

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

## **1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Vyndaqel 20 mg capsule molli

## **2 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ciascuna capsula molle contiene tafamidis meglumine micronizzato 20 mg equivalente a 12,2 mg di tafamidis.

### Eccipiente con effetti noti

Ciascuna capsula molle contiene non più di 44 mg di sorbitolo (E420).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## **3 FORMA FARMACEUTICA**

Capsula molle

Le capsule sono di colore giallo, opache, di forma oblunga (circa 21 mm) contrassegnate con la dicitura "VYN 20" in rosso.

## **4 INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Vyndaqel è indicato per il trattamento dell'amiloidosi da transtiretina nei pazienti adulti affetti da polineuropatia sintomatica di stadio 1 al fine di ritardare la compromissione neurologica periferica.

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

Il trattamento deve essere istituito e mantenuto sotto controllo di un medico esperto nel trattamento di pazienti affetti da polineuropatia amiloide da transtiretina.

#### Posologia

La dose raccomandata di tafamidis meglumine è di 20 mg in monosomministrazione giornaliera per via orale.

Qualora sopraggiunga vomito dopo la somministrazione e sia individuata la capsula intatta di Vyndaqel, se possibile bisogna assumere un'ulteriore dose di Vyndaqel. Se non viene individuata la capsula, non è necessaria alcuna dose aggiuntiva e si potrà assumere la dose successiva il giorno dopo, come previsto.

## Popolazioni speciali

### *Anziani*

I dati relativi all'impiego di questo medicinale nei pazienti anziani sono molto limitati. Non è richiesto alcun aggiustamento del dosaggio in questa popolazione di pazienti ( $\geq 65$  anni).

### *Compromissione epatica e renale*

Non sono richiesti aggiustamenti posologici nei pazienti con compromissione renale o con compromissione epatica da lieve a moderata. Tafamidis meglumine non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica severa, pertanto si raccomanda cautela in questi pazienti (vedere paragrafo 5.2).

### *Popolazione pediatrica*

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di tafamidis nella popolazione pediatrica.

## Modo di somministrazione

Via orale.

Le capsule molli devono essere deglutite intere, senza masticarle né romperle, con o senza cibo.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

Le donne in età fertile devono utilizzare un sistema di contraccezione efficace in caso di trattamento con tafamidis meglumine e continuare ad utilizzarlo per un mese dopo l'interruzione del trattamento con tafamidis meglumine (vedere paragrafo 4.6).

Tafamidis meglumine deve essere aggiunto al trattamento standard impiegato in pazienti affetti da polineuropatia amiloide familiare da transtiretina (TTR-FAP). I medici devono monitorare i pazienti e continuare a valutare se sopraggiunga la necessità di ulteriori terapie, tra cui il trapianto di fegato, previsto dal trattamento standard per questa patologia. Poiché non sono disponibili dati relativi all'uso di tafamidis meglumine in pazienti sottoposti a trapianto di fegato, il trattamento con tafamidis meglumine deve essere interrotto in pazienti che si sottopongono a trapianto di fegato.

Vyndaqel contiene sorbitolo (E420). I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio non devono assumere questo medicinale.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

In uno studio clinico condotto in volontari sani, tafamidis meglumine non ha prodotto alcuna induzione né inibizione dell'enzima CYP3A4 del citocromo P450.

Analogamente, i dati *in vitro* mostrano che tafamidis meglumine non inibisce in modo significativo gli isoenzimi CYP1A2, CYP3A4, CYP3A5, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 e CYP2D6 del citocromo P450.

Studi *in vitro* condotti con tafamidis meglumine suggeriscono che è improbabile che tafamidis meglumine causi interazioni farmacologiche a concentrazioni clinicamente rilevanti con i substrati dell'UDP-glucuronosil transferasi (UGT), i trasportatori della P-gp o i polipeptidi trasportatori di anioni organici (OATP1B1 e 1B3).

Tuttavia, tafamidis meglumine *in vitro* inibisce il trasportatore di efflusso BCRP (*Breast Cancer Resistant Protein* - proteina di resistenza del cancro al seno) con  $IC_{50}=1,16 \mu\text{mol}$  e può causare interazioni farmacologiche a concentrazioni clinicamente rilevanti con i substrati di questo trasportatore (ad es. metotressato, rosuvastatina, imatinib).

