

**I PIELIKUMS**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Vyndaqel 20 mg mīkstās kapsulas

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra mīkstā kapsula satur 20 mg mikronizēta tafamidis meglumīna (*Tafamidis meglumine*), kas atbilst 12,2 mg tafamidis.

### Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra mīkstā kapsula satur ne vairāk kā 44 mg sorbīta (E 420).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Mīkstā kapsula.

Dzeltena, necaurspīdīga, iegarenas formas (apmēram 21 mm) kapsula ar sarkanu uzrakstu "VYN 20".

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Vyndaqel lieto transtiretīna amiloidozes ārstēšanai pieaugušiem pacientiem ar 1. pakāpes simptomātisku polineuropātiju, lai aizkavētu perifērus nervu sistēmas bojājumus.

### 4.2. Devas un lietošanas veids

Terapija jāuzsāk transtiretīna amiloidozes polineuropātijas (ATTR-PN) ārstēšanā pieredzējuša speciālista uzraudzībā.

### Devas

Ieteicamā tafamidis meglumīna deva ir 20 mg vienu reizi dienā iekšķīgai lietošanai.

Tafamidis un tafamidis meglumīns nav savstarpēji aizvietojami pēc vienāda mg daudzuma.

Ja pēc kapsulas norīšanas sākas vemšana un tiek atrasta nesagremota Vyndaqel kapsula, jālieto Vyndaqel papildu deva, ja iespējams. Ja kapsula netiek atrasta, papildu deva nav nepieciešama, un zāles jāturpina lietot nākamajā dienā, kā iepriekš paredzēts.

### Īpašas pacientu grupas

#### *Gados vecāki cilvēki*

Gados vecākiem pacientiem ( $\geq 65$  gadiem) devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2).

apakšpunktu).

#### *Aknu un nieru darbības traucējumi*

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem vai vieglas un vidēji smagas pakāpes aknu darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama. Par pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss ir mazāks vai vienāds ar 30 ml/min) ir pieejami ierobežoti dati. Tafamidis meglumīna lietošana nav pētīta pacientiem ar smagas pakāpes aknu darbības traucējumiem, tāpēc, lietojot zāles šai pacientu grupai, nepieciešama īpaša piesardzība (skatīt 5.2. apakšpunktu).

#### *Pediatriskā populācija*

Tafamidis lietošana pediatriskā populācijā nav piemērota.

#### Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Mīkstās kapsulas jānorij veselas, un tās nedrīkst košļāt vai sagriezt. Vyndaqel var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm.

### **4.3. Kontrindikācijas**

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu un/vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

### **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Sievietēm reproduktīvā vecumā tafamidis meglumīna lietošanas laikā jāizmanto atbilstoša kontracepcijas metode un jāturpina to izmantot 1 mēnesi pēc tafamidis meglumīna lietošanas pārtraukšanas (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Tafamidis meglumīns jāpievieno ATTR-PN pacientu standarta terapijai. Šīs standarta terapijas ietvaros ārstam ir jānovēro pacients, turpinot izvērtēt citu terapiju nepieciešamību, tajā skaitā aknu transplantāciju. Tā kā nav pieejami dati par tafamidis meglumīna lietošanu pēc aknu transplantācijas, pacientiem, kuriem tiek veikta aknu transplantācija, jāpārtrauc tafamidis meglumīna lietošana.

Šīs zāles satur ne vairāk kā 44 mg sorbīta katrā kapsulā. Sorbīts ir fruktozes avots.

Jāņem vērā papildu ietekme no vienlaicīgi lietotiem sorbītu (vai fruktozi) saturošiem produktiem un sorbīta (vai fruktozes) uzņemšanas ar uzturu.

Sorbīta daudzums iekšķīgi lietojamās zālēs var ietekmēt citu vienlaicīgi iekšķīgi lietoto zāļu biopieejamību.

### **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Klīniskajos pētījumos veseliem brīvprātīgajiem 20 mg tafamidis meglumīns neierosināja un neinhibēja citohroma P450 enzīmu CYP3A4.

*In vitro* tafamidis inhibē BCRP (*breast cancer resistant protein* – krūts vēža rezistences proteīns) ar  $IC_{50}=1,16 \mu M$  un var izraisīt savstarpēju zāļu mijiedarbību klīniski nozīmīgā koncentrācijā ar šīs transportvielas substrātiem (piemēram, metotreksātu, rosuvastātīnu, imatinību). Klīniskajā pētījumā ar veseliem dalībniekiem BCRP substrāta rosuvastātīna iedarbība pēc vairākkārtējām tafamidis devām 61 mg dienā palielinājās aptuveni divas reizes.

