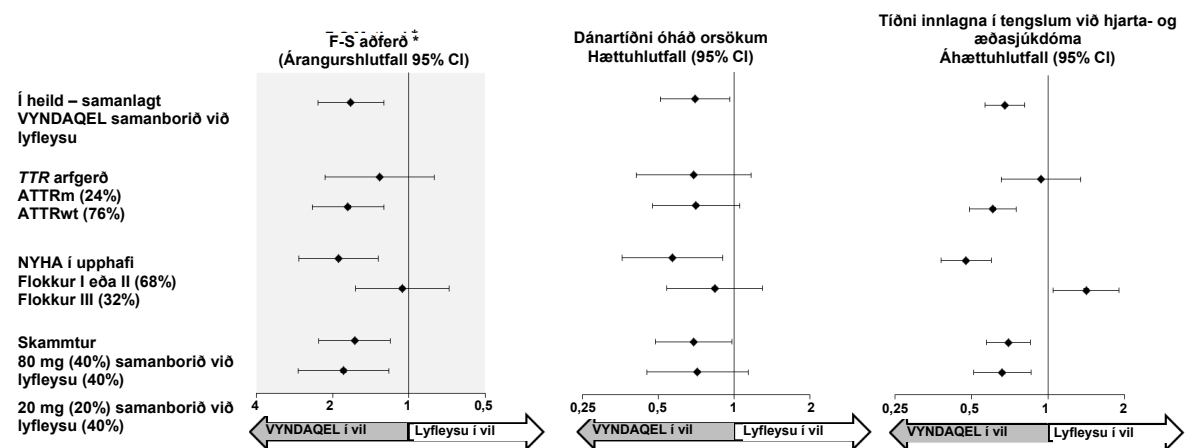
Mælibreytu r	Meðaltal við upphaf rannsóknarinnar (staðalfrávik)		Breyting frá upphafi rannsóknar fram í mánuð 30, meðaltal minnstu kvaðrata (LS) (staðalskekkja)		Meðferðarmunur miðað við lyfleysu, meðaltal minnstu kvaðrata (LS) (95% CI)	p-gildi
	Samanlagt tafamidis N=264	Lyfleysa N=177	Samanlagt tafamidis	Lyfleysa		
6MWT* (metrar)	350,55 (121,30)	353,26 (125,98)	-54,87 (5,07)	-130,55 (9,80)	75,68 (57,56; 93,80)	p< 0,000 1
KCCQ-OS*	67,27 (21,36)	65,90 (21,74)	-7,16 (1,42)	-20,81 (1,97)	13,65 (9,48; 17,83)	p< 0,000 1

* Hærrí gildi sýna betra heilsufar.

Skammstafanir: 6MWT=6-mínútna göngupróf; KCCQ-OS=Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-Overall Summary (spurningalisti); CI=öryggisbil.

Niðurstöður samkvæmt F-S aðferð, sýndar eftir árangurshlutfalli (win ratio) fyrir samsetta mælibreytu og undirþætti hennar (dánartíðni óháð orsökum og tíðni innlagna í tengslum við hjarta-og æðasjúkdóma), voru alltaf tafamidis í vil samanborið við lyfleysu fyrir allar skammtastærðir og í öllum undirhópum (villigerð, afbrigði og NYHA flokkar I og II og III), nema fyrir tíðni innlagna í tengslum við hjarta- og æðasjúkdóma hjá sjúklingum í NYHA flokki III (mynd 2) sem var hærrí hjá hópnum sem fékk meðferð með tafamidis en hópnum sem fékk lyfleysu (sjá kafla 4.2). Greiningar á 6MWT og KCCQ-OS voru einnig tafamidis í vil samanborið við lyfleysu innan hvers undirhóps.

Mynd 2: Niðurstöður samkvæmt F-S aðferð fyrir samsetta mælibreytu og undirþætti hennar, eftir undirhópum og skammtastærð



Skammstafanir: ATTRm=afbrigði transtýretín mýlildis, ATTRwt=villigerð transtýretín mýlildis, F-S=Finkelstein-Schoenfeld, CI=öryggisbil.

* F-S niðurstöður sýndar með því að nota árangurshlutfall (byggt á dánartíðni óháð orsökum og tíðni innlagna í tengslum við hjarta- og æðasjúkdóma). Árangurshlutfallið er fjöldi sjúklinga þar sem árangur var betri (win) hjá sjúklingi sem fékk meðferð, deilt með fjölda sjúklinga þar sem árangur var betri hjá sjúklingi sem fékk lyfleysu.

Hjartaágræðsla og ísetning gervihjarta eru meðhöndluð sem dauðsfall.

