

**I PRIEDAS**  
**PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA**

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Vyndaqel 20 mg minkštosios kapsulės

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje minkštojoje kapsulėje yra 20 mg mikronizuoto tafamidžio megljumino, atitinkančio 12,2 mg tafamidžio.

### Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekvienoje minkštojoje kapsulėje yra ne daugiau kaip 44 mg sorbitolio (E 420).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Minkštoji kapsulė.

Gelsvos nepermatomos pailgos (maždaug 21 mm) kapsulės, ant kurių raudonai užrašyta „VYN 20“.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Vyndaqel skirtas transtiretino amiloidozei gydyti suaugusiems pacientams, kuriems diagnozuota I stadijos simptominė polineuropatija, siekiant pavėlinti periferinės nervų sistemos sutrikimo pasireiškimą.

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą pradėti turi gydytojas, turintis žinių apie transtiretino amiloidine polineuropatija (ATTR-PN) sergančių pacientų gydymą.

#### Dozavimas

Rekomenduojama tafamidžio megljumino dozė yra 20 mg, vartojama per burną vieną kartą per parą.

Tafamidis ir tafamidis megljuminas nėra keičiami vertinant kiekį miligramais.

Jeigu po dozės pavartojimo pasireiškia vėmimas ir pastebima pasišalinusi visa Vyndaqel kapsulė, jeigu įmanoma, reikia išgerti papildomą Vyndaqel dozę. Jeigu kapsulės nepastebėta, papildomos dozės gerti nereikia, o kitą dozę reikia išgerti kaip įprasta kitą dieną.

#### Specialių grupių pacientai

##### *Senyviems pacientams*

Senyviems pacientams (≥ 65 metų) dozės keisti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

### *Kepenų ir inkstų funkcijos sutrikimas*

Pacientams, kuriems yra inkstų arba nesunkus ir vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, dozės keisti nereikia. Duomenų apie pacientus, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas lygus 30 ml/min arba mažesnis), nepakanka. Tafamidžio megljumino tyrimų su pacientais, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, neatlikta, todėl tokius pacientus rekomenduojama gydyti atsargiai (žr. 5.2 skyrių).

### *Vaikų populiacija*

Tafamidis vartojimas vaikų populiacijoje neaktualus.

### Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

Reikia nuryti visą minkštąją kapsulę nesutraiškytą ir neperpjautą. Vyndaqel galima vartoti valgant arba nevalgus.

### **4.3 Kontraindikacijos**

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

### **4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Vaisingo amžiaus moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo tafamidžio megljumino metu ir toliau naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą dar 1 mėnesį baigus vartoti tafamidžio megljumina (žr. 4.6 skyrių).

Gydymą tafamidžio megljumino reikia skirti kartu taikant įprastinę medicininę pacientų, sergančių ATTR-PN, gydymo priežiūrą. Gydytojai turi sekti pacientus ir nuolat įvertinti kitokio gydymo poreikį, įskaitant kepenų persodinimo būtinybę, kaip dalį šios įprastinės priežiūros. Duomenų apie tafamidžio megljumino vartojimą pacientams po kepenų persodinimo operacijos nėra, todėl pacientams, kuriems atliktas kepenų persodinimas, tafamidžio megljumino vartojimą būtina nutraukti.

Kiekvienoje šio vaisto kapsulėje yra ne daugiau kaip 44 mg sorbitolio. Sorbitolis yra fruktozės šaltinis.

Reikia atsižvelgti į adityvų kartu vartojamų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra sorbitolio (ar fruktozės), ir su maistu vartojamo sorbitolio (ar fruktozės) poveikį.

Geriamojo vaistinio preparato sudėtyje esantis sorbitolis gali paveikti kitų kartu vartojamų geriamųjų vaistinių preparatų biologinį prieinamumą.

### **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

Klinikinio tyrimo su sveikais savanoriais duomenimis, 20 mg tafamidžio megljumino neindukuoja ir neslopina citochromo P450 fermento CYP3A4.

Tafamidis *in vitro* slopina vaistų eliminacijos nešiklį krūties vėžio atsparumo baltymą (angl. *Breast cancer resistant protein - BCRP*,  $IC_{50}=1,16 \mu\text{mol}$ ) ir, kai jo koncentracija yra kliniškai reikšminga, gali pasireikšti vaistų sąveika su šio nešiklio substratais (pvz., su metotreksatu, rozuvastatinu, imatinibu). Klinikinio tyrimo su sveikais dalyviais metu BCRP substrato rozuvastatino ekspozicija padidėjo maždaug 2 kartus po kartotinių 61 mg per parą tafamidžio dozių.

Tafamidis taip pat slopina absorbcijos nešiklius OAT1 ir OAT3 (organinių anijonų nešiklius, atitinkamai  $IC_{50} = 2,9 \mu\text{mol}$  ir  $IC_{50} = 2,36 \mu\text{mol}$ ) ir, esant kliniškai reikšmingai jo koncentracijai, gali pasireikšti vaistų sąveika su šių nešiklių substratais (pvz., su nesteroidiniais vaistais nuo uždegimo, bumetanidu, furozemidu, lamivudinu, metotreksatu, oseltamiviru, tenofoviru, gancikloviru, adefoviru, cidofoviru, zidovudinu, zalcitabinu). Remiantis *in vitro* duomenimis nustatyta, kad maksimalus

prognozuojamas OAT1 ir OAT3 substratų *AUC* pokytis vartojant 20 mg tafamidžio meglumino dozę yra mažesnis kaip 1,25; todėl nesitikima, kad tafamidis slopins OAT1 arba OAT3 nešiklius taip, kad pasireikštų kliniškai svarbi sąveika.

Sąveikos tyrimų, kuriais būtų įvertintas kitų vaistinių preparatų poveikis tafamidžio megluminiui, neatlikta.

#### Laboratorinių tyrimų rezultatų nukrypimai

Tafamidis gali sumažinti bendrojo tiroksino koncentraciją serume, nesant lydimosio laisvojo tiroksino (T4) arba skydliaukę stimuliuojančio hormono (TSH) pokyčio. Šis bendrojo tiroksino verčių pokyčio pastebėjimas galbūt susijęs su sumažėjusiu tiroksino rišimusi su transtiretinu (TTR) arba jo pakaita, kuriuos sukelia didelis tafamidžio afiniškumas TTR tiroksino receptoriams. Atitinkamų klinikinių radinių, būdingų skydliaukės disfunkcijai, nestebėta.

### **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

#### Vaisingo amžiaus moterys

Vaisingo amžiaus moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo tafamidžio megluminiu metu ir vieną mėnesį po gydymo pabaigos dėl ilgo pusinės eliminacijos laikotarpio.

#### Nėštumas

Duomenų apie tafamidžio meglumino vartojimą nėštumo metu nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį vystymuisi (žr. 5.3 skyrių). Tafamidžio meglumino nerekomenduojama vartoti nėštumo metu ir vaisingo amžiaus moterims, kurios nevartoja kontracepcijos priemonių.

#### Žindymas

Esami tyrimų su gyvūnais duomenys rodo, kad tafamidis išsiskiria į gyvūnų pieną. Pavojaus žindomiems naujagimiams / kūdikiams atmesti negalima. Tafamidžio megluminas neturi būti vartojamas žindymo metu.

#### Vaisingumas

Ikiklinikinių tyrimų metu vaisingumo funkcijos sutrikimo nepastebėta (žr. 5.3 skyrių).

### **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

Dėl farmakodinaminių ir farmakokinetinių savybių tafamidžio megluminas gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

### **4.8 Nepageidaujamas poveikis**

#### Saugumo duomenų santrauka

Visi klinikiniai duomenys susiję su vaisto ekspozicija 127 pacientams, sergantiems ATTR-PN, kurie vartojo 20 mg tafamidžio meglumino paros dozę vidutiniškai 538 dienas (nuo 15 iki 994 dienų). Nepageidaujamos reakcijos paprastai buvo nesunkios ar vidutinio sunkumo.

#### Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos išvardytos toliau pagal *MedDRA* organų sistemų klases ir dažnio kategorijas naudojant standartinius apibūdinimus: labai dažnas ( $\geq 1/10$ ), dažnas (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ) ir nedažnas (nuo  $\geq 1/1\ 000$  iki  $< 1/100$ ). Kiekvieno dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos išvardytos mažėjančio sunkumo tvarka. Klinikinės programos metu užfiksuotos nepageidaujamos reakcijos toliau esančioje lentelėje pateiktos pagal pasireiškimo dažnį, kuris buvo stebėtas III fazės dvigubai aklo, placebo kontroliuojamo tyrimo (Fx-005) metu.

<b>Organų sistemų klasė</b>	<b>Labai dažnas</b>
Infekcijos ir infestacijos	Šlapimo takų infekcinė liga
	Makšties infekcinė liga
Virškinimo trakto sutrikimai	Viduriavimas
	Viršutinės pilvo dalies skausmas

#### Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema

## **4.9 Perdozavimas**

### Simptomai

Klinikinė vaistinio preparato perdozavimo atvejų patirtis minimali. Klinikinių tyrimų metu du pacientai, kuriems diagnozuota transtiretino amiloidinė kardiomiopatija (ATTR-CM), netyčia suvartojo vienkartinės 160 mg tafamidžio megljumino dozės. Susijusių nepageidaujamų reiškinių jiems nekilo. Didžiausia pavartota tafamidžio megljumino dozė klinikinio tyrimo su sveikais savanoriais metu buvo 480 mg vienkartinė dozė. Suvartojus šią dozę pranešta apie vieną su gydymu susijusį nepageidaujamą reiškinį – lengvą akies miežio atvejį.

### Gydymas

Perdozavimo atveju, prireikus reikia taikyti įprastines palaikomojo priemones.

## **5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS**

### **5.1 Farmakodinaminės savybės**

Farmakoterapinė grupė – kiti nervų sistemą veikiantys vaistiniai preparatai, ATC kodas – N07XX08.

#### Veikimo mechanizmas

Tafamidis yra selektyvus TTR stabilizatorius. Tafamidis rišasi su TTR tiroksino prisijungimo vietose, stabilizuodamas tetramerą ir lėtindamas jo suirimą į monomerus, kas yra amiloidogeninio proceso greitį ribojantis veiksnys.

#### Farmakodinaminis poveikis

Transtiretino amiloidozė yra labai sekinantis sutrikimas, kurį sukelia įvairių netirpių skaidulinių baltymų – amiloido – kaupimasis audiniuose kiekiams, kurių pakanka normaliai funkcijai sutrikdyti. Transtiretino tetramero skilimas į monomerus yra ligos išsivystymo greitį ribojantis veiksnys transtiretino amiloidozės patogenezėje. Struktūrizuoti monomerai iš dalies denatūruojami susiformuojant kitaip struktūrizuotiems monomeriniams amiloidogeniniams tarpiniams produktams. Šie tarpiniai produktai vėliau netinkamai verčiami į tirpius oligomerus, profilamentus, filamentus ir amiloidines fibriles. Tafamidis neigiamo kooperatyvumo būdu prisijungia prie dviejų natyvinės tetramerinės transtiretino formos tiroksino prisijungimo sričių ir neleidžia jam suirti į monomerus. TTR tetramero suirimo slopinimas pagrindžia tafamidžio vartojimą ligos progresavimui lėtinti I stadijos ATTR-PN sergantiems pacientams.

Vertinant TTR tetramero stabilumą kaip farmakodinamikos žymuo naudotas TTR stabilizavimo tyrimas.

Tafamidis stabilizavo ir laukinio tipo TTR tetramerą ir 14 TTR variantų tetramerus, kliniškai ištirtus po tafamidžio skyrimo vieną kartą per parą. Ištyrus *ex vivo* tafamidis taip pat stabilizavo 25 TTR

variantų tetramerus, tai reiškia, kad vaistinis preparatas gali stabilizuoti 40 amiloidogeninių TTR genotipų TTR.

#### Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Buvo atliktas pagrindinis, 18 mėnesių trukmės, daugiacentris atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas, placebo kontroliuojamasis tafamidžio meglumino tyrimas su I stadijos ATTR-PN sergančiais pacientais. Tyrimu vertintas 20 mg tafamidžio meglumino dozės, vartojamos vieną kartą per parą, saugumas ir veiksmingumas gydant 128 ATTR-PN sergančius pacientus, kuriems buvo nustatyta Val30Met mutacija ir daugiausia I stadijos liga. 126 pacientams iš 128 paprastai dar nebuvo būtina pagalba vaikstant. Pirminės vertinamosios baigties rodikliai buvo apatinės galūnės funkcijos sutrikimo sergant neuropatija įvertinimo balas (angl. *the Neuropathy Impairment Score of the Lower Limb [NIS-LL]* – gydytojo įvertintas neurologinis apatinių galūnių tyrimas) ir Norfolk gyvenimo kokybės sergant diabetine neuropatija įvertinimo balas (angl. *the Norfolk Quality of Life - Diabetic Neuropathy [Norfolk QOL-DN]* – paciento gydymo baigties įvertinimo, bendrasis gyvenimo kokybės įvertinimo balas (angl. *total quality of life score [TQOL]*). Kitų vertinamųjų baigčių rodikliai buvo apibendrintas balas, vertinant stambių nervinių skaidulų (nervų laidumas, vibracijos jutimo slenkstis ir širdies ritmo atsakas į gilų kvėpavimą [angl. *heart rate response to deep breathing – HRDB*]), ir smulkių nervinių skaidulų funkciją (karščio ir šalčio sukulto skausmo jutimo slenkstis ir *HRDB*), bei mitybos įvertinimas, naudojant modifikuotą kūno masės indeksą (mKMI – KMI, padaugintas iš albumino koncentracijos serume g/l). Aštuoniasdešimt šeši iš 91 paciento, kurie baigė 18 mėnesių trukmės gydymo laikotarpį, vėliau buvo įtraukti į atvirą tęstinį tyrimą, kurio metu visi pacientai papildomus 12 mėnesių vartojo 20 mg tafamidžio meglumino dozę vieną kartą per parą.

Po 18 gydymo mėnesių nustatyta, kad tafamidžio meglumina vartojusiųjų grupėje daugiau pacientų pasireiškė atsakas į gydymą vertinant pagal *NIS-LL* skalę (*NIS-LL* pokytis buvo mažesnis kaip 2 balai). Iš anksto planuotos pirminių vertinamųjų baigčių analizės rezultatai pateikti toliau esančioje lentelėje.

<b>Vyndaqel, palyginus su placebo: <i>NIS-LL</i> ir <i>TQOL</i> įvertinimas 18-tą mėnesį (tyrimas Fx-005)</b>		
	<b>Placebas</b>	<b>Vyndaqel</b>
<b>Iš anksto planuota <i>ITT</i> analizė</b>	<b>n=61</b>	<b>n=64</b>
Pacientai, kuriems pasireiškė <i>NIS-LL</i> atsakas (pacientų % dalis)	29,5%	45,3%
Skirtumas (Vyndaqel minus placebo)	15,8%	
Skirtumo 95% PI (p reikšmė)	-0,9%, 32,5% (0,068)	
<i>TQOL</i> pokytis nuo pradinio MKvidurkio (SP)	7,2 (2,36)	2,0 (2,31)
MKvidurkio (SP) skirtumas	-5,2 (3,31)	
Skirtumo 95% PI (p reikšmė)	-11,8, 1,3 (0,116)	
<b>Iš anksto planuota veiksmingumo įvertinimo analizė</b>	<b>n=42</b>	<b>n=45</b>
Pacientai, kuriems pasireiškė <i>NIS-LL</i> atsakas (pacientų % dalis)	38,1%	60,0%
Skirtumas (Vyndaqel minus placebo)	21,9%	
Skirtumo 95% PI (p reikšmė)	1,4%, 42,4% (0,041)	
<i>TQOL</i> pokytis nuo pradinio MKvidurkio (SP)	8,9 (3,08)	0,1 (2,98)
MKvidurkio (SP) skirtumas	-8,8 (4,32)	
Skirtumo 95% PI (p reikšmė)	-17,4, -0,2 (0,045)	
Atliekant iš anksto planuotą numatytų gydyti pacientų (angl. <i>intended to treat [ITT]</i> ), kuriems pasireiškė <i>NIS-LL</i> atsakas, analizę, pacientai, kurie nutraukė gydymą prieš 18-tą mėnesį dėl kepenų persodinimo, buvo laikomi tais, kuriems nebuvo atsako. Atliekant iš anksto planuotą veiksmingumo įvertinimo analizę, buvo naudoti duomenys tų pacientų, kurie baigė 18 mėnesių gydymą pagal protokolą.		

Antrinės vertinamosios baigtys parodė, kad gydymas tafamidžio megluminiu lėmė mažesnę neurologinės funkcijos blogėjimą ir pagerino mitybos būklę (mKMI), palyginus su placebo, kaip pateikta toliau esančioje lentelėje.

<b>Antrinės vertinamosios baigties MKvidurkio (standartinė paklaida) pokytis nuo pradinio iki 18-to mėnesio (numatyti gydyti pacientai) (tyrimas Fx-005)</b>				
	<b>Placebas N=61</b>	<b>Vyndaquel N=64</b>	<b>p reikšmė</b>	<b>Vyndaquel % pokytis, palyginus su placebo</b>
<i>NIS-LL</i> pokytis nuo pradinio <i>MKvidurkio (SP)</i>	5,8 (0,96)	2,8 (0,95)	0,027	-52%
Stambių skaidulų pokytis nuo pradinio <i>MKvidurkio (SP)</i>	3,2 (0,63)	1,5 (0,62)	0,066	-53%
Smulkių skaidulų pokytis nuo pradinio <i>MKvidurkio (SP)</i>	1,6 (0,32)	0,3 (0,31)	0,005	-81%
mKMI pokytis nuo pradinio <i>MKvidurkio (SP)</i>	-33,8 (11,8)	39,3 (11,5)	<0,0001	NT
mKMI apskaičiuotas pagal albumino koncentraciją serume ir kūno masės indeksą. Remiantis kartotinių matavimų dispersine analize, kai pokytis nuo pradinio vertinimo yra priklausomas kintamasis, nestruktūrizuota kovariacijos matrica, gydymas, mėnuo ir gydymas mėnesiais yra fiksuoti veiksniai, ir tiriamasis yra atsitiktinis veiksnys modelyje. NT = netaikoma.				

Atviro tęstinio tyrimo duomenimis, *NIS-LL* pokyčio rodiklis per 12 gydymo mėnesių buvo panašus į nustatytąjį atsitiktinės imties pacientams, gydytiems tafamidžiu ankstesniu 18 mėnesių trukmės dvigubai koduotos fazės laikotarpiu.

Tafamidžio poveikis buvo įvertintas pacientams, kuriems nustatyta ne Val30Met mutacijos ATTR-PN, palaikomajame atviraime tyrime, kuriame dalyvavo 21 pacientas, ir stebėjimo tyrime vaistinių preparatų pateikus į rinką, kuriame dalyvavo 39 pacientai. Remiantis šių tyrimų rezultatais, tafamidžio veikimo mechanizmu ir TTR stabilizavimo rezultatais, tikėtina, kad tafamidžio megluminas bus naudingas pacientams, kuriems diagnozuota I stadijos ATTR-PN dėl kitokių nei Val30Met mutacijų.

Tafamidžio poveikis buvo įvertintas dvigubai koduotu, placebo kontroliuojamu atsitiktinių imčių 3 grupių tyrimu su 441 pacientu, sergančiu laukinio tipo arba paveldėtąja transtiretino amiloidine kardiomiopatija (ATTR-CM). Pirminė bendro tafamidžio meglumino (20 mg ir 80 mg), palyginti su placebo, analizė parodė, kad reikšmingai sumažėjo ( $p=0,0006$ ) mirštamumo dėl bet kurios priežasties ir hospitalizacijavimo dažnis, dėl širdies ir kraujagyslių ligų.

QTc intervalo pailgėjimo nepastebėta, sveikiems savanoriams skiriant vienkartinę 400 mg geriamojo tafamidžio tirpalo dozę, kuri yra didesnė nei terapinė dozė.

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti tafamidžio tyrimų su visais vaikų, sergančių transtiretino amiloidoze, populiacijos pogrupiais duomenis (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

Šis vaistinis preparatas registruotas išimtinėmis sąlygomis. Tai reiškia, kad dėl ligos retumo gauti visos informacijos apie šį vaistinį preparatą nebuvo įmanoma. Europos vaistų agentūra kasmet peržiūrės naują informaciją apie šį vaistinį preparatą, jeigu jos bus, ir prireikus atnaujins šią PCS.

## **5.2 Farmakokinetinės savybės**

### Absorbicija

Išgėrus per burną minkštąją kapsulę vieną kartą per parą, didžiausia koncentracija ( $C_{max}$ ) pasiekama per vidutiniškai 4 val. ( $t_{max}$ ) po dozės išgėrimo nevalgius. Kartu vartojamas riebus kaloringas maistas pakeitė absorbciją, bet nesumažino absorbuoto vaistinio preparato kiekio. Remiantis šiais duomenimis, tafamidį galima vartoti valgant ir nevalgius.

### Pasiskirstymas

Daug tafamidžio prisijungia prie plazmos baltymų (>99 %). Tariamas pasiskirstymo tūris pusiausvyros apykaitos sąlygomis yra 16 litrų.

Tafamidžio jungimasis su plazmos baltymais vertintas naudojant gyvūnų ir žmonių plazmą. Tafamidžiui būdingas didesnis afiniškumas TTR, palyginti su albuminu, todėl tafamidžiui plazmoje būdingas pirmenybinis jungimasis su TTR, nepaisant to, kad albumino koncentracija (600 μM) joje reikšmingai didesnė nei TTR (3,6 μM).

### Biotransformacija ir eliminacija

Aiškių duomenų, kad tafamidis žmogaus organizme išsiskirtų su tulžimi, nėra. Remiantis ikiklinikinių tyrimų duomenimis, manoma, kad tafamidis yra metabolizuojamas gliukuronizacijos būdu ir šalinamas su tulžimi. Toks biotransformacijos būdas tikėtinas ir žmogaus organizme, nes maždaug 59% visos suvartotos dozės šalinama su išmatomis ir maždaug 22% su šlapimu. Remiantis populiacijos farmakokinetikos rezultatais, akivaizdusis tafamidžio meglumino klirensas siekia 0,228 l/h, o vidutinis pusinės eliminacijos laikotarpis populiacijoje – apie 49 valandas.

### Tiesinė dozės ir laiko priklausomybė

Ekspozicija po tafamidžio meglumino vartojimo vieną kartą per parą, dozę didinant iki 480 mg vienkartinės dozės ir iki 80 mg per parą kartotinių dozių, didėjo kartu su doze. Iš esmės, ekspozicija didėjo tiesiogiai proporcingai arba beveik tiesiogiai proporcingai dozei, o tafamidžio klirensas su laiku išliko stabilus.

Farmakokinetikos rodikliai buvo panašūs po vienkartinio ar kartotinio 20 mg tafamidžio meglumino pavartojimo. Tai rodo, kad tafamidžio metabolizmas nesužadinas ir neslopinamas.

Tafamidžio meglumino dozių vartojimo geriant nuo 15 mg iki 60 mg geriamąjį tirpalą vieną kartą per parą 14 dienų duomenys rodo, kad pusiausvyros apykaita buvo pasiekta 14-tą parą.

### Specialių grupių pacientai

#### *Kepenų funkcijos sutrikimas*

Farmakokinetikos duomenys parodė, kad pacientų, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (7-9 balai pagal Child-Pugh imtinai), organizme būna mažesnė (maždaug 40%) sisteminė tafamidžio meglumino ekspozicija ir didesnis bendrasis klirensas (0,52 l/val., palyginus su 0,31 l/val.), lyginant su sveikų savanorių rodikliais, nes padidėja laisva tafamidžio frakcija. Pacientų, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, organizme būna mažesnės TTR koncentracijos nei sveikų tiriamųjų, todėl dozės keisti nebūtina, nes tafamidžio stochiometrija su jo taikiniu TTR baltymu turėtų būti pakankama TTR tetramero stabilizavimui. Nėra žinoma, kokia yra tafamidžio ekspozicija pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas.