Tāpat tafamidis inhibē vielu uzņemšanas transportvielu OAT1 un OAT3 (organisko anjonu transportvielas) ar attiecīgi  $IC_{50}=2,9 \mu M$  un  $IC_{50}=2,36 \mu M$ , un var izraisīt savstarpēju zāļu

mijiedarbību klīniski nozīmīgā koncentrācijā ar šo transportvielu substrātiem (piemēram, nesteroīdiem pretiekaisuma līdzekļiem, bumetanīdu, furosemīdu, lamivudīnu, metotreksātu, oseltamivīru, tenofovīru, ganciklovīru, adefovīru, cidofovīru, zidovudīnu, zalcitabīnu). Pamatojoties uz *in vitro* datiem, tika noteikts, ka maksimāli paredzētās OAT1 un OAT3 substrātu AUC izmaiņas ir mazākas par 1,25 tafamidis 20 mg devai, tāpēc nav sagaidāms, ka tafamidis izraisītā OAT1 vai OAT3 transportvielu inhibīcija radīs klīniski nozīmīgas mijiedarbības.

Nav veikti pētījumi par citu zāļu mijiedarbību ar tafamidis meglumīnu.

#### Novirzes laboratorijas pārbaūžu rezultātos

Tafamidis var samazināt kopējā tiroksīna koncentrāciju serumā, neietekmējot brīvā tiroksīna (T4) vai vairogdziedzeri stimulējošā hormona (TSH) koncentrāciju. Šo novērojumu par kopējā tiroksīna vērtībām, iespējams, izraisa samazināta tiroksīna piesaiste transtiretīnam (TTR) vai tā aizvietošana, ko izraisa tafamidis augsta piesaistes afinitāte pie TTR tiroksīna receptora. Nav novērotas saistītas klīniskās atrades, kas būtu atbilstošas vairogdziedzera mazspējai.

### **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

#### Sievietes reproduktīvā vecumā

Sievietēm reproduktīvā vecumā atbilstoša kontracepcijas metode jāizmanto ne tikai tafamidis meglumīna lietošanas laikā, bet arī vienu mēnesi pēc terapijas pārtraukšanas, jo zāļu eliminācijas pusperiods ir garš.

#### Grūtniecība

Nav datu par tafamidis meglumīna lietošanu sievietēm grūtniecības laikā. Pētījumi dzīvniekiem pierāda atfīstības toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Tafamidis meglumīnu nav ieteicams lietot grūtniecības laikā un sievietēm reproduktīvā vecumā, ja netiek lietoti kontracepcijas līdzekļi.

#### Barošana ar krūti

Pieejamie dati dzīvniekiem liecina par tafamidis izdalīšanos pienā. Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem. Tafamidis meglumīnu nedrīkst lietot barošanas ar krūti laikā.

#### Fertilitāte

Neklīniskajos pētījumos fertilitātes traucējumi netika konstatēti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

### **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Saskaņā ar farmakodinamisko un farmakokinētisko raksturojumu tafamidis meglumīns neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

### **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

#### Drošuma profila kopsavilkums

Kopējie klīniskie dati atspoguļo tafamidis meglumīna 20 mg iedarbību 127 ATTR-PN pacientiem, kuri zāles lietoja vienu reizi dienā vidēji 538 dienas (15 līdz 994 dienas). Nevēlamās blakusparādības parasti bija vieglas vai vidēji smagas.

#### Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Blakusparādības uzskaitītas atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu funkcionālajām klasēm un sastopamības biežumam, izmantojot standarta klasifikāciju: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ), bieži ( $\geq 1/100$  līdz

< 1/10) un retāk (1/1000 līdz < 1/100). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā. Tālāk esošajā tabulā ir redzamas blakusparādības, par kurām ziņots klīniskajā programmā - 3. fāzes dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā (Fx-005).

<b>Orgānu sistēmu klase</b>	<b>Ļoti bieži</b>
Infekcijas un infestācijas	Urīnceļu infekcija
	Maksts infekcija
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Caureja
	Sāpes vēdera augšdaļā

#### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

### **4.9. Pārdozēšana**

#### Simptomi

Klīniskā pieredze ar pārdozēšanu ir minimāla. Klīniskā pētījuma laikā divi pacienti, kuriem bija diagnosticēta transtiretīna amiloīdā kardiomiopātija (ATTR-CM), nejauši norīja vienreizēju tafamidis meglumīna devu 160 mg, un netika novērotas nekādas saistītās nevēlamās blakusparādības. Augstākā lietotā tafamidis meglumīna deva, kādu saņēma veseli brīvprātīgie klīniskajā pētījumā, bija 480 mg kā vienreizēja deva. Lietojot šo devu, tika ziņots par vienu ar ārstēšanu saistītu nevēlamu blakusparādību: vieglu miežgraudu.