Analogamente, tafamidis meglumine inibisce i trasportatori di captazione OAT1 e OAT3 (trasportatori degli anioni organici) rispettivamente con  $IC_{50}=2,9 \mu\text{mol}$  e  $IC_{50}=2,36 \mu\text{mol}$  e può causare interazioni farmacologiche a concentrazioni clinicamente rilevanti con i substrati di questi trasportatori (ad es. farmaci antinfiammatori non steroidei, bumetanide, furosemide, lamivudina, metotressato, oseltamivir, tenofovir, ganciclovir, adefovir, cidofovir, zidovudina, zalcitabina).

Non sono stati effettuati studi di interazione per valutare l'effetto di altri medicinali su tafamidis meglumine.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono utilizzare un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento con tafamidis meglumine e, data la lunga emivita del principio attivo, durante il mese successivo all'interruzione del trattamento.

##### Gravidanza

Non vi sono dati sull'uso di tafamidis meglumine in donne in gravidanza. Gli studi condotti su animali hanno evidenziato effetti tossici sullo sviluppo (vedere paragrafo 5.3). Tafamidis meglumine non è raccomandato in gravidanza né in donne in età fertile che non utilizzano un metodo contraccettivo efficace.

##### Allattamento

I dati di farmacodinamica/tossicologia tratti dagli studi condotti negli animali hanno evidenziato che tafamidis viene escreto nel latte materno. Non è possibile escludere un eventuale rischio per i neonati/infanti. Tafamidis meglumine non deve essere assunto durante l'allattamento con latte materno.

##### Fertilità

Negli studi pre-clinici non è stato osservato alcun effetto sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Sulla base del profilo farmacodinamico e farmacocinetico, si ritiene che tafamidis meglumine non alteri o alteri in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

##### Riassunto del profilo di sicurezza

I dati clinici complessivi si riferiscono all'esposizione di 127 pazienti affetti da polineuropatia amiloide da TTR trattati con 20 mg di tafamidis meglumine in somministrazione giornaliera per una media di 538 giorni (*range* compreso tra 15 e 994 giorni). Le reazioni avverse sono state generalmente di severità da lieve a moderata.

## Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse sono elencate qui di seguito in base alla classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA e suddivise per categorie di frequenza in base alla convenzione standard: Molto comune ( $\geq 1/10$ ), Comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), e Non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ). All'interno del gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine di gravità decrescente. Le reazioni avverse riportate dal programma clinico nella tabella sottostante riflettono i gradi in cui esse si sono verificate nello studio di Fase 3, in doppio cieco, placebo controllato (Fx-005).

<b>Classificazione per sistemi ed organi</b>	<b>Molto comune</b>
Infezioni e infestazioni	Infezioni delle vie urinarie
	Infezioni vaginali
Disturbi gastrointestinali	Diarrea
	Dolore addominale superiore

## Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

## **4.9 Sovradosaggio**

### Sintomi

Non sono stati segnalati casi di sovradosaggio acuto. Negli studi clinici su volontari sani, la dose massima somministrata di tafamidis è stata di 480 mg in dose singola e di 60 mg in monosomministrazione giornaliera per due settimane. Gli eventi avversi correlati al trattamento segnalati sono stati di intensità da lieve a moderata e includono: cefalea, sonnolenza, mialgia, insonnia, orzaiole, reazione di fotosensibilità e pre-sincope.

### Gestione

In caso di sovradosaggio, dovranno essere adottate le necessarie misure standard di supporto .

## **5 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Altri farmaci per il sistema nervoso, codice ATC N07XX08

### Meccanismo d'azione

Tafamidis meglumine è uno stabilizzatore specifico della transtiretina.

### Effetti farmacodinamici

La polineuropatia amiloide da TTR è una neuropatia degenerativa assonale progressiva e che presenta molteplici aspetti, ed è caratterizzata da compromissione sensitiva, motoria e autonoma. La dissociazione del tetramero di transtiretina in monomeri rappresenta la reazione limitante la velocità nella patogenesi della polineuropatia amiloide da TTR, nota anche come polineuropatia amiloide familiare da TTR (TTR-FAP). I monomeri ripiegati subiscono una parziale denaturazione producendo quindi degli intermedi monomerici amiloidogenici ripiegati diversamente. Tali intermedi si aggregano quindi in oligomeri solubili, protofilamenti, filamenti e fibrille amiloidi. Tafamidis si lega in modo non

cooperativo ai due siti di legame della tiroxina presenti nella forma tetramerica nativa di transtiretina, impedendo la loro dissociazione in monomeri. L'inibizione della dissociazione dei tetrameri di transtiretina costituisce il razionale di impiego di tafamidis in quanto rallenta la progressione della malattia.