#### *Inkstų funkcijos sutrikimas*

Specialių tafamidžio tyrimų, skirtų įvertinti vartojimą pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas, neatlikta. Kreatinino klirenso įtaka tafamidžio farmakokinetikai vertinta atlikus populiacijos farmakokinetikos analizę su pacientais, kurių kreatinino klirensas didesnis kaip 18 ml/min. Farmakokinetikos įvertinimas neparodė akivaizdžių per burną suvartoto tafamidžio klirenso skirtumų pacientams, kurių kreatinino klirensas mažesnis kaip 80 ml/min, palyginti su pacientais, kurių kreatinino klirensas lygus 80 ml/min arba didesnis. Manoma, kad pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas, dozės keisti nereikia.

#### *Senyvi pacientai*

Remiantis farmakokinetikos analizės populiacijoje duomenimis, pusiausvyros apykaitos sąlygomis klirensas iš ≥65 metų tiriamųjų organizmo buvo vidutiniškai 15 % mažesnis, palyginus su jaunesnių kaip 65 metų tiriamųjų rodikliu. Dėl tokio klirenso skirtumo, palyginti su jaunesniais tiriamaisiais, <20 % padidėja vidutinė  $C_{max}$  ir  $AUC$ , tačiau jis nėra kliniškai reikšmingas.



## Farmakokinetikos ir farmakodinamikos santykis

*In vitro* duomenys rodo, kad tafamidis reikšmingai neslopina citochromo P450 fermentų CYP1A2, CYP3A4, CYP3A5, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ir CYP2D6. Nesitikima, kad tafamidis sukels kliniškai reikšmingą vaistų sąveiką dėl CYP1A2, CYP2B6 arba CYP3A4 indukcijos.

*In vitro* tyrimai rodo, kad, esant kliniškai reikšmingai tafamidžio koncentracijai, jo sisteminė vaistų sąveika su UDP gliukuronoziltransferazės (UGT) substratais mažai tikėtina. Tafamidis gali slopinti UGT1A1 veikimą žarnyne.

Nustatyta, kad esant kliniškai reikšmingai koncentracijai tafamidis silpnai slopina dauginio atsparumo vaistiniams preparatams baltymą (angl. MDR1) (dar vadinamo P glikoproteinu, P-gp) sistemiškai ir virškinimo trakte; organinių katijonų nešiklį 2 (angl. OCT2); dauginių vaistinių preparatų ir toksinų išnešiklį 1 (angl. MATE1) ir MATE2K; organinių anijonų pernašos polipeptidus 1B1 (angl. OATP1B1) ir OATP1B3.

### **5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

Įprastų farmakologinio saugumo, vaisingumo ir ankstyvojo embriono vystymosi, genotoksiškumo bei kancerogeniškumo tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo. Kartotinių dozių toksiškumo ir kancerogeniškumo tyrimai parodė, kad toksinio poveikio organas taikinyje įvairių tirtų rūšių gyvūnų organizme yra kepenys. Poveikis kepenims pastebėtas, kai ekspozicija buvo maždaug  $\geq 2,5$  kartų didesnė, atsižvelgiant į pusiausvyros apykaitos *AUC* žmogaus organizme vartojant klinikinę 20 mg tafamidžio meglimumo dozę.

Toksinio poveikio vystymosi laikotarpiu tyrimų su triušiais duomenimis buvo pastebėta, kad šiek tiek padažnėjo skeleto apsigimimų ir pakitimų, kelios patelės persileido, sumažėjo embrionų ir vaisių išgyvenamumas bei sumažėjo vaisiaus kūno masė, kai ekspozicija buvo maždaug  $\geq 7,2$  kartų didesnė, atsižvelgiant į pusiausvyros apykaitos *AUC* žmogaus organizme vartojant klinikinę 20 mg tafamidžio meglimumo dozę.

Tafamidžio poveikio prenataliniam ir postnataliniam vystymuisi tyrimų duomenimis, žiurkių patelėms nėštumo ir žindymo laikotarpiu skyrus 15 mg/kg ir 30 mg/kg per parą kūno svorio dozes pastebėtas jauniklių išgyvenamumo sumažėjimas ir jauniklių kūno masės sumažėjimas. Vyrishkosios lyties jauniklių kūno masės sumažėjimas buvo susijęs su vėlesniu lytiniu subrendimu (apyvarpės atsiskyrimu) skiriant 15 mg/kg per parą. Skiriant 15 mg/kg per parą pastebėtas vandens labirinte atliekamo mokymosi ir atminties testo įvertinimo sumažėjimas. Patelėms skyrus vaistinio preparato nėštumo ir žindymo laikotarpiu, *NOAEL* rodiklis F1 kartos palikuonių gyvybingumui ir augimui buvo 5 mg/kg (lygiavertė dozė žmogui = 0,8 mg/kg per parą); tokia dozė yra maždaug 4,6 kartų didesnė už klinikinę 20 mg tafamidžio meglimumo dozę.

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

#### Kapsulės apvalkalas

Želatina (E 441)  
Glicerolis (E 422)  
Geltonasis geležies oksidas (E 172)  
Sorbitanas  
Sorbitolis (E 420)  
Manitolis (E 421)  
Titano dioksidas (E 171)  
Išgrynintas vanduo

## Kapsulės turinys

Makrogolis 400 (E 1521)  
Sorbitano monooleatas (E 494)  
Polisorbatas 80 (E 433)

## Spausdinimo dažai (violetinis Opacode)

Etanolis  
Izopropilo alkoholis  
Išgrynintas vanduo  
Makrogolis 400 (E 1521)  
Polivinilacetato ftalatas  
Propilenglikolis (E 1520)  
Karminas (E 120)  
Briliantinis mėlynasis FCF (E 133)  
Amonio hidroksidas (E 527) 28 %

### **6.2 Nesuderinamumas**

Duomenys nebūtini.

### **6.3 Tinkamumo laikas**

2 metai

### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

### **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

Perforuotos, dalomosios PVC/PA/Al/PVC-Al lizdinės plokštelės.

Pakuotės dydis: 30 x 1 minkštųjų kapsulių pakuotė arba sudėtinė pakuotė, kurioje yra 90 (3 pakuotės po 30 x 1) minkštųjų kapsulių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

### **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti**

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## **7. REGISTRUOTOJAS**

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

## **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

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

## **9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data 2011 m. lapkričio 16 d.

Paskutinio perregistravimo data 2016 m. liepos 22 d.

## **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Vyndaqel 61 mg minkštosios kapsulės

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje minkštojoje kapsulėje yra 61 mg mikronizuoto tafamidžio.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekvienoje minkštojoje kapsulėje yra ne daugiau kaip 44 mg sorbitolio (E 420).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Minkštoji kapsulė.

Rausvai ruda nepermatoma pailga (maždaug 21 mm) kapsulė, ant kurios baltai užrašyta „VYN 61“.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Vyndaqel skirtas transtiretino amiloidozei gydyti suaugusiems pacientams, sergantiems laukinio tipo arba paveldėtąja kardiomiopatija (ATTR-CM).

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą pradėti turi gydytojas, turintis žinių apie amiloidozę arba kardiomiopatiją sergančių pacientų gydymą.

Jeigu kyla įtarimas dėl pacientų, turinčių susijusių anamnezę arba širdies nepakankamumo arba kardiomiopatijos požymių, gydytojas, turintis žinių apie amiloidozę arba kardiomiopatiją sergančių pacientų gydymą, prieš pradėdamas gydymą tafamidžiu turi atlikti etiologinę diagnostiką ATTR-CM diagnozei patvirtinti ir pirminės (lengvųjų grandžių amiloido, angl. *amyloid light [chain]*, AL) amiloidozės diagnozei atmesti, vertindamas pagal tinkamus tyrimus, kaip antai kaulų scintigrafija, kraujo ir šlapimo tyrimai ir (arba) histologinis biopsijos tyrimas bei transtiretino (TTR) genotipo (laukinio tipo arba paveldimo) nustatymas.

#### Dozavimas

Rekomenduojama dozė – viena Vyndaqel 61 mg (tafamidžio) kapsulė, vartojama per burną vieną kartą per parą (žr. 5.1 skyrių).

Vyndaqel 61 mg (tafamidžio) atitinka 80 mg tafamidžio meglumino. Tafamidis ir tafamidžio megluminas nėra keičiami vertinant kiekį miligramais (žr. 5.2 skyrių).

Susirgus liga gydymą Vyndaqel reikia pradėti kuo anksčiau, kad būtų galima pasiekti akivaizdesnę klinikinę naudą stabdant ligos progresavimą. Kitu atveju, jeigu su amiloidu susijusi širdies pažaida labiau pažengusi, pvz., III klasės pagal Niujorko širdies asociacijos (angl. *New York Heart Association*, NYHA) klasifikaciją, sprendimą pradėti arba tęsti gydymą gydytojas, žinantis apie pacientų, sergančių amiloidoze ar kardiomiopatija, gydymą, priima savo nuožiūra (žr. 5.1 skyrių). Klinikinių duomenų apie IV klasės pagal NYHA pacientus nepakanka.

Jeigu po dozės pavartojimo pasireiškia vėmimas ir pastebima pasišalinusi visa Vyndaqel kapsulė, jeigu įmanoma, reikia išgerti papildomą Vyndaqel dozę. Jeigu kapsulės nepastebėta, papildomos dozės gerti nereikia, o kitą dozę reikia išgerti kaip įprasta kitą dieną.

### Specialių grupių pacientai

#### *Senyviems pacientams*

Senyviems pacientams ( $\geq 65$  metų) dozės keisti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

#### *Kepenų ir inkstų funkcijos sutrikimas*

Pacientams, kuriems yra inkstų arba nesunkus ir vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, dozės keisti nereikia. Duomenų apie pacientus, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas lygus 30 ml/min arba mažesnis), nepakanka. Tafamidžio tyrimų su pacientais, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, neatlikta, todėl tokius pacientus rekomenduojama gydyti atsargiai (žr. 5.2 skyrių).

#### *Vaikų populiacija*

Tafamidžio vartojimas vaikų populiacijoje neaktualus.

### Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

Minkštąsias kapsules reikia nuryti nepažeistas, jų netraiskant ir nepjaustant. Vyndaqel galima vartoti valgant arba nevalgus.

## **4.3 Kontraindikacijos**

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

## **4.4 Specialūs išpėjimai ir atsargumo priemonės**

Vaisingo amžiaus moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo tafamidžiu metu ir toliau naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą dar 1 mėnesį baigus vartoti tafamidį (žr. 4.6 skyrių).

Gydymą tafamidžiu reikia skirti kartu taikant įprastinę medicininę pacientų, sergančių transtiretino amiloidoze, priežiūrą. Gydytojai turi sekti pacientus ir nuolat įvertinti kitokio gydymo poreikį, įskaitant organų persodinimo būtinybę, kaip dalį šios įprastinės priežiūros. Duomenų apie tafamidžio vartojimą pacientams, kuriems persodinti organai, nėra, todėl pacientams, kuriems atliktas organų persodinimas, tafamidžio vartojimą būtina nutraukti.

Gali padidėti kepenų funkcijos tyrimų rodmenys ir sumažėti tiroksino kiekis (žr. 4.5 ir 4.8 skyrius).

Kiekvienoje šio vaisto kapsulėje yra ne daugiau kaip 44 mg sorbitolio. Sorbitolis yra fruktozės šaltinis.

Reikia atsižvelgti į adityvų kartu vartojamų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra sorbitolio (ar fruktozės), ir su maistu vartojamo sorbitolio (ar fruktozės) poveikį.

Geriamojo vaistinio preparato sudėtyje esantis sorbitolis gali paveikti kitų kartu vartojamų geriamųjų vaistinių preparatų biologinį prieinamumą.

#### **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

Klinikinio tyrimo su sveikais savanoriais duomenimis, 20 mg tafamidžio megljumino neindukuoja ir neslopina citochromo P450 fermento CYP3A4.

61 mg per parą tafamidžio dozė *in vitro* slopina vaistinių preparatų eliminacijos nešiklį krūties vėžio atsparumo baltymą (angl. *Breast cancer resistant protein*, BCRP), kai  $IC_{50} = 1,16 \mu\text{mol}$  ir, kai jo koncentracija yra kliniškai reikšminga, gali pasireikšti vaistinių preparatų sąveika su šio nešiklio substratais (pvz., su metotreksatu, rozuvastatinu, imatinibu). Klinikinio tyrimo su sveikais dalyviais metu BCRP substrato rozuvastatino ekspozicija padidėjo maždaug 2 kartus po kartotinių 61 mg per parą tafamidžio dozių.