Þegar F-S aðferðinni var beitt á hvorn skammtahóp fyrir sig dró tafamidis úr dánartíðni óháð orsök og tíðni innlagna í tengslum við hjarta-og æðasjúkdóma, bæði fyrir 80 mg og 20 mg skammta borið saman við lyfleysu (p=0,0030 og p=0,0048, í sömu röð). Niðurstöður frumgreiningar á árangri samkvæmt 6MWT-prófi í mánuði 30 og KCCQ-OS spurningalistanum í mánuði 30 voru tölfræðilega marktækar bæði fyrir 80 mg og 20 mg skammta af tafamidismeglúminu, borið saman við lyfleysu, og voru niðurstöður svipaðar fyrir báðar skammtastærðir.

Niðurstöður varðandi verkun 61 mg af tafamidis liggja ekki fyrir þar sem ekki var lagt mat á þá samsetningu í tvíblindu, slembiröðuðu 3. stigs rannsókninni með samanburði við lyfleysu.

Hlutfallslegt aðgengi 61 mg af tafamidis er svipað og aðgengi 80 mg af tafamidismeglúmíni við jafnvægi (sjá kafla 5.2).

Hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum leiddi gjöf stærri skammts en meðferðarskammts, staks 400 mg skammts af tafamidislausn til inntöku, ekki til lengingar á QTc-bili.

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á tafamidis hjá öllum undirhópum barna við transtýretín mýlildiskvilla (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Eftir inntöku mjúks hylkis einu sinni á dag næst hámarksþéttni (C_{max}) innan tíma (t_{max}) sem er að miðgildi 4 klukkustundir fyrir tafamidis 61 mg og 2 klukkustundir fyrir tafamidismeglúmín 80 mg (4 x 20 mg), við skömmun á fastandi maga. Samtímis inntaka fitu- og hitaeningaríkrar máltíðar breytti hraða frásogs en ekki umfangi þess. Samkvæmt þessum niðurstöðum er hægt að taka tafamidis með eða án fæðu.

Dreifing

Tafamidis er mjög próteinbundið (> 99%) í plasma. Dreifingarrúmmál við jafnvægi er 18,5 lítrar.

Umfang bindingar tafamidis við plasmaprótein hefur verið metið í plasma dýra og manna. Sækni tafamidis í TTR er meiri en í albúmín. Þess vegna er líklegt að tafamidis bindist aðallega TTR í plasma, þrátt fyrir hlutfallslega umtalsvert hærri þéttni albúmíns (600 μ M) en TTR (3,6 μ M).

Umbrot og brotthvarf

Engin bein vísbinding er um útskilnað tafamidis í galli hjá mönnum. Gögn úr forklínískum rannsóknum hafa bent til þess að tafamidis sé umbrotið með glúkúróníderingu og skilið út í galli. Þessi umbrotsleið er sennileg hjá mönnum, þar sem u.þ.b. 59% af gefnum skammti endurheimtast í hægðum og u.þ.b. 22% í þvagi. Samkvæmt niðurstöðum þýðisgreininga á lyfjahvörfum er úthreinsun tafamidis eftir inntöku 0,263 l/klst. og meðalhelmingunartími hjá þýðinu u.þ.b. 49 klst.

Línulegt samhengi skammtastærðar og tíma

Útsetning við skömmun tafamidismeglúmíns einu seinni á dag hækkaði við hækkaða skammta allt að 480 mg stökum skammti og endurteknum skömmum sem námu allt að 80 mg/dag. Hækkanir voru almennt í hlutfalli við skammta eða nálægt því og úthreinsun tafamidis var stöðug óháð tíma.

Hlutfallslegt aðgengi 61 mg af tafamidis er svipað og aðgengi 80 mg af tafamidismeglúmíni við jafnvægi. Tafamidis og tafamidismeglúmín eru ekki útskiptanleg mg fyrir mg.

Lyfjahvarfabreytur voru svipaðar eftir staka og endurtekna 20 mg skammta af tafamidismeglúmíni, sem bendir til þess að hvorki sé um að ræða örvun né hömlun á umbroti tafamidis.

Þegar tafamidismeglúmín 15 mg til 60 mg mixtúra var tekin einu sinni á dag í 14 daga náðist jafnvægi á 14. degi.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert lifrarstarfsemi

Lyfjahvarfagögn benda til þess að almenn útsetning fyrir tafamidismeglúmíni sé minnkuð (u.þ.b. 40%) og heildarúthreinsun þess sé aukin (0,52 l/klst. borið saman við 0,31 l/klst.) hjá sjúklingum með miðlungi skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh stig 7-9, að báðum meðtöldum), borið saman við

heilbrigða einstaklinga, vegna þess að hærra hlutfall tafamidis er óbundið. Þar sem þéttni TTR er lægri hjá sjúklingum með miðlungi skerta lifrarstarfsemi en hjá heilbrigðum einstaklingum er skammtaaðlögun ekki nauðsynleg þar sem hlutfall tafamidis og markefnisins TTR ætti að duga til að valda stöðugleika TTR fjórliðunnar. Útsetning tafamidis hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi er óþekkt.