#### Ārstēšana

Pārdozēšanas gadījumā jāveic standarta pasākumi, atbilstoši nepieciešamībai.

## **5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

### **5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: citi nervu sistēmu ietekmējoši līdzekļi, ATĶ kods: N07XX08

#### Darbības mehānisms

Tafamidis ir selektīvs TTR stabilizators. Tafamidis piesaistās TTR tiroksīna piesaistes vietās, stabilizējot tetramēru un palēninot disasociāciju monomēros, kas ir amiloīģenēzes procesa ātrumu ierobežojošais posms.

#### Farmakodinamiskā iedarbība

Transtiretīna amiloīdoze ir ievērojami novājināša slimība, ko izraisa dažādu nešķīstošu fibrilāru proteīnu jeb amiloīda uzkrāšanās audos daudzumā, kas var traucēt to normālai darbībai. Transtiretīna tetramēra disasociācija monomēros ir transtiretīna amiloīdozes patoģenēzes ātrumu ierobežojošais posms. Strukturāli sarakotie monomēri daļēji denaturējas un izveido alternatīvi pakotus monomēru amiloīdogēniskus starpproduktus. Pēc tam starpprodukti kļūdaini savienojas šķīstošos oligomēros, profilamentos, filamentos un amiloīdos fibrilos. Tafamidis piesaistās ar negatīvu kooperativitāti divām tiroksīna piesaistes vietām uz natīvās transtiretīna tetramēra formas, novēršot disasociāciju monomēros. TTR tetramēra disasociācijas inhibīcija ir teorētiskais pamats tafamidis lietošanai, lai palēninātu slimības progresēšanu 1.pakāpes ATTR-PN pacientiem.

TTR stabilizācijas tests tika izmantots kā farmakodinamikas marķieris, un ar to izvērtēja TTR tetramēra stabilitāti.

Tafamidis stabilizēja gan savvaļas tipa TTR tetramēru, gan 14 TTR variantu tetramērus, kas tika klīniski pārbaudīti pēc tafamidis devas vienu reizi dienā. Tafamidis stabilizēja arī 25 variantu TTR tetramēru, ko pārbaudīja *ex vivo*, tādējādi demonstrējot TTR stabilizāciju 40 amiloidogēniskiem TTR genotipiem.

### Klīniskā efektivitāte un drošums

Galvenais tafamidis meglumīna pētījums 1. pakāpes ATTR-PN pacientiem bija 18 mēnešus ilgs, daudzcentru randomizēts dubultmaskēts placebo kontrolēts pētījums. Pētījumā izvērtēja tafamidis meglumīna efektivitāti un drošumu, lietojot pa 20 mg vienu reizi dienā 128 ATTR-PN pacientiem ar Val30Met mutāciju, slimība bija galvenokārt 1. smaguma pakāpes; 126 no 128 pacientiem ikdienā pārvietojoties nav nepieciešama palīdzība. Primārais galarezultāts bija *Apakšējo ekstremitāšu neiropātisko bojājumu punktu izvērtējuma skala* (NIS-LL) – apakšējo ekstremitāšu neiroloģiskie bojājumi ārsta vērtējumā un *Norfolkas dzīves kvalitātes – diabētiskās neiropātijas skala* (Norfolk QOL-DN - kopējo dzīves kvalitātes punktu skaits (TQOL) pacienta vērtējumā). Pārējie galarezultāta rādītāji ietvēra lielo nervu šķiedru saliktu punktu skaitu (neirāla vadīšana, vibrācijas sliekšnis un sirds darbības atbildes reakcija uz dziļu elpošanu –HRDB) un sīko nervu šķiedru funkcijas (karstuma, sāpju un aukstuma sajūtu sliekšnis un HRDB) un barojuma novērtējums, izmantojot modificētu ķermeņa masas indeksa rādītāju ( $m\check{K}MI = \check{K}MI \times \text{seruma albumīns g/L}$ ). 86 pacienti no 91 pabeidza 18 mēnešu terapijas kursu un pēc tam tika iekļauti atklāta dizaina pētījuma pagarinājumā, kur visi saņēma 20 mg tafamidis meglumīna vienu reizi dienā vēl 12 mēnešus.