Tafamidis taip pat slopina absorbcijos nešiklius OAT1 ir OAT3 (organinių anijonų nešiklius, atitinkamai  $IC_{50} = 2,9 \mu\text{mol}$  ir  $IC_{50} = 2,36 \mu\text{mol}$ ) ir, esant kliniškai reikšmingai jo koncentracijai, gali pasireikšti vaistinių preparatų sąveika su šių nešiklių substratais (pvz., su nesteroidiniais vaistiniais preparatais nuo uždegimo, bumetanidu, furozemidu, lamivudinu, metotreksatu, oseltamiviru, tenofoviru, gancikloviru, adefoviru, cidofoviru, zidovudinu, zalcitabinu). Remiantis *in vitro* duomenimis nustatyta, kad maksimalus prognozuojamas OAT1 ir OAT3 substratų *AUC* pokytis vartojant 61 mg tafamidžio dozę yra mažesnis kaip 1,25; todėl nesitikima, kad tafamidis slopins OAT1 arba OAT3 nešiklius taip, kad pasireikštų kliniškai svarbi sąveika.

Sąveikos tyrimų, kuriais būtų įvertintas kitų vaistinių preparatų poveikis tafamidžiui, neatlikta.

#### Laboratorinių tyrimų rezultatų nukrypimai

Tafamidis gali sumažinti bendrojo tiroksino koncentraciją serume, nesant lydimomojo laisvojo tiroksino (T4) arba skydliaukę stimuliuojančio hormono (TSH) pokyčio. Šis bendrojo tiroksino verčių pokyčio pastebėjimas galbūt susijęs su sumažėjusiu tiroksino rišimusi su TTR arba jo pakaita, kuriuos sukelia didelis tafamidžio afiniškumas, būdingas rišimusi su TTR tiroksino receptoriais. Atitinkamų klinikinių radinių, būdingų skydliaukės disfunkcijai, nestebėta.

#### **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

##### Vaisingo amžiaus moterys

Vaisingo amžiaus moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo tafamidžiu metu ir vieną mėnesį po gydymo pabaigos dėl ilgo pusinės eliminacijos laikotarpio.

##### Nėštumas

Duomenų apie tafamidžio vartojimą nėštumo metu nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksišią poveikį vystymuisi (žr. 5.3 skyrių). Tafamidžio nerekomenduojama vartoti nėštumo metu ir vaisingo amžiaus moterims, kurios nevalo kontracepcijos priemonių.

##### Žindymas

Esami tyrimų su gyvūnais duomenys rodo, kad tafamidis išsiskiria į gyvūnų pieną. Pavojaus žindomiems naujagimiams / kūdikiams atmesti negalima. Tafamidis neturi būti vartojamas žindymo metu.

##### Vaisingumas

Ikiklinikinių tyrimų metu vaisingumo funkcijos sutrikimo nepastebėta (žr. 5.3 skyrių).

#### **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

Dėl farmakodinaminių ir farmakokinetinių savybių manoma, kad tafamidis gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

#### **4.8 Nepageidaujamas poveikis**

##### Saugumo duomenų santrauka

Saugumo duomenys susiję su vaistinio preparato ekspozicija 176 pacientams, sergantiems ATTR-CM, kurie vartojo 80 mg (skiriamus 4 dozėmis po 20 mg) tafamidžio megljumino paros dozę 30 mėnesių placebo kontroliuojamo tyrimo su pacientais, kuriems diagnozuota ATTR-CM, metu (žr. 5.1 skyrių).

Nepageidajamų reiškinių dažnis 80 mg tafamidžio megljumino grupėje paprastai buvo panašus ir lygintinas su placebo.

Žemiau nurodyti nepageidajami reiškiniai dažniau pranešti pacientams, kurie buvo gydomi tafamidžio megljumino 80 mg lyginant su placebo: flatulencija [8 pacientams (4,5%) lyginant su 3 pacientais (1,7%)] ir kepenų funkcijos tyrimų rodmenų padidėjimas [6 pacientams (3,4%) lyginant su 2 pacientais (1,1%)]. Priežastinis ryšys nenustatytas.

Duomenų apie 61 mg tafamidžio saugumą nėra, nes 3 fazės dvigubai aklo, placebo kontroliuojamo, atsitiktinės imties tyrimo metu šios dozės forma nebuvo vertinta.

##### Pranešimas apie įtariamą nepageidajamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidajamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidajamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema

#### **4.9 Perdozavimas**

##### Simptomai

Klinikinė vaistinio preparato perdozavimo atvejų patirtis minimali. Klinikinių tyrimų metu du pacientai, kuriems diagnozuota ATTR-CM, netyčia suvartojo vienkartinės 160 mg tafamidžio megljumino dozės. Susijusių nepageidajamų reiškinių jiems nekilo. Didžiausia pavartota tafamidžio megljumino dozė klinikinio tyrimo su sveikais savanoriais metu buvo 480 mg vienkartinė dozė. Suvartojus šią dozę pranešta apie vieną su gydymu susijusį nepageidajamą reiškinį – lengvą akies miežio atvejį.

##### Gydymas

Perdozavimo atveju, prireikus reikia taikyti įprastines palaikomąsias priemones.

### **5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS**

#### **5.1 Farmakodinaminės savybės**

Farmakoterapinė grupė – kiti nervų sistemą veikiantys vaistiniai preparatai, ATC kodas – N07XX08

##### Veikimo mechanizmas

Tafamidis yra selektyvus TTR stabilizatorius. Tafamidis rišasi su TTR tiroksino prisijungimo vietose,

stabilizuodamas tetramerą ir lėtindamas jo suirimą į monomerus, kas yra amiloidogeninio proceso greitį ribojantis veiksnys.

### Farmakodinaminis poveikis

Transtiretino amiloidozė yra labai sekinantis sutrikimas, kurį sukelia įvairių netirpių skaidulinių baltymų – amiloido – kaupimasis audiniuose kiekiams, kurių pakanka normaliai funkcijai sutrikdyti. Transtiretino tetramero skilimas į monomerus yra ligos išsivystymo greitį ribojantis veiksnys transtiretino amiloidozės patogenezėje. Struktūrizuoti monomerai iš dalies denatūruojami susiformuojant kitaip struktūrizuotiems monomeriniams amiloidogeniniams tarpiniams produktams. Šie tarpiniai produktai vėliau netinkamai verčiami į tirpius oligomerus, profilamentus, filamentus ir amiloidines fibriles. Tafamidis neigiamo kooperatyvumo būdu prisijungia prie dviejų natyvinės tetramerinės transtiretino formos tiroksino prisijungimo sričių ir neleidžia jam suirti į monomerus. TTR tetramero suirimo slopinimas pagrindžia tafamidžio vartojimą ligos progresavimui lėtinti ATTR-CM sergantiems pacientams.

Vertinant TTR tetramero stabilumą kaip farmakodinamikos žymuo naudotas TTR stabilizavimo tyrimas.

Tafamidis stabilizavo ir laukinio tipo TTR tetramerą ir 14 TTR variantų tetramerus, kliniškai ištirtus po tafamidžio skyrimo vieną kartą per parą. Ištyrus *ex vivo* tafamidis taip pat stabilizavo 25 TTR variantų tetramerus, tai reiškia, kad vaistinis preparatas gali stabilizuoti 40 amiloidogeninių TTR genotipų TTR.

Daugiacentriame tarptautiniame dvigubai koduotame, placebo kontroliuojame atsitiktinių imčių tyrime (žr. skyrių Klinikinis veiksmingumas ir saugumas), TTR stabilizavimas stebėtas 1-ąjį mėnesį ir išliko iki 30-ojo mėnesio.

Ištyrus su širdies nepakankamumu susijusius biologinius žymenis (NT-proBNP ir troponiną I) nustatytas palankesnis Vyndaqel rezultatas, palyginti su placebo.

### Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Veiksmingumas nustatytas daugiacentriu tarptautiniu dvigubai koduotu, placebo kontroliuojamu atsitiktinių imčių 3 grupių tyrimu su 441 pacientu, sergančiu laukinio tipo arba paveldėtąja ATTR-CM.

Pacientai atsitiktinių imčių būdu suskirstyti į grupes, kuriose 30 mėnesių vartota tafamidžio meglumino 20 mg (n = 88) arba 80 mg dozė [skiriant keturias 20 mg tafamidžio meglumino kapsules] (n = 176) arba atitinkamas placebo (n = 177) vieną kartą per parą kartu su standartiniu gydymu (pvz., diuretikais). Gydymo grupių pacientai stratifikuoti pagal variantinio TTR genotipo buvimą arba nebuvimą ir ligos sunkumą (klasę pagal NYHA) pradinio vertinimo metu. 1 lentelėje aprašytos pacientų demografinės ir pradinio vertinimo charakteristikos.



## 1 lentelė. Pacientų demografinės ir pradinio vertinimo charakteristikos

Charakteristika	Jungtiniai tafamidžio grupių duomenys N = 264	Placebas N = 177
Amžius – metais		
Vidurkis (standartinis nuokrypis)	74,5 (7,2)	74,1 (6,7)
Mediana (minimali, maksimali vertė)	75 (46, 88)	74 (51, 89)
Lytis – skaičius (%)		
Vyrai	241 (91,3)	157 (88,7)
Moterys	23 (8,7)	20 (11,3)
TTR genotipas – skaičius (%)		
ATTRm	63 (23,9)	43 (24,3)
ATTRwt	201 (76,1)	134 (75,7)
Klasė pagal NYHA – skaičius (%)		
I klasė pagal NYHA	24 (9,1)	13 (7,3)
II klasė pagal NYHA	162 (61,4)	101 (57,1)
III klasė pagal NYHA	78 (29,5)	63 (35,6)

Santrumpos: ATTRm = transtiretino amiloido variantas, ATTRwt = transtiretino amiloido laukinis tipas (angl. *wild-type*), NYHA = Niujorko širdies asociacija (angl. *New York Heart Association*).

Pirminei analizei taikyta hierarchinė kombinacija Finkelstin-Šenfeldo (*Finkelstein-Schoenfeld*, F-S) metodu vertinant mirštamumą dėl bet kurios priežasties ir hospitalizacijos dėl kardiovaskulinių priežasčių dažnį, kuris apibrėžtas kaip tiriamojo hospitalizavimo (t. y. pristatymo į ligoninę) dėl širdies ir kraujagyslių sutrikimo kartų skaičius. Taikant šį metodą kiekvienas pacientas lygintas su kiekvienu kiekvieno sluoksniu pacientu hierarchiniu būdu poromis, atsižvelgiant į mirštamumą dėl bet kurios priežasties, paskui hospitalizacijos dėl kardiovaskulinių priežasčių dažnį, jeigu pacientų negalima diferencijuoti pagal mirštamumą.

Ši analizė parodė reikšmingą sumažėjimą ( $p = 0,0006$ ) vertinant mirštamumą dėl bet kurios priežasties ir hospitalizacijos dėl kardiovaskulinių priežasčių dažnį jungtinėje 20 mg ir 80 mg tafamidžio dozių grupėje, palyginti su placebo (2 lentelė).