### Efficacia e sicurezza clinica

Lo studio pivotal con tafamidis meglumine è uno studio della durata di 18 mesi, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo in cui sono state valutate la sicurezza e l'efficacia della monosomministrazione giornaliera di tafamidis meglumine 20 mg in 128 pazienti affetti da polineuropatia amiloide da TTR con mutazione V30M e malattia principalmente di stadio 1 (che non richiede assistenza di routine per la deambulazione). Le misure di *outcome* primarie erano il punteggio NIS-LL (*Neuropathy Impairment Score of the Lower Limb*), una valutazione da parte del medico dell'esame neurologico degli arti inferiori, e la qualità della vita in base al questionario Norfolk Qualità della vita – Neuropatia diabetica (*Norfolk Quality of Life - Diabetic Neuropathy - QOL-DN*), una valutazione da parte del paziente dell'impatto della patologia sul punteggio totale di qualità della vita [TQOL]. Altre misure di *outcome* includevano punteggi compositi per valutare la funzionalità delle fibre nervose di grosso calibro (conduzione nervosa, soglia vibratoria e variabilità della frequenza cardiaca in respirazione profonda - HRDB) e la funzionalità delle fibre nervose di piccolo calibro (soglia del dolore provocato da stimoli termici e di raffreddamento e HRDB) e valutazioni sullo stato nutrizionale mediante indice di massa corporea modificato (mBMI – BMI moltiplicato per albumina sierica in g/L). Ottantasei dei 91 pazienti che hanno completato il periodo di trattamento di 18 mesi sono stati successivamente arruolati in uno studio di estensione in aperto, durante il quale hanno assunto tutti tafamidis meglumine 20 mg in monosomministrazione giornaliera per ulteriori 12 mesi.

Dopo 18 mesi di trattamento, un numero maggiore di pazienti trattati con tafamidis meglumine sono risultati *responders* al questionario NIS-LL (variazione inferiore a 2 punti del punteggio NIS-LL). In tabella sono riportati i risultati relativi alle analisi pre-specificate degli *endpoints* principali:

<b>Vyndaqel vs Placebo: punteggi NIS-LL e TQOL a 18 mesi (Studio Fx-005)</b>		
	<b>Placebo</b>	<b>Vyndaqel</b>
<b>Analisi ITT pre-specificata</b>	<b>N=61</b>	<b>N=64</b>
<i>Responders</i> NIS-LL (% pazienti)	29,5%	45,3%
Differenza (Vyndaqel meno Placebo)	15,8%	
IC 95% della differenza (valore p)	-0,9%; 32,5% (0,068)	
Variazione del punteggio TQOL rispetto al valore basale della media dei minimi quadrati (ES)	7,2 (2,36)	2,0 (2,31)
Differenza delle medie dei minimi quadrati (ES)	-5,2 (3,31)	
IC 95% della differenza (valore p)	-11,8; 1,3 (0,116)	
<b>Analisi valutabile di efficacia pre-specificata</b>	<b>N=42</b>	<b>N=45</b>
<i>Responders</i> NIS-LL (% Pazienti)	38,1%	60,0%
Differenza (Vyndaqel meno Placebo)	21,9%	
IC 95% della differenza (valore p)	1,4%; 42,4% (0,041)	
Variazione del punteggio TQOL rispetto al valore basale della media dei minimi quadrati (ES)	8,9 (3,08)	0,1 (2,98)
Differenza delle medie dei minimi quadrati (ES)	-8,8 (4,32)	
IC 95% della differenza (valore p)	-17,4; -0,2 (0,045)	
<p>Nell'analisi ITT pre-specificata dei <i>responders</i> NIS-LL, i pazienti che hanno interrotto lo studio prima dei 18 mesi per essere sottoposti a trapianto di fegato sono stati classificati come <i>non-responders</i>. Nell'analisi valutabile di efficacia pre-specificata sono stati utilizzati i dati osservati per i pazienti che hanno completato il trattamento di 18 mesi previsto dal protocollo.</p>		

Gli *endpoints* secondari hanno dimostrato che il trattamento con tafamidis meglumine ha determinato un minore deterioramento della funzionalità neurologica e ha migliorato lo stato nutrizionale (mBMI) rispetto al placebo, come illustrato nella tabella di seguito riportata.