Pēc 18 mēnešus ilgas terapijas tafamidis meglumīna grupā biežāk novēroja NIS-LL atbildes reakciju (NIS-LL izmaiņas mazākas par 2 punktiem). Iepriekš precizētu analīžu galarezultāti atspoguļoti zemāk redzamā tabulā:

<b>Vyndaqel vs placebo: NIS-LL un TQOL 18. mēnesī (Pētījums Fx-005)</b>		
	<b>Placebo</b>	<b>Vyndaqel</b>
<b>Iepriekš precizēta ITT (<i>intention-to-treat</i>) analīze</b>	<b>N=61</b>	<b>N=64</b>
NIS-LL atbildes reakcija (% pacientu)	29,5%	45,3%
Starpība (Vyndaqel mīnus placebo)	15,8%	
95% TI starpībai (p-vērtība)	-0,9%, 32,5% (0,068)	
TQOL izmaiņas, salīdzinot ar sākotnēju <i>mazāko kvadrātsakni</i> (SE)	7,2 (2,36)	2,0 (2,31)
Starpība ( <i>Mazākā kvadrātsakne</i> (SE))	-5,2 (3,31)	
95% TI starpībai (p-vērtība)	-11,8, 1,3 (0,116)	
<b>Iepriekš precizēta izvērtējamās efektivitātes analīze</b>	<b>N=42</b>	<b>N=45</b>
NIS-LL atbildes reakcija (% pacientu)	38,1%	60,0%
Starpība (Vyndaqel mīnus placebo)	21,9%	
95% TI starpībai (p-vērtība)	1,4%, 42,4% (0,041)	
TQOL izmaiņas, salīdzinot ar sākotnēju <i>mazāko kvadrātsakni</i> (SE)	8,9 (3,08)	0,1 (2,98)
Starpība ( <i>Mazākā kvadrātsakne</i> (SE))	-8,8 (4,32)	
95% TI starpībai (p-vērtība)	-17,4, -0,2 (0,045)	
Iepriekš precizētā <i>Intention-to-treat</i> NIS-LL atbildes reakcijas analīzē pacientus, kas aknu transplantācijas dēļ pārtrauca pētījumu ātrāk par 18 mēnešiem, ieskaitīja kategorijā – bez atbildes reakcijas. Iepriekš precizētā efektivitātes analīzē izmantoja to pacientu datus, kas pabeidza 18 mēnešu ilgu terapijas kursu pēc protokola.		

Sekundārie mērķa kritēriji liecina par to, ka tafamidis meglumīna grupā novēroja mazāk izteiktu nervu sistēmas bojājumu un labāku barojumu (mĶMI), salīdzinot ar placebo, kas parādīti sekojošā tabulā.

<b>Sekundārie mērķa kritēriji, izmaiņas no sākotnējā stāvokļa līdz 18. mēnesim (<i>Mazākā kvadrātsakne</i> (SE)) (Standarta Novirze) (Ārstēšanai paredzētā populācija (<i>Intent-to-Treat</i>)) (Fx-005 pētījums)</b>				
	Placebo N=61	Vyndaqel N=64	p- vērtība	Vyndaqel % izmaiņas vs placebo
NIS-LL izmaiņas, salīdzinot ar sākotnējiem rādītājiem <i>Mazākā kvadrātsakne</i> (SE)	5,8 (0,96)	2,8 (0,95)	0,027	-52%
Izmaiņas lielajās nervu šķiedrās, salīdzinot ar sākotnējiem rādītājiem <i>Mazākā kvadrātsakne</i> (SE)	3,2 (0,63)	1,5 (0,62)	0,066	-53%
Izmaiņas mazajās nervu šķiedrās, salīdzinot ar sākotnējiem rādītājiem <i>Mazākā kvadrātsakne</i> (SE)	1,6 (0,32)	0,3 (0,31)	0,005	-81%
mĶMI izmaiņas, salīdzinot ar sākotnējiem rādītājiem <i>Mazākā kvadrātsakne</i> (SE)	-33,8 (11,8)	39,3 (11,5)	<0,0001	NP
mĶMI rādītājs iegūts no seruma albumīna un ķermeņa masas indeksa. Pamatojoties uz atkārtotu mainīgā mērījumu analīzi ar izmaiņām salīdzinājumā ar sākotnējo rādītāju kā atkarīgo mainīgo un nestrukturēto kovariācijas matricu, ārstēšanu, mēnesi un ārstēšanu pa mēnešiem kā fiksētiem efektiem un indivīdu kā modeļa nejaušo efektu. NP=Nav piemērojams				

Atklātā pētījuma pagarinājumā NIS-LL izmaiņu rādītāji pētījuma pagarinājuma 12 mēnešu laikā bija līdzīgi rādītājiem, ko novēroja pacientiem, kuri tika randomizēti un ārstēti ar tafamidis iepriekšējo 18 mēnešu laikā.