## 2 lentelė. Pirminė analizė Finkelstin-Šenfeldo (F-S) metodu vertinant mirštamumą dėl bet kurios priežasties ir hospitalizacijos dėl kardiovaskulinių priežasčių dažnį

Pirminė analizė	Jungtiniai tafamidžio grupių duomenys N = 264	Placebas N = 177
Tiriamųjų, kurie 30-ąjį mėnesį buvo gyvi*, skaičius (%)	186 (70,5)	101 (57,1)
Tiriamųjų, kurie 30-ąjį mėnesį buvo gyvi, hospitalizacijų dėl kardiovaskulinių priežasčių vidurkis per 30 mėnesių (pacientui per metus)†	0,297	0,455
p vertė, nustatyta F-S metodu	0,0006	

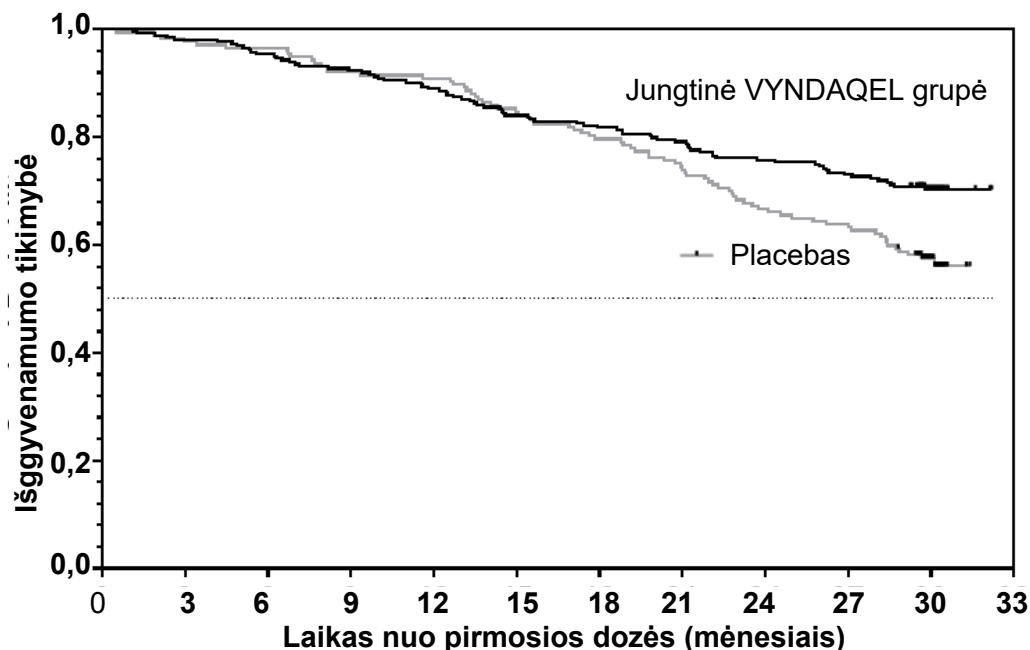
\* Širdies persodinimas ir mechaninio prietaiso širdies veiklai palaikyti įsodinimas laikyti galutinės stadijos pasiekimo indikatoriais, todėl tokie tiriamieji analizėje prilyginti mirusiems ir neįtraukti į „tiriamųjų, kurie 30-ąjį mėnesį buvo gyvi, skaičių“, net jeigu 30-ąjį mėnesį įvertinus gyvybės būklę stebėjimo metu jie buvo fiziškai gyvi.

† Aprašomoji priemonė, skirta 30 mėnesių išgyvenusius tiriamųjų būklei įvertinti.

Atskirų pirminės analizės komponentų (mirštamumas dėl bet kurios priežasties ir hospitalizacija dėl kardiovaskulinių priežasčių) analizė taip pat parodė reikšmingus sumažėjimus tafamidį lyginant su placebo.

Mirštamumo dėl bet kurios priežasties santykinė rizika pagal Kokso (Cox) proporcinį rizikos modelį, jungtinėje tafamidžio grupėje siekė 0,698 (95 % PI 0,508; 0,958); tai reiškia 30,2 % mažesnę mirties riziką nei placebo grupėje (p = 0,0259). Kaplano-Mejerio (*Kaplan-Meier*) laiko ir mirties dėl bet kurios priežasties atvejų kreivė pateikta 1 pav.

1 pav. Mirštamumas dėl bet kurios priežasties \*



Tiriamieji, išliekantys rizikos grupėje  
(kaupiamieji įvykių duomenys)

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

\* Širdies persodinimas ir mechaniniai prietaisai širdies veiklai palaikyti traktuoti kaip mirtis. Santykinė rizika pagal Kokso proporcinį rizikos modelį taikant gydymą, TTR genotipas (variantas ir laukinis tipas) bei pradinio vertinimo metu nustatyta klasė pagal Niujorko širdies asociacijos (NYHA) klasifikaciją (I ir II klasė pagal NYHA kartu bei III klasė pagal NYHA) naudoti kaip veiksniai.

Palyginti su placebo, vartojant tafamidį buvo reikšmingai mažiau hospitalizacijų dėl kardiovaskulinių priežasčių ir nustatyta 32,4 % sumažėjusi rizika (3 lentelė).

3 lentelė. Hospitalizacijos dėl kardiovaskulinių priežasčių dažnis

	Jungtiniai tafamidžio grupių duomenys N = 264	Placebas N = 177
Dėl kardiovaskulinių priežasčių hospitalizuotų tiriamųjų bendrasis skaičius (%)	138 (52,3)	107 (60,5)
Hospitalizacijos dėl kardiovaskulinių priežasčių per metus*	0,4750	0,7025
Skirtumas jungtinę tafamidžio grupę palyginus su placebo (santykinės rizikos rodiklis)*	0,6761	
p vertė*	<0,0001	

Santrumpa: NYHA = Niujorko širdies asociacija (angl. *New York Heart Association*).

\* Ši analizė atlikta pagal Puasono (*Poisson*) regresijos modelį taikant gydymą; TTR genotipas (variantas ir laukinis tipas), pradinio vertinimo metu nustatyta klasė pagal Niujorko širdies asociacijos (NYHA) klasifikaciją (I ir II klasė pagal NYHA kartu bei III klasė pagal NYHA), gydymo pagal TTR genotipo sąveika ir gydymo pagal pradinio vertinimo metu nustatytą klasę pagal NYHA naudoti kaip veiksniai.

Gydymo tafamidžiu poveikis funkciniam gebėjimams ir sveikatos būklei atitinkamai vertinti pagal 6 minučių ėjimo testą (6MĖT) ir Kanzaso kardiomiopatijos klausimyno bendrosios suvestinės (angl. *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-Overall Summary* (KCCQ-OS) balą (sudarytą vertinant bendrųjų simptomų, fizinių apribojimų, gyvenimo kokybės ir socialinių apribojimų sritis). Reikšmingas gydymo poveikis, rodantis tafamidžio privalumą, iš pradžių pastebėtas 6-ąjį mėnesį ir nuosekliai išliko iki 30-ojo mėnesio vertinant ir atstumą pagal 6MĖT, ir KCCQ-OS balą (4 lentelė).

4 lentelė. 6MĖT ir KCCQ-OS bei sričių komponentų balai

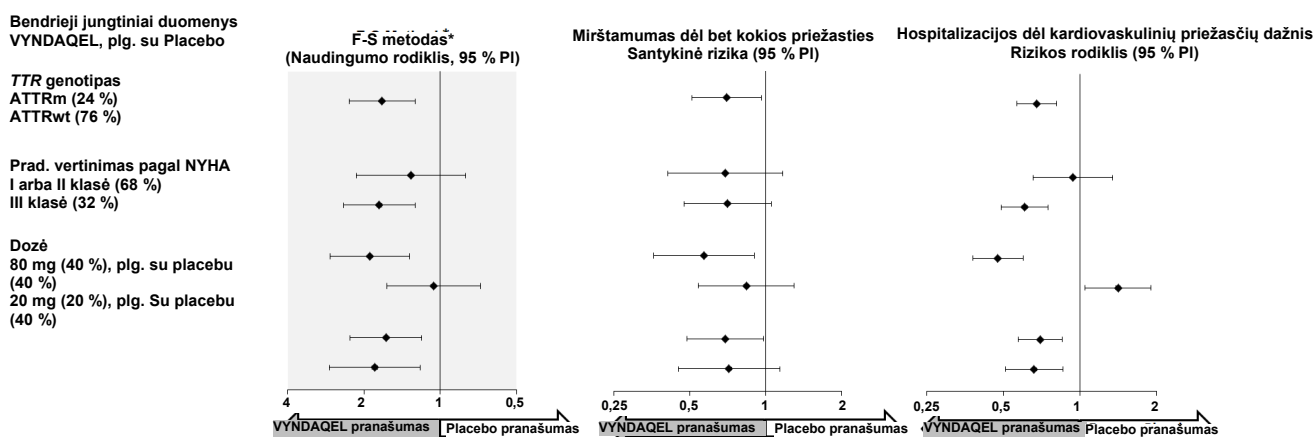
Vertinamosios baigtys	Pradinio vertinimo vidurkis (SN)		Pokytis nuo pradinio vertinimo iki 30-ojo mėnesio, MK vidurkis (SP)		Gydymo skirtumas, palyginti su placebo MK vidurkis (95 % PI)	p vertė
	Jungtiniai tafamidžio grupių duomenys N = 264	Placebas N = 177	Jungtiniai tafamidžio grupių duomenys	Placebas		
<b>6MĖT*</b> (metrais)	350,55 (121,30)	353,26 (125,98)	-54,87 (5,07)	-130,55 (9,80)	75,68 (57,56; 93,80)	p < 0,0001
<b>KCCQ-OS*</b>	67,27 (21,36)	65,90 (21,74)	-7,16 (1,42)	-20,81 (1,97)	13,65 (9,48; 17,83)	p < 0,0001

\* Aukštesnės vertės rodo geresnę sveikatos būklę.

Santrumpos: 6MĖT = 6 minučių ėjimo testas; KCCQ-OS = Kanzaso kardiomiopatijos klausimyno bendroji suvestinė (angl. *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-Overall Summary*; MK = mažiausieji kvadratai; PI = pasikliautinis intervalas.

F-S metodu gauti rezultatai, pateikti naudingumo rodikliu vertinant sudėtinę vertinamąją baigtį ir jos komponentus (mirštamumą dėl bet kurios priežasties ir hospitalizaciją dėl kardiovaskulinių priežasčių), nuosekliai rodė tafamidžio pranašumą prieš placebo atskirose dozių grupėse ir visuose pogrupiuose (laukinio tipo, varianto, I bei II klasės ir III klasės pagal NYHA), išskyrus hospitalizacijos dėl kardiovaskulinių priežasčių dažnį III klasės pagal NYHA grupėje (2 pav.), kur jis tafamidį vartojusiems pacientams buvo didesnis, palyginti su placebo (žr. 4.2 skyrių). 6MĖT ir KCCQ-OS taip pat rodė tafamidžio pranašumą prieš placebo kiekviename pogrupyje.

2 pav. F-S metodo rezultatai ir komponentai pagal pogrupį ir dozę



Santrumpos: ATTRm = transtiretino amiloido variantas; ATTRwt = transtiretino amiloido laukinis tipas (angl. *wild-type*); F-S = Finkelstin-Šenfeldas; PI = pasikliautinis intervalas.

\* F-S rezultatai pateikti atsižvelgiant į naudingumo rodiklį (remiantis mirštamumu dėl bet kurios priežasties ir hospitalizacijos dėl kardiovaskulinių priežasčių dažniu). Naudingumo rodiklis – tai vaistinį vartojusių pacientų porų, patyrusių naudą, skaičius, padalytas iš placebo vartojusių pacientų, patyrusių naudą, skaičiaus.

Širdies persodinimas ir mechaniniai prietaisai širdies veiklai palaikyti traktuoti kaip mirtis.

Taikant F-S metodą kiekvienai dozės grupei atskirai, tafamidis sumažino visų su mirtimi susijusių priežasčių ir su širdies ir kraujagyslių liga susijusių hospitalizacijų derinį tiek vartojant 80 mg, tiek

20 mg dozės, lyginant su placebo (atitinkamai  $p = 0,0030$  ir  $p = 0,0048$ ). Pirminės analizės rezultatai 6MÉT 30-tą mėnesį ir KCCQ OS 30-tą mėnesį buvo statistiškai reikšmingi ir panašūs su abiem tafamidžio meglumino 80 mg ir 20 mg dozėms lyginant su placebo.

Duomenų apie 61 mg tafamidžio veiksmingumą nėra, nes ši dozės forma nebuvo vertinta 3 fazės dvigubai koduotame, placebo kontroliuojamame, atsitiktinių imčių tyrime. Santykinis 61 mg tafamidžio biologinis prieinamumas yra panašus į 80 mg tafamidžio meglumino pusiausvyros apykaitos sąlygomis (žr. 5.2 skyrių).

QTc intervalo pailgėjimo nepastebėta, sveikiems savanoriams skiriant vienkartinę 400 mg geriamojo tafamidžio meglumino tirpalo dozę, kuri yra didesnė nei terapinė dozė.