<b>Variazioni degli <i>endpoints</i> secondari a 18 mesi rispetto al valore basale della -media dei minimi quadrati (Errore Standard) (Popolazione Intent-to-Treat) (Study Fx-005)</b>				
	Placebo N=61	Vyndaqel N=64	Valore p	Variazione % con Vyndaqel rispetto al placebo
Variazione del punteggio NIS-LL rispetto al valore basale della <i>media dei minimi quadrati (ES)</i>	5,8 (0,96)	2,8 (0,95)	0,027	-52%
Variazione delle fibre di grosso calibro rispetto al valore basale della <i>media dei minimi quadrati (ES)</i>	3,2 (0,63)	1,5 (0,62)	0,066	-53%
Variazione dendriti delle fibre di piccolo calibro rispetto al valore basale della <i>media dei minimi quadrati (ES)</i>	1,6 (0,32)	0,3 (0,31)	0,005	-81%
Variazione mBMI rispetto al valore basale della <i>media dei minimi quadrati (ES)</i>	-33,8 (11,8)	39,3 (11,5)	<0,0001	NA
Il mBMI è stato calcolato moltiplicando l'albumina sierica per l'Indice di Massa Corporea. NA: Non applicabile In base all'analisi della varianza per misure ripetute con: variazione dal basale quale variabile dipendente, una matrice di covarianza non strutturata, trattamento, mese e trattamento per mese quali effetti fissi, e il soggetto quale effetto casuale nel modello.				

Nello studio di estensione in aperto, il tasso di variazione del punteggio NIS-LL nei 12 mesi di trattamento è stato analogo a quello osservato nei pazienti randomizzati e trattati con tafamidis nei precedenti 18 mesi in doppio cieco.

Benché i dati siano limitati, (uno studio in aperto su 21 pazienti), considerando il meccanismo d'azione di tafamidis e i risultati della stabilizzazione della TTR, è atteso che tafamidis meglumine possa produrre benefici in pazienti affetti da polineuropatia amiloide da TTR di stadio 1 dovuta a mutazioni diverse dalla V30M.

Non sono stati ancora del tutto stabiliti gli effetti di tafamidis sull'evoluzione della malattia cardiaca.

Nei volontari sani, una singola dose orale sovratrapeutica da 400 mg di tafamidis soluzione non ha mostrato un prolungamento dell'intervallo QTc.

L'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) ha derogato all'obbligo di presentare i risultati degli studi con tafamidis meglumine in tutti i sottogruppi di pazienti pediatrici con polineuropatia amiloide familiare (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso in pazienti pediatrici).

Questo medicinale è stato autorizzato in "circostanze eccezionali". Ciò significa che la rarità della malattia non è stato possibile ottenere informazioni complete su questo medicinale.

L'Agenzia europea dei medicinali esaminerà annualmente qualsiasi nuova informazione che si renderà disponibile su questo medicinale e il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) verrà aggiornato, se necessario.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

In seguito a somministrazione per via orale di una capsula molle, la concentrazione plasmatica massima ( $C_{max}$ ) è stata raggiunta dopo un tempo mediano di 2 ore ( $t_{max}$ ) dalla somministrazione a digiuno. La somministrazione concomitante di cibo ha ridotto la velocità di assorbimento, ma non l'entità dell'assorbimento. Questi risultati confermano la possibilità di somministrare tafamidis sia durante sia lontano dai pasti.

### Distribuzione

Il legame di tafamidis alle proteine plasmatiche è elevato (99,9%). Il volume apparente di distribuzione allo steady state è di 25,7 litri.

### Biotrasformazione ed eliminazione

Non vi sono evidenze esplicite dell'escrezione per via biliare di tafamidis nell'uomo. I dati pre-clinici suggeriscono che tafamidis viene metabolizzato per glucuronidazione e viene escreto attraverso il sistema epatobiliare. Questa via di biotrasformazione è plausibile nell'uomo in quanto circa il 59% della dose totale somministrata si ritrova nelle feci e circa il 22% nelle urine. In seguito alla somministrazione giornaliera di una dose di tafamidis meglumine 20 mg per 14 giorni in volontari sani, l'emivita media allo steady-state è stata di 59 ore e la clearance media totale è stata di 0,42 L/h.