Tafamidis iedarbība tika novērtēta pacientiem ar ATTR-PN, kam nav Val30Met mutācijas, atbalstošā atklātā pētījumā ar 21 pacientu un pēcreģistrācijas novērošanas pētījumā ar 39 pacientiem. Pamatojoties uz šo pētījumu rezultātiem, tafamidis darbības mehānismu un TTR stabilizācijas rezultātiem, sagaidāms, ka tafamidis meglumīns ir piemērots lietošanai pacientiem ar 1. pakāpes ATTR-PN, ko izraisa mutācijas, kas nav Val30Met.

Tafamidis ietekme tika novērtēta dubultmaskētā, placebo kontrolētā, randomizētā 3 grupu pētījumā 441 pacientam ar savvaļas tipa vai iedzimtu transtiretīna amiloīda kardiomiopātiju (ATTR-CM). Apkopotā tafamidis meglumīna (20 mg un 80 mg) primārā analīze, salīdzinot ar placebo, parādīja ievērojamu samazinājumu ( $p = 0,0006$ ) visu cēloņu mirstībā un ar sirds un asinsvadu sistēmu saistīto hospitalizācijas gadījumu biežumā.

Novērots, ka vienreizēja supratherapeitiska 400 mg liela perorāla tafamidis šķīduma deva veselīem brīvprātīgajiem neradīja QTc intervāla pagarināšanos.

Eiropas Zāļu aģentūra ir atbrīvojusi no pienākuma iesniegt tafamidis pētījumu rezultātus visās pediātriskās populācijas apakšgrupās ar transtiretīna amiloidozi (skatīt 4.2. apakšpunktu par lietošanu pediātriskā populācijā).

Šīs zāles ir reģistrētas „izņēmuma kārtā”. Tas nozīmē, ka sakarā ar šīs slimības retumu nav bijis iespējams iegūt pilnīgu informāciju par šīm zālēm. Eiropas Zāļu aģentūra ik gadu pārbaudīs visu jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo zāļu aprakstu.

## 5.2. Farmakokinētiskās īpašības

### Uzsūkšanās

Pēc iekšķīgas mīkstās kapsulas lietošanas vienu reizi dienā maksimālā koncentrācija ( $C_{max}$ ) tiek sasniegta vidēji ( $t_{max}$ ) 4 stundas pēc zāļu lietošanas tukšā dūšā. Lietojot vienlaicīgi ar ēdienu ar augstu tauku un kaloriju saturu, izmainījās uzsūkšanās ātrums, bet ne daudzums. Šie dati apstiprina tafamidis lietošanas iespēju neatkarīgi no ēdienreizēm.

### Izkliede

Tafamidis plazmā labi saistās ar olbaltumvielām (> 99%). Izkliedes tilpums līdzsvara koncentrācijā ir 16 litri.

Tafamidis piesaiste plazmas proteīniem ir izvērtēta, izmantojot dzīvnieku un cilvēku plazmu. Tafamidis afinitāte uz TTR ir lielāka nekā uz albumīnu. Tāpēc plazmā tafamidis visdrīzāk piesaistās TTR, neraugoties uz ievērojami augstāku albumīna koncentrāciju (600  $\mu$ M), salīdzinot ar TTR (3,6  $\mu$ M).

### Biotransformācija un eliminācija

Tafamidis biliāras ekskrecijas pierādījumi cilvēkam nav skaidri formulēti. Pamatojoties uz pirmsklīnisko pētījumu datiem, uzskata, ka tafamidis metabolizējas glikuronidācijas ceļā un izdalās ar žulti. Šis biotransformācijas ceļš cilvēkam ir ticams, jo apmēram 59% no kopējās uzņemtās devas izdalās ar fēcēm un apmēram 22% izdalās ar urīnu. Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas rezultātiem, tafamidis meglumīna šķietamais perorālais klīrenss ir 0,228 l/h un populācijas vidējais izvadīšanas pusperiods ir aptuveni 49 stundas.

### Devas un laika linearitāte

Iedarbība no tafamidis meglumīna devas vienu reizi dienā palielinājās, palielinot devu līdz 480 mg vienreizējai devai un atkārtotām devām līdz 80 mg/dienā. Kopumā palielinājums bija proporcionāls vai gandrīz proporcionāls devai un tafamidis klīrenss laika gaitā bija nemainīgs.