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti tafamidžio tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis transtiretino amiloidozės indikacijai (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

## **5.2 Farmakokinetinės savybės**

### Absorbcija

Išgėrus per burną minkštąją kapsulę vieną kartą per parą, didžiausia koncentracija plazmoje ( $C_{max}$ ) pasiekama per vidutiniškai 4 val. laiką ( $t_{max}$ ) skiriant tafamidžio 61 mg ir 2 val. skiriant tafamidžio meglumino 80 mg (4 x 20 mg), kai dozė suvartojama nevalgius. Kartu vartojamas riebus kaloringas maistas pakeitė absorbcijos greitį, bet nesumažino absorbuoto vaistinio preparato kiekio. Remiantis šiais duomenimis, tafamidį galima vartoti valgant ir nevalgius.

### Pasiskirstymas

Daug tafamidžio prisijungia prie plazmos baltymų (>99 %). Tiriamas pasiskirstymo tūris pusiausvyros apykaitos sąlygomis yra 18,5 litro.

Tafamidžio jungimasis su plazmos baltymais vertintas naudojant gyvūnų ir žmonių plazmą. Tafamidžiui būdingas didesnis afiniškumas TTR, palyginti su albuminu, todėl tafamidžiui plazmoje būdingas pirmenybinis jungimasis su TTR, nepaisant to, kad albumino koncentracija (600  $\mu$ M) joje reikšmingai didesnė nei TTR (3,6  $\mu$ M).

### Biotransformacija ir eliminacija

Aiškių duomenų, kad tafamidis žmogaus organizme išsiskiria su tulžimi, nėra. Remiantis ikiklinikinių tyrimų duomenimis manoma, kad tafamidis yra metabolizuojamas gliukuronizacijos būdu ir šalinamas su tulžimi. Toks biotransformacijos būdas tikėtinas ir žmogaus organizme, nes maždaug 59 % visos suvartotos dozės šalinama su išmatomis ir maždaug 22 % – su šlapimu. Remiantis populiacijos farmakokinetikos rezultatais, akivaizdusis tafamidžio klirensas siekia 0,263 l/h, o vidutinis pusinės eliminacijos laikotarpis populiacijoje – apie 49 valandas.

### Tiesinė dozės ir laiko priklausomybė

Ekspozicija po tafamidžio meglumino vartojimo vieną kartą per parą, dozę didinant iki 480 mg vienkartinės dozės ir iki 80 mg per parą kartotinių dozių, didėjo kartu su doze. Iš esmės, ekspozicija didėjo tiesiogiai proporcingai arba beveik tiesiogiai proporcingai dozei, o tafamidžio klirensas su laiku išliko stabilus.

Tafamidžio 61 mg santykinis biologinis prieinamumas buvo panašus kaip 80 mg tafamidžio meglumino pusiausvyros apykaitos sąlygomis. Tafamidžio stiprumas miligramais neatitinka to paties kiekio tafamidžio meglumino stiprumo miligramais.

Farmakokinetikos rodikliai buvo panašūs po vienkartinės ar kartotinių 20 mg tafamidžio meglumino dozių pavartojimo. Tai rodo, kad tafamidžio metabolizmas nesužadinas ir neslopinamas.

Tafamidžio meglumino paros dozių vartojimo geriant nuo 15 mg iki 60 mg geriamąjį tirpalą vieną kartą per parą 14 dienų duomenys rodo, kad pusiausvyros apykaita buvo pasiekta 14-ąją parą.

### Specialių grupių pacientai

#### *Kepenų funkcijos sutrikimas*

Farmakokinetikos duomenys parodė, kad pacientų, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (7–9 balai pagal Child-Pugh imtinai), organizme būna mažesnė (maždaug 40 %) sisteminė tafamidžio meglumino ekspozicija ir didesnis bendrasis klirensas (0,52 l/val., palyginus su 0,31 l/val.), lyginant su sveikų savanorių rodikliais, nes padidėja laisva tafamidžio frakcija. Pacientų, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, organizme būna mažesnės TTR koncentracijos nei sveikų tiriamųjų, todėl dozės keisti nebūtina, nes tafamidžio stochiometrija su jo taikiniu TTR baltymu turėtų būti pakankama TTR tetramero stabilizavimui. Nėra žinoma, kokia yra tafamidžio ekspozicija pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas.

#### *Inkstų funkcijos sutrikimas*

Specialių tafamidžio tyrimų, skirtų įvertinti vartojimą pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas, neatlikta. Kreatinino klirensas įtaka tafamidžio farmakokinetikai vertinta atlikus populiacijos farmakokinetikos analizę su pacientais, kurių kreatinino klirensas didesnis kaip 18 ml/min. Farmakokinetikos įvertinimas neparodė akivaizdžių per burną suvartoto tafamidžio klirenso skirtumų pacientams, kurių kreatinino klirensas mažesnis kaip 80 ml/min, palyginti su pacientais, kurių kreatinino klirensas lygus 80 ml/min arba didesnis. Manoma, kad pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, dozės keisti nereikia.

#### *Senyviems pacientams*

Remiantis farmakokinetikos analizės populiacijoje duomenimis, pusiausvyros apykaitos sąlygomis akivaizdusis per burną suvartotos dozės klirensas iš  $\geq 65$  metų tiriamųjų organizmo buvo vidutiniškai 15 % mažesnis, palyginus su jaunesnių kaip 65 metų tiriamųjų rodikliu. Dėl tokio klirenso skirtumo, palyginti su jaunesniais tiriamaisiais,  $< 20$  % padidėja vidutinė  $C_{max}$  ir AUC, tačiau jis nėra kliniškai reikšmingas.

### Farmakokinetikos ir farmakodinamikos santykis

*In vitro* duomenys rodo, kad tafamidis reikšmingai neslopina citochromo P450 fermentų CYP1A2, CYP3A4, CYP3A5, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ir CYP2D6. Nesitikima, kad tafamidis sukels kliniškai reikšmingą vaistų sąveiką dėl CYP1A2, CYP2B6 arba CYP3A4 indukcijos.

*In vitro* tyrimai rodo, kad, esant kliniškai reikšmingai tafamidžio koncentracijai, jo sisteminė vaistų sąveika su UDP gliukuronoziltransferazės (UGT) substratais mažai tikėtina. Tafamidis gali slopinti UGT1A1 veikimą žarnyne.

Nustatyta, kad esant kliniškai reikšmingai koncentracijai tafamidis silpnai slopina dauginio atsparumo vaistiniams preparatams baltymą (angl. MDR1) (dar vadinamo P glikoproteinu, P-gp) sistemiškai ir virškinimo trakte; organinių katijonų nešiklį 2 (angl. OCT2); dauginių vaistinių preparatų ir toksinų išnešiklį 1 (angl. MATE1) ir MATE2K; organinių anijonų pernašos polipeptidus 1B1 (angl. OATP1B1) ir OATP1B3.

### **5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

Įprastų farmakologinio saugumo, vaisingumo ir ankstyvojo embriono vystymosi, genotoksiškumo bei kancerogeniškumo tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo. Kartotinių dozių toksiškumo

ir kancerogeniškumo tyrimai parodė, kad toksinio poveikio organas taikinyse įvairių tirtų rūšių gyvūnų organizme yra kepenys. Poveikis kepenims pastebėtas, kai ekspozicija buvo maždaug lygi pusiausvyros apykaitos AUC žmogaus organizme vartojant klinikinę 61 mg tafamidžio dozę.

Toksinio poveikio vystymosi laikotarpiu tyrimų su triušiais duomenimis pastebėta, kad šiek tiek padažnėjo skeleto apsigimimų ir pakitimų, kelios patelės persileido, sumažėjo embrionų ir vaisių išgyvenamumas bei sumažėjo vaisiaus kūno masė, kai ekspozicija buvo maždaug  $\geq 2,1$  kartų didesnė, atsižvelgiant į pusiausvyros apykaitos AUC žmogaus organizme vartojant klinikinę 61 mg tafamidžio dozę.

Tafamidžio poveikio prenataliniam ir postnataliniam vystymuisi tyrimų duomenimis, žiurkių patelėms vaikingumo ir laktacijos laikotarpiu skyrus 15 ir 30 mg/kg per parą kūno svorio dozes pastebėtas jauniklių išgyvenamumo sumažėjimas ir jauniklių kūno masės sumažėjimas. Vyrishkosios lyties jauniklių kūno masės sumažėjimas buvo susijęs su vėlesniu lytiniu subrendimu (apyvarpės atsiskyrimu) skiriant 15 mg/kg per parą. Skiriant 15 mg/kg per parą pastebėtas vandens labirinte atliekamo mokymosi ir atminties testo įvertinimo sumažėjimas. Patelėms skyrus vaistinio preparato vaikingumo ir laktacijos laikotarpiu NOAEL rodiklis F1 kartos palikuonių gyvybingumui ir augimui buvo 5 mg/kg per parą (lygiavertė dozė žmogui = 0,8 mg/kg per parą); tokia dozė yra maždaug lygi klinikinei 61 mg tafamidžio dozei.

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

#### Kapsulės apvalkalas

Želatina (E441)  
Glicerolis (E 422)  
Raudonasis geležies oksidas (E172)  
Sorbitanas  
Sorbitolis (E420)  
Manitolis (E421)  
Išgrynintas vanduo

#### Kapsulės turinys

Makrogolis 400 (E1521)  
Polisorbatas 20 (E432)  
Povidonas (K vertė – 90)  
Butilhidroksitoluenas (E321)

#### Spausdinimo dažai (baltas *Opacode*)

Etanolis  
Izopropilo alkoholis  
Išgrynintas vanduo  
Makrogolis 400 (E1521)  
Polivinilacetato ftalatas  
Propilenglikolis (E1520)  
Titano dioksidas (E171)  
Amonio hidroksidas (E527) 28 %

### **6.2 Nesuderinamumas**

Duomenys nebūtini.

### **6.3 Tinkamumo laikas**

2 metai

### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Nėra.

### **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

Perforuotos, dalomosios PVC/PA/Al/PVC-Al lizdinės plokštelės.

Pakuotės dydis: 30 x 1 minkštųjų kapsulių pakuotė arba sudėtinė pakuotė, kurioje yra 90 (3 pakuotės po 30 x 1) minkštųjų kapsulių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

### **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti**

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## **7. REGISTRUOTOJAS**

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

## **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

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

## **9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data 2011 m. lapkričio 16 d.  
Paskutinio perregistravimo data 2016 m. liepos 22 d.

## **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

## **II PRIEDAS**

- A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**
- E. SPECIFINIS ĮPAREIGOJIMAS ĮVYKDYTI POREGISTRACINES UŽDUOTIS REGISTRACIJOS IŠIMTINĖMIS SĄLYGOMIS ATVEJU**



## **A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

Gamintojo (ų), atsakingo (ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (ai) ir adresas (ai)

Pfizer Service Company BV  
Hoge Wei 10  
1930 Zaventem  
Belgija

Arba

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

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

## **B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo preparato charakteristikų santraukos 4.2 skyrių).

## **C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

## **D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

- **Papildomos rizikos mažinimo priemonės**

Prieš pateikdamas „Vyndaqel“ („tafamidis“) kiekvienoje valstybėje narėje, registruotojas turi sutarti su nacionaline kompetentinga institucija dėl sveikatos priežiūros specialistams gairių turinio ir formos, įskaitant komunikacijos priemones, platinimo būdus ir kitus programos aspektus.

Sveikatos priežiūros specialisto gairėse siekiama detalizuoti informaciją vaistinių preparatų skiriančiesiems gydytojams apie :

- Būtinumą įspėti pacientus apie atitinkamas atsargumo priemones vartojant tafamidžio, ypač nėštumo vengimą ir poreikį naudoti veiksmingos kontracepcijos metodus;
- Patarimą moterims nedelsiant informuoti gydytoją apie nėštumo metu vartotą tafamidį (arba 1 mėnesį iki) gydytojų ataskaitoms ir įvertinimui.
- Prisijungimą prie tafamidžio baigčių sustiprintos priežiūros (angl. *the Tafamidis Enhanced Surveillance for Pregnancy Outcomes [TESPO]*) programos, jei tafamidis buvo vartotas nėštumo metu, rinkti papildomus duomenis apie nėštumo baigtį, gimimą, naujagimio / kūdikio sveikatą ir vykdyti 12 mėnesių stebėseną atsižvelgiant į pasiektus etapus; išsami informacija apie tai, kaip pranešti apie Vyndaqel (tafamidis) vartojančių moterų nėštumą.
- Patarimą pacientams kreiptis į gydytoją pranešti dėl pasireiškusių nepageidaujamų reiškinių vartojant tafamidį ir priminti gydytojams bei vaistininkams apie reikalavimą pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas, susijusias su Vyndaqel (tafamidis).
- Apie klinikinius TTR AKM diagnostikos kriterijus prieš skiriant tafamidį, kad būtų išvengta jo skyrimo nekvalifikuotiems pacientams.
- Skatinimą įtraukti pacientus į su transtiretinu susijusios amiloidozės baigčių registrą (angl. *the Transthyretin Amyloidosis Outcome Survey [THAOS]*). Bus pateikta išsami informacija apie tai, kaip įtraukti pacientus į šį tarptautinį ligos registrą per dalyvaujančius centrus (ES dalyvaujančių centrų sąrašas bus pateiktas).