### Linearità della dose e del tempo

I risultati della somministrazione di una dose di tafamidis meglumine da 15, 30 o 60 mg/die di tafamidis per 14 giorni hanno mostrato un aumento dose dipendente della  $C_{max}$  e dell'AUC nel passaggio dalla dose da 15 mg a quella da 30 mg e in misura meno proporzionale al passaggio dalla dose da 30 a quella da 60 mg, il che indica la saturazione del processo di assorbimento oltre i 30 mg.

I parametri farmacocinetici sono risultati analoghi in seguito alla somministrazione singola e alla somministrazione ripetuta di una dose da 20 mg, il che indica l'assenza di induzione o di inibizione del metabolismo da parte di tafamidis.

I risultati della monosomministrazione giornaliera di tafamidis meglumine 20 mg per 14 giorni hanno dimostrato che lo steady state viene raggiunto dopo 14 giorni, con  $C_{max(ss)}$  e  $C_{min(ss)}$  rispettivamente pari a 2,7 e 1,6 µg/ml.

### Popolazioni speciali

#### *Compromissione epatica*

I dati di farmacocinetica mostrano una riduzione dell'esposizione sistemica (circa il 40%) ed un aumento della clearance totale (0,52 L/h vs 0,31 L/h) di tafamidis nei pazienti con compromissione epatica moderata (punteggio di Child-Pugh da 7 a 9 incluso) rispetto ai soggetti sani a causa di una maggiore frazione libera di tafamidis. Poiché i pazienti con compromissione epatica moderata presentano livelli di TTR più bassi rispetto ai soggetti sani, non è richiesto alcun aggiustamento del dosaggio in quanto la stechiometria di tafamidis con la proteina bersaglio TTR sarà sufficiente a stabilizzare i tetrameri di TTR. L'esposizione a tafamidis nei pazienti con compromissione epatica severa non è nota.

#### *Compromissione renale*

Tafamidis non è stato valutato in modo specifico in pazienti affetti da compromissione renale, ma non si considera necessario alcun aggiustamento di dosaggio in questa tipologia di pazienti.



## Anziani

In base ai risultati della farmacocinetica di popolazione, i soggetti di età superiore ai 60 anni presentano una clearance allo *steady state* inferiore del 19% rispetto a quella dei soggetti di età inferiore ai 60 anni. Pertanto tale differenza di clearance non è clinicamente significativa e non determina livelli allo steady state differenti in modo clinicamente rilevante rispetto ai soggetti più giovani.

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, fertilità e sviluppo embrionale precoce, e di potenziale genotossicità e carcinogenesi. Negli studi sulla tossicità con dosi ripetute, il fegato è sembrato essere un organo bersaglio nelle diverse specie esaminate. Gli effetti sul fegato sono stati osservati a dosi superiori (>3) a quelle utilizzate nell'uomo e sono stati generalmente reversibili.

In uno studio sulla tossicità nello sviluppo condotto su conigli, sono stati osservati un leggero aumento delle malformazioni e alterazioni dello scheletro, aborti in alcune femmine e riduzione del peso del feto ad un rapporto di AUC<sub>0-24</sub> pari a 3,2 volte, in base all'AUC allo steady state nell'uomo.

In uno studio sullo sviluppo peri e post natale dei ratti con tafamidis, sono state osservate una riduzione della sopravvivenza dei cuccioli e una riduzione del peso dei cuccioli in seguito a trattamento della madre durante la gravidanza e l'allattamento a dosi di 15 e 30 mg/kg. La riduzione del peso fetale nei maschi è stata associata alla maturazione sessuale ritardata (separazione del prepuzio) e all'esecuzione insufficiente del test del labirinto acquatico per la valutazione dell'apprendimento e della memoria. La dose senza effetto (No Observed Adverse Effect Level, NOAEL) per avere una vitalità e una crescita dei cuccioli di generazione F1 in seguito a trattamento della madre in gravidanza e allattamento con tafamidis è stata di 5 mg/kg (Human Equivalent Dose=0,8 mg/kg), una dose di circa 4,6 volte la dose raccomandata.