Skert nýrnastarfsemi

Tafamidis hefur ekki verið rannsakað sérstaklega hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi í sérstakri rannsókn. Áhrif kreatínínúthreinsunar á lyfjahvörf tafamidis voru metin með þýðisgreiningu á lyfjahvörfum hjá sjúklingum með kreatínínúthreinsun meiri en 18 ml/mín. Mat á lyfjahvörfum benti ekki til þess að neinn munur væri á úthreinsun tafamidis eftir inntöku hjá sjúklingum með kreatínínúthreinsun minni en 80 ml/mín og sjúklingum með kreatínínúthreinsun 80 ml/mín eða meiri. Ekki er talið að nauðsynlegt sé að breyta skömmtum hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi.

Aldraðir

Niðurstöður úr þýðisgreiningum á lyfjahvörfum sýna að úthreinsun eftir inntöku við jafnvægi var metin 15% minni hjá einstaklingum ≥ 65 ára en hjá einstaklingum yngri en 65 ára. Hins vegar veldur þessi mismunur á úthreinsun $< 20\%$ hækkun á meðaltali C_{max} og AUC samanborið við yngri einstaklinga og hefur ekki klíniska þýðingu.

Tengsl lyfjahvarfa og lyfhrifa

In vitro gögn benda til að tafamidis hafi ekki marktækt hamlandi áhrif á cytókróm P450 ensímin CYP1A2, CYP3A4, CYP3A5, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 og CYP2D6. Ekki er búist við að tafamidis valdi milliverkunum sem skipta máli klínískt vegna örvunar CYP1A2, CYP2B6 eða CYP3A4.

Rannsóknir *in vitro* benda til þess að ólíklegt sé að tafamidis í þéttni sem skiptir máli klínískt muni valda milliverkunum altækt við hvarfefni UDP glúkúrónósýltransferasa (UGT). Tafamidis kann að hamla virkni UGT1A1 í þörmum.

Tafamidis í þéttni sem skiptir máli klínískt hefur litla hamlandi virkni gegn MDR1 (Multi-Drug Resistant Protein, einnig nefnt P-glykóprótein; P-gp), bæði altækt og í meltingarvegi, OCT2 (organic cation transporter 2), MATE1 (multidrug and toxin extrusion transporter 1) og MATE2K, eða OATP1B1 (organic anion transporting polypeptide 1B1) og OATP1B3.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, frjósemi og frumþroska fósturs, eiturverkunum á erfðaeftni og krabbameinsvaldandi áhrifum. Í rannsóknum á eiturverkunum endurtekinna skammta og rannsóknum á krabbameinsvaldandi áhrifum komu í ljós eituráhrif á lifur hjá þeim tegundum sem rannsakaðar voru. Áhrif á lifur sáust við útsetningu sem var u.þ.b. sú sama og AUC hjá mönnum við jafnvægi með meðferðarskammtinum sem er 61 mg af tafamidis.

Í rannsókn á eiturverkun á þroskun hjá kaninum sást væg aukning vansköpunar og breytileika í beinagrind, fósturlát hjá nokkrum kvendýrum, minnkuð lifun fósturvísis og fósturs og minnkaður fósturþungi við útsetningu sem nam u.þ.b. $\geq 2,1$ sinnum því AUC sem sést hjá mönnum við jafnvægi með meðferðarskammtinum sem er 61 mg af tafamidis.

Í rannsókn á áhrifum tafamidis á þroskun fyrir og eftir fæðingu hjá rottum sáust minnkuð lifun og minnkuð þyngd unga þegar móður voru gefnir skammtar sem námu 15 og 30 mg/kg/dag meðan á meðgöngu stóð og ungar voru á spena. Minni þungi karlkyns unga tengdist seinkun kynþroska (aðskilnaði forhúðar frá slímhúð) við 15 mg/kg/dag. Lakari frammistaða í vatns-völundarhúsprófi, sem mælir námsgetu og minni, kom fram við 15 mg/kg/dag. Mesta þéttni sem hafði engin skaðleg áhrif (no-observable-adverse-effect level, NOAEL) á lífslíkur og vöxt hjá fyrstu kynslóð afkvæma eftir að mæður höfðu fengið tafamidis meðan á meðgöngu stóð og ungar voru á spena var 5 mg/kg/dag

(jafngildur skammtur fyrir menn = 0,8 mg/kg/dag), sem er u.þ.b. jafnt meðferðarskammtinum sem er 61 mg af tafamidis.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Hylki:

Gelatín (E 441)
Glýserín (E 422)
Rautt járnoxíð (E 172)
Sorbitan
Sorbitól (E 420)
Mannítól (E 421)
Hreinsað vatn

Innihald hylkis:

Makrógól 400 (E 1521)
Pólýsorbit 20 (E 432)
Póvídón (K-gildi 90)
Bútýlhýdroxýtólúen (E 321)

Prentblek (Opacode hvítt)

Etýlalkóhól
Ísóprópýlalkóhól
Hreinsað vatn
Makrógól 400 (E 1521)
Pólývínýlasetatþalat
Própýlenglýkól (E 1520)
Títan tvíoxíð (E 171)
Ammóníumhýdroxíð (E 527) 28%

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

2 ár

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engar.