Registruotojas turi užtikrinti, kad kiekvienoje valstybėje narėje, kurioje prekiaujama tafamidžiu, visi sveikatos priežiūros specialistai, kurie, tikimasi, išrašys tafamidį, turėtų prieigą prie šios mokomosios medžiagos arba ją gautų:

Gairės sveikatos priežiūros specialistui su ES dalyvaujančių centrų sąrašu, susijusių su transtiretinu susijusios amiloidozės baigčių registro (angl. *the Transthyretin Amyloidosis Outcome Survey [THAOS]*) tyrimu.

## **E. SPECIFINIS ĮPAREIGOJIMAS ĮVYKDYTI POREGISTRACINES UŽDUOTIS REGISTRACIJOS IŠIMTINĖMIS SĄLYGOMIS ATVEJU**

Registracijos išimtinėmis sąlygomis atveju ir remiantis Reglamento (EB) Nr. 726/2004 14 str. 8 d., registruotojas nustatytais terminais turi atlikti šias užduotis:

<b>Aprašymas</b>	<b>Terminas</b>
Registruotojas kasmet teikia atnaujintą informaciją, susijusią su Vyndaqel poveikiu ligos progresavimui ir ilgalaikiu saugumu ne Val30Met pacientams.	Kasmet, kartu pateikiant periodiškai atnaujinamus saugos protokolus. (kai taikoma)

**III PRIEDAS**  
**ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS**

## **A. ŽENKLINIMAS**

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **KARTONO DĖŽUTĖ**

**30 x 1 minkštųjų kapsulių pakuotė - SU MĖLYNUOJU LANGELIU**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Vyndaqel 20 mg minkštosios kapsulės

tafamidžio megliuminas

#### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje minkštojoje kapsulėje yra 20 mg mikronizuoto tafamidžio megliumino, atitinkančio 12,2 mg tafamidžio.

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Kapsulėje yra sorbitolio (E 420). **Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.**

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

30 x 1 minkštųjų kapsulių

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną

Kapsulės išėmimas: atplėškite vieną lizdinės plokštelės lizdelį ir išstumkite kapsulę per aliuminio foliją.

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/11/717/001

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA****15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Vyndaqel 20 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC {numeris}  
SN {numeris}  
NN {numeris}

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ**

**90 (3 pakuotės po 30 x 1) minkštųjų kapsulių sudėtinė pakuotė - SU MĖLYNUOJU LANGELIU**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Vyndaqel 20 mg minkštosios kapsulės

tafamidžio megliuminas

#### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje minkštojoje kapsulėje yra 20 mg mikronizuoto tafamidžio megliumino, atitinkančio 12,2 mg tafamidžio.

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Kapsulėje yra sorbitolio (E420). Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

90 (3 pakuotės po 30 x 1) minkštųjų kapsulių sudėtinė pakuotė

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną

Kapsulės išėmimas: atplėškite vieną lizdinės plokštelės lizdelį ir išstumkite kapsulę per aliuminio foliją.

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/11/717/002

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA****15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Vyndaqel 20 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC {numeris}  
SN {numeris}  
NN {numeris}



## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **VIDINĖ KARTONO DĖŽUTĖ**

**30 minkštųjų kapsulių pakuotė skirta sudėtinei 90 (3 pakuotės po 30 x 1) minkštųjų kapsulių pakuotei - BE MĖLYNOJO LANGELIO**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Vyndaqel 20 mg minkštosios kapsulės

tafamidžio megluminas

#### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje minkštojoje kapsulėje yra 20 mg mikronizuoto tafamidžio meglumino, atitinkančio 12,2 mg tafamidžio.

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Kapsulėje yra sorbitolio (E 420). Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

30 x 1 minkštųjų kapsulių. Sudėtinės pakuotės dalis, atskirai neparduodama.

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną

Kapsulės išėmimas: atplėškite vieną lizdinės plokštelės lizdelį ir išstumkite kapsulę per aliuminio foliją.

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/11/717/002

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA****15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Vyndaqel 20 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

Duomenys nebūtini.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

Duomenys nebūtini.

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ  
JUOSTELIŲ**

**LIZDINĖS PLOKŠTELĖS**

**Perforuotos, dalomosios lizdinės plokštelės, kuriose yra 10 x 20 mg Vyndaqel minkštųjų  
kapsulių**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Vyndaqel 20 mg minkštosios kapsulės

tafamidžio megluminas

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

Pfizer Europe MA EEIG (Registruotojo logotipas)

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KITA**

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **KARTONO DĖŽUTĖ**

**30 x 1 minkštųjų kapsulių pakuotė – SU MĖLYNUOJU LANGELIU**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Vyndaqel 61 mg minkštosios kapsulės  
tafamidis

#### **2. VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS IR JŲ KIEKIAI**

Kiekvienoje minkštojoje kapsulėje yra 61 mg mikronizuoto tafamidžio.

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Kapsulėje yra sorbitolio (E420). Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

30 × 1 minkštųjų kapsulių

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną

Kapsulės išėmimas: atplėškite vieną lizdinės plokštelės lizdelį ir išstumkite kapsulę per aliuminio foliją.

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

#### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/11/717/003

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serijs

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Vyndaqel 61 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC {numeris}  
SN {numeris}  
NN {numeris}

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ**

**90 (3 pakuočių po 30 x 1) minkštųjų kapsulių sudėtinė pakuotė – SU MĖLYNUOJU LANGELIU**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Vyndaqel 61 mg minkštosios kapsulės  
tafamidis

#### **2. VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS IR JŲ KIEKIAI**

Kiekvienoje minkštojoje kapsulėje yra 61 mg mikronizuoto tafamidžio.

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Kapsulėje yra sorbitolio (E420). **Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.**

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Dauginė pakuotė: 90 (3 pakuotės po 30 x 1) minkštųjų kapsulių.

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną

Kapsulės išėmimas: atplėškite vieną lizdinės plokštelės lizdelį ir išstumkite kapsulę per aliuminio foliją.

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

#### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/11/717/004

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serijs

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Vyndaqel 61 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliumi identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC {numeris}  
SN {numeris}  
NN {numeris}

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **VIDINĖ KARTONO DĖŽUTĖ**

**30 minkštųjų kapsulių pakuotė, skirta sudėtinei 90 (3 pakuočių po 30 x 1) minkštųjų kapsulių pakuotei – BE MĒLYNOJO LANGELIO**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Vyndaqel 61 mg minkštosios kapsulės  
tafamidis

#### **2. VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS IR JŲ KIEKIAI**

Kiekvienoje minkštojoje kapsulėje yra 61 mg mikronizuoto tafamidžio.

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Kapsulėje yra sorbitolio (E420). Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

30 × 1 minkštųjų kapsulių. Sudėtinės pakuotės dalis, atskirai neparduodama.

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną

Kapsulės išėmimas: atplėškite vieną lizdinės plokštelės lizdelį ir išstumkite kapsulę per aliuminio foliją.

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

#### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**



**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/11/717/004

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serijs

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Vyndaqel 61 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

Duomenys nebūtini.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

Duomenys nebūtini.

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ  
JUOSTELIŲ**

**LIZDINĖ PLOKŠTELĖ**

**Perforuotos dalomosios vienadozės lizdinės plokštelės, kuriose yra 10 x 61 mg Vyndaqel  
minkštųjų kapsulių**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Vyndaqel 61 mg minkštosios kapsulės  
tafamidis

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

Pfizer Europe MA EEIG (registruotojo logotipas)

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KITA**

## **B. PAKUOTĖS LAPELIS**

## **Pakuotės lapelis: informacija vartotojui**

### **Vyndaqel 20 mg minkštosios kapsulės** tafamidžio megliuminas

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

#### **Apie ką rašoma šiame lapelyje?**

1. Kas yra Vyndaqel ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Vyndaqel
3. Kaip vartoti Vyndaqel
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Vyndaqel
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

#### **1. Kas yra Vyndaqel ir kam jis vartojamas**

Vyndaqel sudėtyje yra veikliosios medžiagos tafamidžio.

Vyndaqel yra vaistas, kuriuo gydoma liga, vadinama transtiretino amiloidoze. Transtiretino amiloidozę sukelia transtiretinu (TTR) vadinamo baltymo veiklos sutrikimas. TTR yra baltymas, kuris yra kitų medžiagų, pavyzdžiui, hormonų, nešiklis organizme.

Šia liga sergančių pacientų organizme TTR suyra ir gali suformuoti amiloidu vadinamus pluoštus. Amiloidas gali kauptis aplink nervus (tai vadinama transtiretino amiloidine polineuropatija arba ATTR-PN) ir kitose organizmo vietose. Amiloidas sukelia šios ligos simptomus. Jam atsiradus sutrinka normali jų funkcija.

Vyndaqel gali neleisti suirti TTR ir neleisti formuotis amiloidui. Šiuo vaistu gydomi šia liga sergantys suaugę pacientai, kurių nervai yra pažeisti (žmonės, kuriems pasireiškia simptominė polineuropatija), siekiant sulėtinti tolesnį ligos progresavimą.

#### **2. Kas žinotina prieš vartojant Vyndaqel**

##### **Vyndaqel vartoti negalima**

Jeigu yra alergija tafamidžio megliuminui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

## **Įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti Vyndaqel.

- Pastoti galinčios moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo Vyndaqel metu ir dar vieną mėnesį po gydymo Vyndaqel pabaigos. Duomenų apie Vyndaqel vartojimą nėštumo metu nėra.

## **Vaikams ir paaugliams**

Vaikams ir paaugliams nebūna transtiretino amiloidozės simptomų. Todėl Vyndaqel nėra skirtas vaikams ir paaugliams.

## **Kiti vaistai ir Vyndaqel**

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Turite pasakyti gydytojui arba vaistininkui, jei vartojate bet kurį iš toliau nurodytų preparatų:

- nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo;
- šlapimo išskyrimą didinantys vaistai (pvz., furozemidas, bumetanidas);
- vaistai nuo vėžio (pvz., metotreksatas, imatinibas);
- statinai (pvz., rosuvastatinas);
- priešvirusiniai vaistai (pvz., oseltamiviras, tenofoviras, gancikloviras, adefoviras, cidofoviras, lamivudinas, zidovudinas, zalcitabinas).

## **Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas**

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

- Vyndaqel negalima vartoti nėštumo metu ar žindymo laikotarpiu.
- Jeigu galite pastoti, turite naudoti patikimą kontracepcijos metodą gydymo metu ir dar vieną mėnesį po gydymo pabaigos.

## **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Vyndaqel gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

## **Vyndaqel sudėtyje yra sorbitolio**

Kiekvienoje šio vaisto kapsulėje yra ne daugiau kaip 44 mg sorbitolio. Sorbitolis yra fruktozės šaltinis.

## **3. Kaip vartoti Vyndaqel**

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Rekomenduojama dozė yra viena Vyndaqel 20 mg (tafamidžio meglumino) kapsulė, vartojama vieną kartą per parą.

Jeigu išgėrę šio vaisto vėmėte ir pastebėjote pašalintą visą Vyndaqel kapsulę, turite išgerti papildomą Vyndaqel dozę tą pačią dieną. Jeigu Vyndaqel kapsulės nepastebėjote, papildomos Vyndaqel dozės vartoti nebūtina. Kitą Vyndaqel dozę reikia išgerti įprastai kitą dieną.

## Vartojimo metodas

Vyndaqel skirtas vartoti per burną.  
Minkštąją kapsulę reikia nuryti visą, netraiškant ir nepjaustant.  
Kapsulė gali būti geriama valgant arba nevalgus.