## 6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

#### Involucro della capsula

Gelatina (E441)  
Glicerina (E422)  
Ossido di ferro giallo (E172)  
Sorbitano  
Sorbitolo (E420)  
Mannitolo (E421)Titanio diossido (E171)  
Acqua purificata

#### Contenuto della capsula

Macrogol 400 (E1521)  
Monooleato di sorbitano (E494)  
Polisorbato 80 (E433)

#### Composizione dell'inchiostro di stampa (Inchiostro porpora Opacode)

Alcool etilico  
Alcool isopropilico  
Acqua purificata  
Macrogol 400 (E1521)  
Polivinil acetato ftalato

Propilenglicole (E1520)  
Carminio (E120)  
Blu brillante FCF (E133)  
Idrossido d'ammonio (E527) 28%

## **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

## **6.3 Periodo di validità**

18 mesi

## **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Due blister in cloruro di polivinile/alluminio contenenti ciascuno 15 capsule molli, contenuti in un astuccio tascabile.

Confezioni da 30 o da 90 capsule.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 16 novembre 2011  
Data del rinnovo più recente: 22 luglio 2016

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali : <http://www.ema.europa.eu/>

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**
- E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE MISURE POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO IN CIRCOSTANZE ECCEZIONALI**

## **A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**

### Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

o

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

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: Riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2)

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti definiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web europeo dei medicinali.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Il foglio informativo per il medico deve contenere i seguenti messaggi chiave:

- Informare i pazienti sugli importanti rischi associati alla terapia con Vyndaqel e sulle precauzioni più idonee da assumere durante l'impiego del medicinale, in particolare evitare eventuali gravidanze e utilizzare un efficace metodo contraccettivo.
- Informare i pazienti che qualora manifestino eventuali eventi avversi, essi andranno segnalati al medico e che il medico/farmacista dovrà segnalare eventuali reazioni avverse sospette correlate a Vyndaqel in quanto i dati sulla sicurezza clinica di questo medicinale sono limitati essendo l'amiloidosi da transtiretina una patologia rara.
- Suggestire ai medici di far partecipare i pazienti al programma denominato THAOS (*Transthyretin Amyloidosis Outcome Survey*) e fornire informazioni su come includere i pazienti in questo registro internazionale sulla patologia.
- Informare i pazienti dell'esistenza e degli obiettivi del programma di sorveglianza avanzata sull'effetto di Tafamidis sugli esiti della gravidanza (*Enhanced Surveillance for Pregnancy Outcomes – TESPO*) e fornire dettagli su come segnalare eventuali gravidanze sopraggiunte in donne in trattamento con Vyndaqel.

**E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE MISURE POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO IN CIRCOSTANZE ECCEZIONALI**

La presente autorizzazione all'immissione in commercio è definita "in circostanze eccezionali", pertanto ai sensi dell'articolo 14(8) del Regolamento (EC) No 726/2004, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro il termine stabilito, le seguenti attività:

Descrizione	Termine
Nell'ambito del sotto-studio del registro THAOS, programmato per essere condotto in seguito all'autorizzazione all'immissione in commercio, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio valuterà gli effetti di Vyndaqel sulla progressione della malattia in pazienti con mutazione non V30M e la sicurezza a lungo termine del medicinale come previsto in un protocollo concordato con il CHMP; inoltre, produrrà aggiornamenti annuali sulla base dei dati raccolti per la rivalutazione annuale.	Rivalutazione annuale

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICHETTATURA**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO****ASTUCCIO IN CARTONE****1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Vyndaqel capsule molli da 20 mg  
tafamidis meglumine

**2 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Le capsule molli contengono 20 mg di tafamidis meglumine equivalente a 12,2 mg di tafamidis.

**3 ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Le capsule contengono sorbitolo (E420). Per ulteriori informazioni, vedere il foglio illustrativo.

**4 FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

30 capsule molli  
90 capsule molli

**5 MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso orale  
Sollevare qui

**6 AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7 ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO****8 DATA DI SCADENZA**

Scad.:

**9 PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.



**10 PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11 NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12 NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**13 NUMERO DI LOTTO**

Lotto:

**14 CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15 ISTRUZIONI PER L'USO**

**16 INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Vyndaqel

**17 IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18 IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC: {numero}  
SN: {numero}  
NN: {numero}

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**

Blister termoformato contenente 30 capsule molli di Vyndaqel da 20 mg

**1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Vyndaqel 20 mg capsule molli  
Tafamidis meglumine

**2 NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Pfizer Europe MA EEIG (logo del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio)