6.5 Gerð fláts og innihald

PVC/PA/ál/PVC-ál rifgötuð stakskammtaþynna.

Pakkningastærðir: pakkning með 30 x 1 mjúku hylki og fjölpakkning með 90 (3 pökkum með 30 x 1) mjúkum hylkjum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 16. nóvember 2011
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 22. júlí 2016

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar <http://www.serlyfjaskra.is>.

VIÐAUKI II

- A. **FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. **FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU
OG NOTKUN**
- C. **AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. **FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**
- E. **SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR
ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS SEM GEFIÐ HEFUR VERIÐ ÚT
SAMKVÆMT FERLI UM UNÐANTEKNINGARTILVIK**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Belgía

Eða

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

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.

- **Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu**

Áður en Vyndaqel (tafamidis) er markaðssett í hverju aðildarlandi þarf markaðsleyfishafi að ná samkomulagi við lyfjafirvöld viðkomandi lands um innihald og framsetningu leiðbeininga fyrir heilbrigðisstarfsmenn, þ.m.t. miðlunarform, dreifingu og aðra þætti fræðsluáætlunarinnar.

Upplýsingum til heilbrigðisstarfsmanna er ætlað að auka meðvitund lækna sem ávísa lyfinu varðandi:

- Þörf fyrir að upplýsa sjúklinga um viðeigandi varúðarráðstafanir við notkun tafamidis, einkum að forðast þungun og nota örugga getnaðarvörn.
- Ráðgjöf til kvenkyns sjúklinga um að láta lækinn vita tafarlaust ef þær hafa fengið tafamidis á meðgöngu (eða innan 1 mánaðar fyrir þungun), svo lækni geti skráð og metið tilvikið.
- Þátttöku í TESPO-áætluninni (Tafamidis Enhanced Surveillance for Pregnancy Outcomes) varðandi notkun tafamidis á meðgöngu, til að skrá viðbótarupplýsingar um afdrif meðgöngu, fæðingu, heilsufar nýbura/ungbarns og 12 mánaða eftirfylgni með áföngum sem nást; nánari upplýsingar um hvernig eigi að standa að því að tilkynna þungun hjá konum sem fá Vyndaqel (tafamidis) verða veittar.
- Ráðleggingar til sjúklinga um að hafa samband við lækinn varðandi allar aukaverkanir sem koma fram meðan þeir taka tafamidis og áminningu til lækna og lyfjafræðinga um að tilkynna aukaverkanir sem grunur leikur á að tengist Vyndaqel (tafamidis).
- Klínískt viðmið fyrir greiningu ATTR-CM, áður en tafamidis er ávísað, til að forðast að gefa ógjaldgengum sjúklingum lyfið.
- Að hvetja sjúklinga til þátttöku í THAOS-sjúklingaskránni (Transthyretin-Associated Amyloidosis Outcome Survey). Nánari upplýsingar verða veittar um hvernig skrá eigi sjúklinga í þessa alþjóðlegu sjúklingaskrá í gegnum þáttökusetur (listi yfir þáttökusetur ESB verður látinn í té).

Markaðsleyfishafi skal tryggja að allir heilbrigðisstarfsmenn sem búast má við að ávísi tafamidis í hverju landi þar sem lyfið er markaðssett hafi aðgang að eða fái afhent eftirtalið fræðsluefni:

Upplýsingar fyrir heilbrigðisstarfsmenn, með lista yfir rannsóknasetur innan Evrópu sem taka þátt í THAOS-rannsókninni (Transthyretin-Associated Amyloidosis Outcome Survey).

E. SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS SEM GEFIÐ HEFUR VERIÐ ÚT SAMKVÆMT FERLI UM UNDANTEKNINGARTILVIK

Þetta lyf hefur verið samþykkt samkvæmt ferli um undantekningartilvik og í samræmi við grein 14(8) í reglugerð (EB) nr. 726/2004 skal markaðsleyfishafi framkvæma eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

Lýsing	Tímamörk
Markaðsleyfishafi skal leggja fram árlega nýjar upplýsingar um áhrif Vyndaqel á framvindu sjúkdómsins og langtímaöryggi lyfsins hjá sjúklingum sem ekki eru með Val30Met stökkbreytingu.	Árlega, á sama tíma og lagðar eru fram samantektir á öryggi lyfsins (PSUR) (þar sem það á við)

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

Pakning með 30 x 1 mjúku hylki – með BLUE BOX

1. HEITI LYFS

Vyndaqel 20 mg mjúk hylki
tafamidismeglúmín

2. VIRK(T) EFNI

Hvert mjúkt hylki inniheldur 20 mg af míkroníseruðu tafamidismeglúmíni, sem jafngilda 12,2 mg af tafamidis.