Farmakokinētiskie rādītāji bija līdzīgi pēc vienreizējas tafamidis meglumīna 20 mg lietošanas un atkārtotām 20 mg devām. Tas liecina par to, ka tafamidis metabolisms netiek ierosināts vai kavēts.

Tafamidis meglumīna 15 mg līdz 60 mg iekšķīgi lietojama šķīduma lietošana vienu reizi dienā 14 dienas ilgi parādīja, ka līdzsvara koncentrācija tiek sasniegta 14. dienā.

### Īpašas pacientu grupas

#### *Aknu darbības traucējumi*

Farmakokinētiskie dati liecina par samazinātu tafamidis meglumīna sistēmisko iedarbību (apmēram par 40%) un paaugstinātu kopējo klīrensu (0,52 l/h, salīdzinot ar 0,31 l/h) pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (*Child-Pugh* rezultāts 7-9, ieskaitot), salīdzinot ar veselīgiem subjektiem. Tas skaidrojams ar lielāku tafamidis frakciju, kas nav saistīta ar olbaltumvielām. Tā kā pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem ir zemāks TTR līmenis nekā veselīgiem subjektiem, devas pielāgošana nav nepieciešama, jo tafamidis daudzums, kas saistās ar mērķa proteīnu TTR ir pietiekams, lai stabilizētu TTR tetramēru. Nav zināma tafamidis iedarbība uz pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem.



## Nieru darbības traucējumi

Tafamidis nav īpaši pētīts speciālā pētījumā pacientiem ar nieru darbības traucējumiem. Kreatinīna klirensa ietekme uz tafamidis farmakokinētiku tika izvērtēta populācijas farmakokinētikas analizē pacientiem ar kreatinīna klirensu, kas lielāks par 18 ml/min. Farmakokinētikas novērtējums neuzrādīja atšķirību tafamidis šķietamajā perorālajā klirensā pacientiem ar kreatinīna klirensu, kas mazāks par 80 ml/min., salīdzinot ar pacientiem, kuriem kreatinīna klirens bija 80 ml/min. vai lielāks. Tiek uzskatīts, ka devas pielāgošana pacientiem ar nieru darbības traucējumiem nav nepieciešama.

## Gados vecāki cilvēki

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētiskiem datiem, pacientiem vecumā  $\geq 65$  gadiem, šķietamais perorālais klirens līdzsvara koncentrācijā ir vidēji par 15% zemāks, salīdzinot ar pacientiem, kuri ir jaunāki par 65 gadiem. Tomēr šīs klirensa atšķirības rada  $< 20\%$  vidējā  $C_{\max}$  un AUC palielinājumu, salīdzinot ar jaunākiem pacientiem, un nav klīniski nozīmīgas.

## Farmakokinētiskā/farmakodinamiskā saistība

*In vitro* dati liecināja, ka tafamidis nenozīmīgi inhibē citohroma P450 enzīmus CYP1A2, CYP3A4, CYP3A5, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 un CYP2D6. Nav sagaidāms, ka tafamidis izraisīs klīniski nozīmīgu zāļu mijiedarbību CYP1A2, CYP2B6 vai CYP3A4 indukcijas dēļ.

*In vitro* pētījumi liecina, ka iespēja, ka tafamidis izraisīs sistēmisku zāļu mijiedarbību klīniski nozīmīgā koncentrācijā ar UDP glikuronilsiltransferāzi (UGT), ir maz ticama. Tafamidis var inhibēt UGT1A1 aktivitāti zarnās.

Tafamidis uzrādīja zemu potenciālu inhibēt vairāku zāļu rezistentu proteīnu (*Multi-Drug Resistant Protein* - MDR1) (kas zināms arī kā P-glikoproteīns, P-gp) sistēmiski un kuņģa-zarnu (KZ) traktā, organisko katjonu transportvielu 2 (OCT2), vairāku zāļu un toksīnu izvades transportvielu 1 (MATE1) un MATE2K, organisko anjonu transportējošo polipeptīdu 1B1 (OATP1B1) un OATP1B3 klīniski nozīmīgās koncentrācijās.

### 5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, fertilitātes un agrīno embrionālo attīstību, genotoksicitāti un iespējamu kancerogenitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam. Atkārtotu devu toksicitātes un kancerogenitātes pētījumos dažādām dzīvnieku sugām aknas tika identificētas kā toksicitātes mērķa orgāns. Ietekme uz aknām tika novērota iedarbībā, kas bija aptuveni  $\geq 2,5$  reizes lielāka par cilvēka AUC līdzsvara koncentrācijā, lietojot klīnisko devu 20 mg tafamidis meglumīna.