**3 DATA DI SCADENZA**

EXP:

**4 NUMERO DI LOTTO**

Lot:

**5 ALTRO**

Per rimuovere la capsula, premere su questo lato

Piegare e richiudere dopo aver estratto la capsula

Tirare qui

Da Giorno 1 a Giorno 30

**B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

**Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore**  
**Vyndaqel 20 mg capsule molli**  
Tafamidis meglumine

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

**Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. (Vedere paragrafo 4).

**Contenuto di questo foglio:**

1. Che cos'è Vyndaqel e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Vyndaqel
3. Come prendere Vyndaqel
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Vyndaqel
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

**1. Che cos'è Vyndaqel e a cosa serve**

Vyndaqel contiene il principio attivo tafamidis.

Vyndaqel è un medicinale indicato per il trattamento della polineuropatia amiloide da transtiretina (TTR), nota anche come polineuropatia amiloide familiare da TTR (TTR-FAP). La polineuropatia amiloide da TTR è dovuta al malfunzionamento della proteina TTR. La TTR è una proteina che trasporta sostanze all'interno del corpo, tra le quali gli ormoni.

Nei pazienti affetti da questa patologia, la proteina TTR si scinde per formare delle fibre denominate amiloidi. Questi amiloidi si depositano intorno ai nervi e in altre parti del corpo, impedendo loro di funzionare normalmente e possono alla fine indurre i sintomi di questa patologia.

Vyndaqel consente di prevenire la scissione delle proteine TTR che sono all'origine della formazione di depositi amiloidi. Questo medicinale viene utilizzato per il trattamento di pazienti adulti i cui nervi sono stati colpiti dalla malattia (pazienti che presentano polineuropatia sintomatica) allo scopo di ritardarne l'ulteriore progressione.

**2. Cosa deve sapere prima di prendere Vyndaqel**

**Non prenda Vyndaqel**

Se è allergico a tafamidis meglumine o ad uno qualsiasi dei componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

## **Avvertenze e precauzioni**

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Vyndaqel.

- Le donne in età fertile devono utilizzare un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento con Vyndaqel e per un mese dopo l'interruzione del trattamento con Vyndaqel. Non vi sono dati sull'uso di Vyndaqel nelle donne in gravidanza.

## **Bambini e adolescenti**

I bambini e gli adolescenti non presentano i sintomi della polineuropatia amiloide da TTR. Pertanto, Vyndaqel non deve essere utilizzato in bambini e adolescenti.

## **Altri medicinali e Vyndaqel**

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Deve informare il medico o il farmacista se sta assumendo uno dei seguenti medicinali:

- farmaci antinfiammatori non steroidei
- diuretici (ad es. furosemide, bumetanide)
- medicinali anticancro (ad es. metotrexato, imatinib)
- statine (ad es. rosuvastatina)
- medicinali antivirali (ad es. oseltamivir, tenofovir, ganciclovir, adefovir, cidofovir, lamivudina, zidovudina, zalcitabina)

## **Gravidanza, allattamento e fertilità**

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

- Non prenda Vyndaqel durante la gravidanza o l'allattamento con latte materno.
- Se è in età fertile deve utilizzare un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento e per un mese dopo la sospensione del trattamento stesso.

## **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Si ritiene che Vyndaqel non alteri o alteri in modo trascurabile la capacità di guidare o di usare macchinari.

## **Vyndaqel contiene sorbitolo**

Se sa di essere intollerante ad alcuni zuccheri, contatti il medico prima di prendere questo medicinale.

## **3. Come prendere Vyndaqel**

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

La dose raccomandata è una capsula (20 mg di tafamidis meglumine) di Vyndaqel una volta al giorno.

Qualora sopraggiunga vomito dopo la somministrazione e sia individuata la capsula intatta di Vyndaqel, deve essere assunta un'ulteriore dose di Vyndaqel lo stesso giorno; se non viene individuata la capsula, non è necessaria alcuna dose aggiuntiva e si potrà assumere la successiva dose di Vyndaqel il giorno dopo come previsto.

Modo di somministrazione

Vyndaqel è per uso orale.

Le capsule molli debbono essere ingerite intere, senza masticarle né romperle.

La capsula può essere assunta con o senza cibo.

### **Se prende più Vyndaqel di quanto deve**

Non deve prendere più capsule di quante prescritte dal medico. Se prende più capsule del dovuto, informi il medico.