3. HJÁLPAEFNI

Hylkin innihalda sorbitól (E 420). Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

30 x 1 mjúkt hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku

Til að fjarlægja hylki: rífið eitt stykki af þynnunni og þrýstið hylkinu gegnum álþynnuna.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 25°C.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/11/717/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Vyndaqel 20 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC {númer}
SN {númer}
NN {númer}

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

Fjölpakkning með 90 (3 pökkum af 30 x 1) mjúk hylki – með BLUE BOX

1. HEITI LYFS

Vyndaqel 20 mg mjúk hylki
tafamidismeglúmín

2. VIRK(T) EFNI

Hvert mjúkt hylki inniheldur 20 mg af míkroníseruðu tafamidismeglúmíni, sem jafngilda 12,2 mg af tafamidis.

3. HJÁLPAEFNI

Hylkin innihalda sorbitól (E 420). Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Fjölpakkning: 90 (3 pakkar með 30 x 1) mjúk hylki.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku

Til að fjarlægja hylki: rífið eitt stykki af þynnunni og þrýstið hylkinu gegnum álþynnuna.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 25°C.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/11/717/002

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Vyndaqel 20 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC {númer}
SN {númer}
NN {númer}

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

INNRI ASKJA

Pakkning með 30 – sem hluti af fjölpakkningu með 90 (3 pökkum af 30 x 1) mjúk hylki – án BLUE BOX

1. HEITI LYFS

Vyndaqel 20 mg mjúk hylki
tafamidismeglúmín

2. VIRK(T) EFNI

Hvert mjúkt hylki inniheldur 20 mg af míkroníseruðu tafamidismeglúmíni, sem jafngilda 12,2 mg af tafamidis.

3. HJÁLPAREFNI

Hylkin innihalda sorbitól (E 420). Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

30 x 1 mjúkt hylki. Hluti af fjölpakkningu, pakkningarnar má ekki selja stakar.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku

Til að fjarlægja hylki: rífið eitt stykki af þynnunni og þrýstið hylkinu gegnum álþynnuna.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 25°C.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/11/717/002

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Vyndaqel 20 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á ekki við

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

Á ekki við

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM

ÞYNNA

Götuð stakskammtaþynna með 10 x 20 mg Vyndaqel mjúkum hylkjum

1. HEITI LYFS

Vyndaqel 20 mg mjúk hylki

tafamidismeglúmín

2. NAFN MARKADSLEYFISHAFA

Pfizer Europe MA EEIG (sem MA Holder logo)

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

Pakkning með 30 x 1 mjúkt hylki – með BLUE BOX

1. HEITI LYFS

Vyndaqel 61 mg mjúk hylki
tafamidís

2. VIRK(T) EFNI

Hvert mjúkt hylki inniheldur 61 mg af míkroníseruðu tafamidís.

3. HJÁLPAEFNI

Hylkin innihalda sorbitól (E 420). Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

30 x 1 mjúkt hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku

Til að fjarlægja hylki: rífið eitt stykki af þynnunni og þrýstið hylkinu gegnum álþynnuna.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/11/717/003

13. LOTUNUMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Vyndaqel 61 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC {númer}
SN {númer}
NN {númer}

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**YTRI ASKJA****Fjölpakkning með 90 (3 pökkum af 30 x 1) mjúk hylki – með BLUE BOX****1. HEITI LYFS**

Vyndaqel 61 mg mjúk hylki
tafamidís

2. VIRK(T) EFNI

Hvert mjúkt hylki inniheldur 61 mg af míkroníseruðu tafamidís.

3. HJÁLPAEFNI

Hylkin innihalda sorbitól (E 420). Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Fjölpakkning: 90 (3 pakkar með 30 x 1) mjúk hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku

Til að fjarlægja hylki: rífið eitt stykki af þynnunni og þrýstið hylkinu gegnum álþynnuna.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNUMER

EU/1/11/717/004

13. LOTUNUMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Vyndaqel 61 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC {númer}
SN {númer}
NN {númer}

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

INNRI ASKJA

Pakkning með 30 – fyrir fjölpakkningu með 90 (3 pakkningar með 30 x 1) mjúk hylki – án BLUE BOX

1. HEITI LYFS

Vyndaqel 61 mg mjúk hylki
tafamidis

2. VIRK(T) EFNI

Hvert mjúkt hylki inniheldur 61 mg af míkroníseruðu tafamidis.

3. HJÁLPAREFNI

Hylkin innihalda sorbitól (E 420). Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

30 x 1 mjúkt hylki. Hluti af fjölpakkningu, pakkningarnar má ekki selja stakar.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku

Til að fjarlægja hylki: rífið eitt stykki af þynnunni og þrýstið hylkinu gegnum álpynnuna.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/11/717/004

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Vyndaqel 61 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á ekki við.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

Á ekki við.

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNA**
Götuð stakskammtaþynna með 10 x 61 mg Vyndaqel mjúkum hylkjum

1. HEITI LYFS

Vyndaqel 61 mg mjúk hylki
tafamidís

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Pfizer Europe MA EEIG (sem MA Holder logo)

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Vyndaqel 20 mg mjúk hylki tafamidismeglúmín

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Vyndaqel og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Vyndaqel
3. Hvernig nota á Vyndaqel
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Vyndaqel
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Vyndaqel og við hverju það er notað

Vyndaqel inniheldur virka efnið tafamidis.