### **Informacija kaip atidaryti lizdinę plokštelę**

- Vieną lizdinės plokštelės lizdelį atplėškite nuo lizdinių plokštelių juostelės per perforuotą liniją
- Išstumkite kapsulę per aliuminio foliją

### **Ką daryti pavartojus per didelę Vyndaqel dozę?**

Negalima gerti daugiau kapsulių nei nurodė gydytojas. Jeigu išgėrėte daugiau kapsulių nei buvo nurodyta, kreipkitės į gydytoją.

### **Pamiršus pavartoti Vyndaqel**

Jei pamiršote suvartoti dozę, išgerkite kapsules iš karto prisiminę. Jeigu iki kitos dozės liko ne daugiau nei 6 valandos, pamirštąją dozę praleiskite, o kitą dozę išgerkite įprastu laiku. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

### **Nustojus vartoti Vyndaqel**

Nenutraukite Vyndaqel vartojimo nepasitarę su savo gydytoju. Vyndaqel stabilizuoja TTR baltymą, todėl nutraukus Vyndaqel vartojimą, baltymas daugiau nebestabilizuojamas ir liga gali progresuoti.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

## **4. Galimas šalutinis poveikis**

Šis vaistas, kaip ir kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Labai dažnas (gali pasireikšti dažniau kaip 1 iš 10 vaistą vartojusių žmonių) išvardytas toliau:

- viduriavimas
- šlapimo takų infekcinė liga (jos simptomai gali būti tokie: skausmas arba deginimo pojūtis šlapinantis arba poreikio šlapintis padažnėjimas);
- makšties infekcinė liga moterims;
- skrandžio diegliai ir pilvo skausmas.

### **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

## **5. Kaip laikyti Vyndaqel**

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant lizdinės plokštelės kortelės ir kartono dėžutės nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

## 6. Pakuotės turinys ir kita informacija

### Vyndaqel sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra tafamidis. Kiekvienoje kapsulėje yra 20 mg mikronizuoto tafamidžio meglumino, atitinkančio 12,2 mg tafamidžio.
- Pagalbinės medžiagos yra želatina (E 441), glicerolis (E 422), sorbitolis (E 420) [žr. 2 skyrių „Vyndaqel sudėtyje yra sorbitolio“], manitolis (E 421), sorbitanas, geltonasis geležies oksidas (E 172), titano dioksidas (E 171), išgrynintas vanduo, makrogolis 400 (E 1521), sorbitano monooleatas (E 494), polisorbatai 80 (E 433), etanolis, izopropilo alkoholis, polivinilacetato ftalatas, propilenglikolis (E 1520), karminas (E 120), briliantinis mėlynasis FCF (E 133) ir amonio hidroksidas (E 527).

### Vyndaqel išvaizda ir kiekis pakuotėje

Vyndaqel minkštosios kapsulės yra gelsvos nepermatomos pailgos (maždaug 21 mm) kapsulės, ant kurių raudonai užrašyta „VYN 20“.

Vyndaqel tiekiamas dviejų dydžių PVC/PA/Al/PVC-Al perforuotose, dalomosiose lizdinių plokštelių pakuotėse: pakuotėje po 30 x 1 minkštųjų kapsulių arba sudėtinėje pakuotėje po 90 minkštųjų kapsulių, kuri sudaryta iš 3 dėžučių po 30 x 1 minkštųjų kapsulių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

#### Registruotojas

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

#### Gamintojai

Pfizer Service Company BV  
Hoge Wei 10  
1930 Zaventem  
Belgija

Arba

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

**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 3700

**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



**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM-mm}.**

Šis vaistas registruotas išimtinėmis sąlygomis. Tai reiškia, kad dėl ligos retumo gauti visos informacijos apie šį vaistą nebuvo įmanoma. Europos vaistų agentūra kasmet peržiūrės naują informaciją apie šį vaistą ir prireikus atnaujins šį lapelį.

#### **Kiti informacijos šaltiniai**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>. Jame taip pat rasite nuorodas į kitus tinklalapius apie retas ligas ir jų gydymą.

Jeigu sunku įžiūrėti arba perskaityti šį pakuotės lapelį arba pageidaujate gauti kitokio formato pakuotės lapelį, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą telefono numeriu, kuris nurodytas šiame pakuotės lapelyje.

## **Pakuotės lapelis: informacija vartotojui**

### **Vyndaqel 61 mg minkštosios kapsulės** tafamidis

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas) kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

#### **Apie ką rašoma šiame lapelyje?**

1. Kas yra Vyndaqel ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Vyndaqel
3. Kaip vartoti Vyndaqel
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Vyndaqel
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

#### **1. Kas yra Vyndaqel ir kam jis vartojamas**

Vyndaqel sudėtyje yra veikliosios medžiagos tafamidžio.

Vyndaqel yra vaistas, kuriuo gydoma liga, vadinama transtiretino amiloidoze. Transtiretino amiloidozę sukelia transtiretinu (TTR) vadinamo baltymo veiklos sutrikimas. TTR yra baltymas, kuris yra kitų medžiagų, pavyzdžiui, hormonų, nešiklis organizme.

Šia liga sergančių pacientų organizme TTR suyra ir gali suformuoti amiloidu vadinamus pluoštus. Amiloidas gali kauptis tarp širdies ląstelių (tai vadinama transtiretino amiloidine kardiomiopatija arba ATTR-CM) ir kitose organizmo vietose. Amiloidas sukelia šios ligos simptomus. Jam atsiradus sutrinka normali širdies funkcija.

Vyndaqel gali neleisti suirti TTR ir formuotis amiloidui. Šiuo vaistu gydomi suaugę pacientai, kurių širdis pažeista (žmonės, kuriems pasireiškia simptominė kardiomiopatija).

#### **2. Kas žinotina prieš vartojant Vyndaqel**

##### **Vyndaqel vartoti negalima**

Jeigu yra alergija tafamidžiui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

##### **Įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti Vyndaqel.

- Pastoti galinčios moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo Vyndaqel metu ir dar vieną mėnesį po gydymo Vyndaqel pabaigos. Duomenų apie Vyndaqel vartojimą nėštumo metu nėra.

### **Vaikams ir paaugliams**

Vaikams ir paaugliams nebūna transtiretino amiloidozės simptomų. Todėl Vyndaqel nėra skirtas vaikams ir paaugliams.

### **Kiti vaistai ir Vyndaqel**

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Turite pasakyti gydytojui arba vaistininkui, jei vartojate bet kurį iš toliau nurodytų preparatų:

- nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo;
- šlapimo išskyrimą didinantys vaistai (pvz., furozemidas, bumetanidas);
- vaistai nuo vėžio (pvz., metotreksatas, imatinibas);
- statinai (pvz., rozuvastatinas);
- priešvirusiniai vaistai (pvz., oseltamiviras, tenofoviras, gancikloviras, adefoviras, cidofoviras, lamivudinas, zidovudinas, zalcitabinas).

### **Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas**

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

- Vyndaqel negalima vartoti nėštumo metu ar žindymo laikotarpiu.
- Jeigu galite pastoti, turite naudoti patikimą kontracepcijos metodą gydymo metu ir dar vieną mėnesį po gydymo pabaigos.

### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Manoma, kad Vyndaqel gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

### **Vyndaqel sudėtyje yra sorbitolio**

Kiekvienoje šio vaisto kapsulėje yra ne daugiau kaip 44 mg sorbitolio. Sorbitolis yra fruktozės šaltinis.

## **3. Kaip vartoti Vyndaqel**

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Rekomenduojama dozė yra viena Vyndaqel 61 mg (tafamidžio) kapsulė, vartojama vieną kartą per parą.

Jeigu išgėrę šio vaisto vėmėte ir pastebėjote pašalintą visą Vyndaqel kapsulę, turite išgerti papildomą Vyndaqel dozę tą pačią dieną. Jeigu Vyndaqel kapsulės nepastebėjote, papildomos Vyndaqel dozės vartoti nebūtina. Kitą Vyndaqel dozę reikia išgerti įprastai kitą dieną.

### Vartojimo metodas

Vyndaqel skirtas vartoti per burną.

Minkštąją kapsulę reikia nuryti nepažeistą – jos netraiškant ir nepjaustant.

Kapsulė gali būti geriama valgant arba nevalgus.

### **Informacija, kaip atidaryti lizdinę plokštelę**

- Vieną lizdinės plokštelės lizdelį atplėškite nuo lizdinių plokštelių juostelės per perforuotą liniją.
- Išstumkite kapsulę per aliuminio foliją.

### **Ką daryti pavartojus per didelę Vyndaqel dozę?**

Negalima gerti daugiau kapsulių nei nurodė gydytojas. Jeigu išgėrėte daugiau kapsulių, nei buvo nurodyta, kreipkitės į gydytoją.

### **Pamiršus pavartoti Vyndaqel**

Jei pamiršote suvartoti dozę, išgerkite kapsules iš karto prisiminę. Jeigu iki kitos dozės liko ne daugiau nei 6 valandos, pamirštąją dozę praleiskite, o kitą dozę išgerkite įprastu laiku. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

### **Nustojus vartoti Vyndaqel**

Nenutraukite Vyndaqel vartojimo nepasitarę su savo gydytoju. Vyndaqel stabilizuoja TTR baltymą, todėl nutraukus Vyndaqel vartojimą, baltymas daugiau nebestabilizuojamas ir liga gali progresuoti.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

## **4. Galimas šalutinis poveikis**

Šis vaistas, kaip ir kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Klinikinių tyrimų metu, pacientams, kurie vartojo Vyndaqel buvo panašus šalutinis poveikis lyginant su nevartojusiais Vyndaqel pacientais. Dujų kaupimasis virškinimo trakte ir kepenų funkcijos testų padidėjimas dažniau nustatytas ATTR-CM pacientams, kurie vartojo Vyndaqel.

### **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

## **5. Kaip laikyti Vyndaqel**

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant lizdinės plokštelės kortelės ir kartono dėžutės nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

## 6. Pakuotės turinys ir kita informacija

### Vyndaqel sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra tafamidis. Kiekvienoje kapsulėje yra 61 mg mikronizuoto tafamidžio.
- Pagalbinės medžiagos yra: želatina (E 441), glicerolis (E 422), sorbitolis (E 420) [žr. 2 skyrių „Vyndaqel sudėtyje yra sorbitolio“], manitolis (E 421), sorbitanas, raudonasis geležies oksidas (E 172), išgrynintas vanduo, makrogolis 400 (E 1521), polisorbato 20 (E 432), povidonas (K vertė – 90), butilhidroksitoluenas (E 321), etilo alkoholis, izopropilo alkoholis, polivinilacetato ftalatas, propilenglikolis (E 1520), titano dioksidas (E 171) ir amonio hidroksidas (E 527).

### Vyndaqel išvaizda ir kiekis pakuotėje

Vyndaqel minkštosios kapsulės yra rausvai rudos, nepermatomos ir pailgos (maždaug 21 mm), ant kurių baltai užrašyta „VYN 61“. Vyndaqel tiekiamas dviejų dydžių PVC/PA/Al/PVC-Al perforuotose dalomosiose lizdinių plokštelių pakuotėse: pakuotėje po 30 x 1 minkštųjų kapsulių arba sudėtinėje pakuotėje po 90 minkštųjų kapsulių, kuri sudaryta iš 3 dėžučių po 30 x 1 minkštųjų kapsulių. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

#### Registruotojas

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

#### Gamintojai

Pfizer Service Company BV  
Hoge Wei 10  
1930 Zaventem  
Belgija

Arba

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

#### 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 3700

#### Česká republika

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

#### Malta

Vivian Corporation Ltd.  
Tel: +356 21344610

#### Danmark

Pfizer ApS  
Tlf: +45 44 20 11 00

#### Nederland

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

**Deutschland**

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

**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

**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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas <{MMMM-mm}>.

**Kiti informacijos šaltiniai**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu>. Joje taip pat rasite nuorodas į kitus tinklapius apie retas ligas ir jų gydymą.

Jeigu sunku įžiūrėti arba perskaityti šį pakuotės lapelį arba pageidaujate gauti kitokio formato pakuotės lapelį, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą telefono numeriu, kuris nurodytas šiame pakuotės lapelyje.