### **Se dimentica di prendere Vyndaqel**

Se dimentica di prendere una dose, prenda la capsula non appena si accorge della dimenticanza. Se mancano meno di 6 ore alla dose successiva, non prenda la dose dimenticata, ma prenda la dose successiva all'ora abituale. Non prenda una dose doppia per compensare la dose dimenticata.

### **Se interrompe il trattamento con Vyndaqel**

Non interrompa il trattamento con Vyndaqel senza prima informare il medico. Poiché Vyndaqel stabilizza la proteina TTR, se interrompe il trattamento con Vyndaqel, il medicinale non riuscirà più a stabilizzare la proteina e la malattia può progredire.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di Vyndaqel, si rivolga al medico o al farmacista.

## **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

Di seguito sono riportati gli effetti indesiderati molto comuni che possono manifestarsi in più di 1 persona su 10:

- Diarrea
- Infezioni del tratto urinario (tra i sintomi ci sono: dolore o sensazione di bruciore quando si urina o frequente necessità di urinare)
- Infezioni vaginali femminili
- Mal di stomaco o dolore addominale

### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## **5. Come conservare Vyndaqel**

Tenere Vyndaqel fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul blister termoformato o sull'astuccio. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## 6. Contenuto della confezione e altre informazioni

### Cosa contiene Vyndaqel

- Il principio attivo è tafamidis. Ogni capsula contiene 20 mg di tafamidis meglumine equivalente a 12,2 mg di tafamidis.
- Gli altri componenti sono: gelatina (E441), glicerina (E422), sorbitolo (E420), mannitolo (E421), sorbitano, ossido di ferro giallo (E172), titanio diossido (E171), acqua purificata, macrogol 400 (E1521), monooleato di sorbitano (E494), polisorbato 80 (E433), alcool etilico, alcool isopropilico, polivinil acetato ftalato, propilenglicole (E1520), carminio (E120), blu brillante FCF (E133) e idrossido d'ammonio (E527).

### Descrizione dell'aspetto di Vyndaqel e contenuto della confezione

Le capsule molli di Vyndaqel sono di colore giallo, opache, di forma oblunga (circa 21 mm), contrassegnate con la dicitura «VYN 20» in rosso. Le capsule sono fornite in blister termoformati da 15 capsule molli. In ciascun astuccio tascabile ci sono 2 blister termoformati. Sono disponibili confezioni da 30 o da 90 capsule molli. E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

#### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

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

#### **Produttore**

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

o

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  
Tel. +3705 2514000

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká Republika**  
Pfizer PFE, spol. s r.o.  
Tel: +420 283 004 111

**Danmark**  
Pfizer ApS  
Tlf: +45 44 20 11 00

**Deutschland**  
Pfizer Pharma GmbH  
Tel: +49 (0)30 550055-51000

**Eesti**  
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

**Ελλάδα**  
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.,  
Τηλ.: +30 210 67 85 800

**España**  
Pfizer, S.L.  
Télf: +34 91 490 99 00

**France**  
Pfizer  
Tél +33 (0)1 58 07 34 40

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

**Ireland**  
Pfizer Healthcare Ireland  
Tel: +353 1800 633 363 (toll free)  
Tel: +44 (0)1304 616161

**Ísland**  
Icepharma hf.  
Tel: +354 540 8000

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

**Κύπρος**  
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH),  
Τηλ: +357 22 817690

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

**Magyarország**  
Pfizer Kft.  
Tel: +36 1 488 3700

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

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

**Norge**  
Pfizer Norge AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

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

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

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

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

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

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

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

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

**United Kingdom**  
Pfizer Limited  
Tel: +44 (0)1304 616161

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il {MM/AAAA}**



A questo medicinale è stata rilasciata un'autorizzazione in "circostanze eccezionali". Ciò significa che, data la rarità della malattia, non è stato possibile ottenere informazioni complete su questo medicinale. L'Agenzia europea dei medicinali esaminerà annualmente qualsiasi nuova informazione su questo medicinale e questo foglio illustrativo verrà aggiornato, se necessario.

### **Altre fonti d'informazioni**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>. Inoltre, sono riportati link ad altri siti web su malattie rare e relativi trattamenti terapeutici.

Se questo foglio illustrativo risulta di difficile lettura o se lei preferirebbe averlo in un formato differente, si rivolga alla sede locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio indicato in questo foglio.