Vyndaqel er lyf við sjúkdómi sem nefnist transtýretín mýlildi. Transtýretín mýlildi stafar af því að prótein sem nefnist transtýretín (TTR) starfar ekki eðlilega. TTR er efni sem flytur önnur efni, svo sem hormón, um líkamann.

Hjá þeim sem hafa þennan sjúkdóm brotnar TTR upp og getur myndað þræði sem nefnast mýlildi. Mýlildi getur safnast upp í kringum taugar (það kallast transtýretín mýlildis fjöltaugakvilli eða ATTR-PN) og víðar í líkamanum. Mýlildið veldur einkennum sjúkdómsins. Þegar það gerist kemur sjúkdómurinn í veg fyrir að taugarnar starfi eðlilega.

Vyndaqel getur komið í veg fyrir að TTR brotni upp og myndi mýlildi. Lyfið er notað til að meðhöndla fullorðna einstaklinga með þennan sjúkdóm, sem orðið hafa fyrir taugaskaða (einstaklingar sem hafa fjöltaugakvilla með einkennum) til að fresta frekari framgangi sjúkdómsins.

2. Áður en byrjað er að nota Vyndaqel

Ekki má nota Vyndaqel

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir tafamidismeglúmíni eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en Vyndaqel er notað.

- Konur á barneignaraldri eiga að nota getnaðarvarnir meðan þær taka Vyndaqel og í einn mánuð eftir að þær hætta að taka Vyndaqel. Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun Vyndaqel hjá þunguðum konum.

Börn og unglingar

Börn og unglingar fá ekki einkenni transtýretín mýlildis. Vyndaqel er því ekki notað hjá börnum og unglingum.

Notkun annarra lyfja samhliða Vyndaqel

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita ef einhver eftirtalinn lyfja eru tekin:

- bólgueyðandi lyf sem ekki eru sterar (NSAID)
- þvagræsilyf (t.d. fúrósemíð, búmetaníð)
- krabbameinslyf (t.d. metótrexat, imatinib)
- statín (t.d. rosuvastatín)
- veirulyf (t.d. oseltamivír, tenófóvír, gancíklóvír, adefóvír, cidófóvír, lamivúdín, zídóvúdín, zalsitabín).

Meðganga, brjóstgjöf og frjósemi

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

- Þungaðar konur og konur með börn á brjósti eiga ekki að taka Vyndaqel.
- Ef þú ert á barneignaraldri verður þú að nota getnaðarvarnir meðan þú tekur lyfið og í einn mánuð eftir að þú hættir því.

Akstur og notkun véla

Talið er að Vyndaqel hafi engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

Vyndaqel inniheldur sorbitól

Lyfið inniheldur ekki meira en 44 mg af sorbitóli í hverju hylki. Sorbitól breytist í frúktósa.

3. Hvernig nota á Vyndaqel

Notið lyfið alltaf eins og lækinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Ráðlagður skammtur er eitt Vyndaqel 20 mg (tafamidismeglúmín) hylki til inntöku einu sinni á sólarhring.

Ef þú kastar upp eftir að þú tekur lyfið og heilt Vyndaqel hylkið er sýnilegt skalt þú taka annan skammt af Vyndaqel sama dag; ef ekkert Vyndaqel hylki er sýnilegt ætti ekki að taka annan skammt, heldur halda töku Vyndaqel áfram næsta dag eins og vanalega.

Lyfjagið

Vyndaqel er til inntöku.
Gleypa á mjúku hylkin heil og hvorki mylja þau né deila.
Taka má hylkin með eða án fæðu.

Leiðbeiningar til að losa hylki úr þynnunni

- Notið rifgatalínuna til að rífa eitt stykki af þynnunni
- Þrýstið hylkinu gegnum álþynnuna

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ekki á að taka fleiri hylki en læknirinn mælir fyrir um. Ef þú tekur fleiri hylki en þér hefur verið sagt að gera skaltu hafa samband við lækninn.

Ef gleymist að taka Vyndaqel

Ef þú gleymir að taka skammt skaltu taka hylkið um leið og þú manst eftir því. Ef minna en 6 klukkustundir eru að næsta skammti skaltu sleppa skammtinum sem gleymdist og taka næsta skammt á venjulegum tíma. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Ef hætt er að nota Vyndaqel

Ekki hætta að nota Vyndaqel án þess að ræða fyrst við lækninn. Þar sem Vyndaqel verkar með því að auka stöðugleika TTR próteinsins getur það orðið óstöðugt ef þú hættir að taka Vyndaqel og sjúkdómurinn gæti versnað.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Mjög algengar, geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum, taldar upp hér að neðan:

- Niðurgangur
- Sýking í þvagrás (meðal einkenna geta verið verkur eða sviði við þvaglát og þörf fyrir tíð þvaglát)
- Sýking í leggöngum hjá konum
- Magaverkur eða verkur í kviðarholi

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Vyndaqel

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á þynnunni og öskjunni. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið við lægri hita en 25°C.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Vyndaqel inniheldur

- Virka innihaldsefnið er tafamidis. Hvert hylki inniheldur 20 mg af míkroníseruðu tafamidismeglúminí, sem jafngilda 12,2 mg af tafamidis.
- Önnur innihaldsefni eru: gelatín (E 441), glýserín (E 422), sorbitól (E 420) [sjá kafla 2 „Vyndaqel inniheldur sorbitól“], mannítól (E 421), sorbitan, gult járnoxíð (E 172), titantvíoxíð (E 171), hreinsað vatn, makrógól 400 (E 1521), sorbitaneinóleat (E 494), pólýsorbat 80 (E 433), etýlalkóhól, ísóprópýlalkóhól, pólývínýlasetatþalat, própýlenglýkól (E 1520), karmín (E 120), brilliant blue FCF (E 133) og ammóníumhýdroxíð (E 527).

Lýsing á útliti Vyndaqel og pakkningastærðir

Vyndaqel mjúk hylki eru gul, ógegnæs, ílöng (u.þ.b. 21 mm) með „VYN 20“ áletruðu í rauðu. Vyndaqel er fáanlegt í tveimur pakkningastærðum í PVC/PA/ál/PVC-ál rifgataðri stakskammtaþynnunni: pakkningu með 30 x 1 mjúku hylki og í fjölpakkningu með 90 mjúkum hylkjum sem samanstendur af 3 öskjum sem hver inniheldur 30 x 1 mjúkt hylki. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Belgía

Eða

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

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 A.E.
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

Κύπρος

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

Latvija

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

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður {MM/ÁÁÁÁ}.

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi samkvæmt ferli um „undantekningartilvik“. Það þýðir að vegna þess hve sjaldgæfur sjúkdómurinn er hefur ekki reynst mögulegt að afla allra tilskilinna gagna um lyfið.

Lyfjastofnun Evrópu metur árlega allar nýjar upplýsingar um lyfið og fylgiseðillinn verður uppfærður eftir því sem þörf krefur.

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/> og á vef Lyfjastofnunar <http://www.serlyfjaskra.is>. Þar eru líka tenglar á aðra vefi um sjaldgæfa sjúkdóma og lyf við þeim.

Ef erfitt er að lesa þennan fylgiseðil eða ef þú óskar eftir að fá hann á öðru formi getur þú haft samband við umboðsaðila markaðsleyfishafa, sjá fylgiseðilinn.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Vyndaqel 61 mg mjúk hylki tafamidis

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Vyndaqel og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Vyndaqel
3. Hvernig nota á Vyndaqel
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Vyndaqel
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Vyndaqel og við hverju það er notað

Vyndaqel inniheldur virka efnið tafamidis.

Vyndaqel er lyf við sjúkdómi sem nefnist transtýretín mýlildi. Transtýretín mýlildi stafar af því að prótein sem nefnist transtýretín (TTR) starfar ekki eðlilega. TTR er efni sem flytur önnur efni, svo sem hormón, um líkamann.

Hjá þeim sem hafa þennan sjúkdóm brotnar TTR upp og getur myndað þræði sem nefnast mýlildi. Mýlildi getur safnast upp í kringum hjartað (það kallast transtýretín mýlildis hjartavöðvakvilli eða ATTR-CM) og víðar í líkamanum. Mýlildið veldur einkennum sjúkdómsins. Þegar það gerist í hjarta kemur sjúkdómurinn í veg fyrir að hjartað starfi eðlilega.

Vyndaqel getur komið í veg fyrir að TTR brotni upp og myndi mýlildi. Lyfið er notað til að meðhöndla fullorðna einstaklinga með þennan sjúkdóm, sem orðið hafa fyrir áhrifum á hjarta (einstaklingar sem hafa hjartavöðvakvilla með einkennum).

2. Áður en byrjað er að nota Vyndaqel

Ekki má nota Vyndaqel

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir tafamidis eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en Vyndaqel er notað.

- Konur á barneignaraldri eiga að nota getnaðarvarnir meðan þær taka Vyndaqel og í einn mánuð eftir að þær hætta að taka Vyndaqel. Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun Vyndaqel hjá þunguðum konum.

Börn og unglingar

Börn og unglingar fá ekki einkenni transtýretín mýlildis. Vyndaqel er því ekki notað hjá börnum og unglingum.

Notkun annarra lyfja samhliða Vyndaqel

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita ef einhver eftirtalinn lyfja eru tekin:

- bólgueyðandi lyf sem ekki eru sterar (NSAID)
- þvagræsilyf (t.d. fúrósemíð, búmetaníð)
- krabbameinslyf (t.d. metótrexat, imatinib)
- statín (t.d. rosuvastatín)
- veirulyf (t.d. oseltamivír, tenófóvír, gancíklóvír, adefóvír, cidófóvír, lamivúdín, zídóvúdín, zalsitabín).