Pētījumos par toksisku ietekmi uz attīstību trušiem iedarbībā, kas aptuveni  $\geq 7,2$  reizes pārsniedza AUC līdzsvara stāvoklī cilvēkam, lietojot klīnisko devu 20 mg tafamidis meglumīna, nedaudz biežākas konstatēja skeleta koplības un variācijas, dažām mātītēm abortu, samazinātu embrija un augļa izdzīvošanu un augļa masas samazināšanos.

Prenatālās un postnatālās attīstības pētījumos ar tafamidis kucēniem, kuru mātes grūsnības un zīdīšanas laikā saņēma tafamidis devas 15 un 30 mg/kg/dienā, novēroja samazinātu dzīvildzi un samazinātu ķermeņa masu. Samazināta ķermeņa masa kucēna vecumā tēviņiem bija saistīta ar aizkavētu dzimumnobriešanu (priekšādiņas atdalīšanos), lietojot 15 mg/kg/dienā. Novēroja sliktus mācīšanās un atmiņas testa rezultātus, lietojot 15 mg/kg/dienā. Mātītēm, kuras grūsnības un zīdīšanas laikā saņēma tafamidis devas 5 mg/kg/dienā (cilvēkam ekvivalenta deva 0,8 mg/kg/dienā), F1 paaudzes pēcnācējiem dzīvotspējas un augšanas NOEL deva bija apmēram 4,6 reizes augstāka par klīnisko devu 20 mg tafamidis meglumīna.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

#### Kapsulas apvalks

Želatīns (E 441)  
Glicerīns (E 422)  
Dzeltenais dzelzs oksīds (E 172)  
Sorbitāns  
Sorbīts (E 420)  
Mannīts (E 421)  
Titāna dioksīds (E 171)  
Attīrīts ūdens

#### Kapsulas saturs

Makrogols 400 (E 1521)  
Sorbitāna monooleāts (E 494)  
Polisorbāts 80 (E 433)

#### Uzdrukāta tinte (*Opacode violeta*)

Etilspirts  
Izopropilspirts  
Attīrīts ūdens  
Makrogols 400 (E 1521)  
Polivinilacetāta ftalāts  
Propilēnglikols (E 1520)  
Karmīns (E 120)  
Briljanzilais FCF (E 133)  
Amonija hidroksīds (E 527) 28%

### **6.2. Nesaderība**

Nav piemērojama.

### **6.3. Uzglabāšanas laiks**

2 gadi

### **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

### **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

PVH/PA/Al/PVH-Al perforēti dozējami vienību blisteri.

Iepakojuma lielumi: kastīte ar 30 x 1 mīkstām kapsulām un vairāku kastīšu iepakojums, kas satur 90 mīkstās kapsulas (3 kastītes pa 30 x 1 kapsulām).

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

### **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai**

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

#### **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

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

#### **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

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

#### **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2011. gada 16. novembris  
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2016. gada 22. jūlijs

#### **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu/>.

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Vyndaqel 61 mg mīkstās kapsulas

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra mīkstā kapsula satur 61 mg mikronizēta tafamidis (*tafamidis*).

### Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra mīkstā kapsula satur ne vairāk kā 44 mg sorbīta (E 420).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Mīkstā kapsula.

Sarkanīgi brūna, necaurspīdīga, iegarenas formas (aptuveni 21 mm) kapsula ar baltu uzrakstu "VYN 61".

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1 Terapeitiskās indikācijas

Vyndaqel ir paredzēts savvaļas tipa vai iedzimtai transtiretīna amiloidozes ārstēšanai pieaugušiem pacientiem ar kardiomiopātiju (ATTR-CM).

### 4.2 Devas un lietošanas veids

Terapija jāuzsāk tāda speciālista uzraudzībā, kuram ir pieredze amiloidozes vai kardiomiopātijas ārstēšanā.

Kad ir aizdomas par slimību pacientiem ar specifisku anamnēzi vai sirds mazspējas vai kardiomiopātijas pazīmēm, etioloģijas diagnoze ir jāuzstāda ārstam, kuram ir pieredze amiloidozes vai kardiomiopātijas ārstēšanā, lai pirms tafamidis lietošanas uzsākšanas apstiprinātu ATTR-CM un izslēgtu AL amiloidozi, izmantojot atbilstošas izvērtēšanas metodes, piemēram, kaulu scintigrāfiju un asins/urīna pārbaudi un/vai biopsijas histoloģisko izvērtējumu, un transtiretīna (TTR) genotipēšanu, lai raksturotu kā savvaļas vai iedzimta tipa.