Meðganga, brjóstgjöf og frjósemi

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

- Þungaðar konur og konur með börn á brjósti eiga ekki að taka Vyndaqel.
- Ef þú ert á barneignaraldri verður þú að nota getnaðarvarnir meðan þú tekur lyfið og í einn mánuð eftir að þú hættir því.

Akstur og notkun véla

Talið er að Vyndaqel hafi engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

Vyndaqel inniheldur sorbitól

Lyfið inniheldur ekki meira en 44 mg af sorbitóli í hverju hylki. Sorbitól breytist í frúktósa.

3. Hvernig nota á Vyndaqel

Notið lyfið alltaf eins og lækinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Ráðlagður skammtur er eitt Vyndaqel 61 mg (tafamidis) hylki til inntöku einu sinni á sólarhring.

Ef þú kastar upp eftir að þú tekur lyfið og heilt Vyndaqel hylkið er sýnilegt skalt þú taka annan skammt af Vyndaqel sama dag; ef ekkert Vyndaqel hylki er sýnilegt ætti ekki að taka annan skammt, heldur halda töku Vyndaqel áfram næsta dag eins og vanalega.

Lyfjagjöf

Vyndaqel er til inntöku.
Gleypa á mjúku hylkin heil og hvorki mylja þau né deila.
Taka má hylkin með eða án fæðu.

Leiðbeiningar til að losa hylki úr þynnunni

- Notið rifgatalínuna til að rífa eitt stykki af þynnunni.
- Þrýstið hylkinu gegnum álþynnuna.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ekki á að taka fleiri hylki en lækningin mælir fyrir um. Ef þú tekur fleiri hylki en þér hefur verið sagt að gera skaltu hafa samband við lækningin.

Ef gleymist að taka Vyndaqel

Ef þú gleymir að taka skammt skaltu taka hylkið um leið og þú manst eftir því. Ef minna en 6 klukkustundir eru að næsta skammti skaltu sleppa skammtinum sem gleymdist og taka næsta skammt á venjulegum tíma. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Ef hætt er að nota Vyndaqel

Ekki hætta að nota Vyndaqel án þess að ræða fyrst við lækningin. Þar sem Vyndaqel verkar með því að auka stöðugleika TTR próteinsins getur það orðið óstöðugt ef þú hættir að taka Vyndaqel og sjúkdómurinn gæti versnað.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Í klínískum rannsóknum voru aukaverkanir hjá sjúklingum sem tóku Vyndaqel yfirleitt svipaðar aukaverkunum hjá sjúklingum sem ekki tóku Vyndaqel. Oftar var tilkynnt um vindgang og hækkuð gildi á lifrarprófum hjá sjúklingum með ATTR-CM sem fengu meðferð með Vyndaqel.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækningin, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Vyndaqel

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á þynnunni og öskjunni. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Vyndaqel inniheldur

- Virka innihaldsefnið er tafamidis. Hvert hylki inniheldur 61 mg af míkróniseruðu tafamidis.
- Önnur innihaldsefni eru: gelatín (E 441), glýserín (E 422), sorbitól (E 420) [sjá kafla 2 „Vyndaqel inniheldur sorbitól“], mannítól (E 421), sorbitan, rautt járnóxíð (E 172), hreinsað vatn, makrógól 400 (E 1521), pólýsorbit 20 (E 432), póvidón (K-gildi 90), bútýlhýdroxýtólúen (E 321), etýlalkóhól, ísóprópýlalkóhól, pólývínýlasetatþalat, própýlenglýkól (E 1520), títan tvíoxíð (E 171) og ammóníumhýdroxíð (E 527).

Lýsing á útliti Vyndaqel og pakkningastærðir

Vyndaqel mjúk hylki eru rauðbrún, ógegnsæ, ílöng (u.þ.b. 21 mm) með „VYN 61“ áletruðu í hvítu. Vyndaqel er fáanlegt í tveimur pakkningastærðum í PVC/PA/ál/PVC-ál rifgataðri stakskammtaþynnu: pakkningu með 30 x 1 mjúku hylki og í fjölpakkningu með 90 mjúkum hylkjum sem samanstendur af 3 öskjum sem hver inniheldur 30 x 1 mjúkt hylki. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Belgía

Eða

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

Deutschland

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

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

Pfizer Ελλάς A.E.
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

Κύπρος

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

Latvija

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

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður {MM/ÁÁÁÁ}.

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/> og á vef Lyfjastofnunar <http://www.serlyfjaskra.is>. Þar eru líka tenglar á aðra vefi um sjaldgæfa sjúkdóma og lyf við þeim.

Ef erfitt er að lesa þennan fylgiseðil eða ef þú óskar eftir að fá hann á öðru formi getur þú haft samband við umboðsaðila markaðsleyfishafa, sjá fylgiseðilinn.