### Devas

Ieteicamā deva ir viena Vyndaqel 61 mg kapsula (tafamidis) iekšķīgi vienu reizi dienā (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Vyndaqel 61 mg (tafamidis) atbilst 80 mg tafamidis meglumīna. Tafamidis un tafamidis meglumīns nav savstarpēji aizvietojami pēc vienāda mg daudzuma (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Vyndaqel ir jāuzsāk pēc iespējas ātrāk slimības attīstības laikā, kad klīniskais ieguvums uz slimības progresēšanu būtu vislabāk redzams. Savukārt, kad ar amiloīdu saistītais sirds bojājums ir vairāk progresējis, piemēram, NYHA III klase, lēmumu uzsākt vai uzturēt terapiju ir jāpieņem pēc ārsta, kuram ir pieredze amiloidozes vai kardiomiopātijas ārstēšanā, ieskatiem (skatīt 5.1. apakšpunktu). Pacienti ar NYHA IV klasi klīniskie dati ir ierobežoti.

Ja pēc kapsulas norīšanas sākas vemšana un tiek atrasta nesagremota Vyndaqel kapsula, jālieto Vyndaqel papildu deva, ja iespējams. Ja kapsula netiek atrasta, papildu deva nav nepieciešama, un zāles jāturpina lietot nākamajā dienā, kā iepriekš paredzēts.

### Īpašas pacientu grupas

#### *Gados vecāki cilvēki*

Gados vecākiem pacientiem ( $\geq 65$  gadiem) devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

#### *Aknu un nieru darbības traucējumi*

Pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama. Ir pieejami ierobežoti dati par pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss ir mazāks vai vienāds ar 30 ml/min). Tafamidis lietošana nav pētīta pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem, tāpēc, lietojot zāles šai pacientu grupai, nepieciešama īpaša piesardzība (skatīt 5.2. apakšpunktu).

#### *Pediātriskā populācija*

Tafamidis lietošana pediātriskā populācijā nav piemērota.

### Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Mīkstās kapsulas jānorij veselas, un tās nedrīkst košļāt vai sagriezt. Vyndaqel var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm.

### **4.3. Kontrindikācijas**

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu un/vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

### **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Sievietēm reproduktīvā vecumā tafamidis lietošanas laikā jāizmanto atbilstoša kontracepcijas metode un jāturpina to izmantot 1 mēnesi pēc tafamidis lietošanas pārtraukšanas (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Tafamidis jāpievieno transtirefīna amiloidozes pacientu standarta terapijai. Šīs standarta terapijas ietvaros ārstam ir jānovēro pacients, turpinot izvērtēt citu terapiju nepieciešamību, tajā skaitā orgānu transplantāciju. Tā kā nav pieejami dati par tafamidis lietošanu pēc orgānu transplantācijas, pacientiem, kuriem tiek veikta orgānu transplantācija, jāpārtrauc tafamidis lietošana.

Var paaugstināties analīžu rezultāti aknu darbības novērtēšanai un samazināties tiroksīna līmenis (skatīt 4.5. un 4.8. apakšpunktu).

Šīs zāles satur ne vairāk kā 44 mg sorbīta katrā kapsulā. Sorbīts ir fruktozes avots.

Jāņem vērā papildu ietekme no vienlaicīgi lietotiem sorbītu (vai fruktozi) saturošiem produktiem un sorbīta (vai fruktozes) uzņemšanas ar uzturu.

Sorbīta daudzums iekšķīgi lietojamās zālēs var ietekmēt citu vienlaicīgi iekšķīgi lietoto zāļu biopieejamību.

#### 4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Klīniskajos pētījumos veseliem brīvprātīgajiem 20 mg tafamidis meglumīns neinducēja un neinhibēja citohroma P450 enzīmu CYP3A4.

*In vitro* tafamidis inhibē BCRP (*breast cancer resistant protein* – krūts vēža rezistences proteīns) izvades transportvielu, lietojot tafamidis devu 61 mg/dienā, ar  $IC_{50}=1,16 \mu M$ , un var izraisīt savstarpēju zāļu mijiedarbību klīniski nozīmīgā koncentrācijā ar šīs transportvielas substrātiem (piemēram, metotreksātu, rozuvastatīnu, imatinību). Klīniskajā pētījumā ar veseliem dalībniekiem BCRP substrāta rosuvastatīna iedarbība pēc vairākkārtējām tafamidis devām 61 mg dienā palielinājās aptuveni divas reizes.

Tāpat tafamidis inhibē vielu uzņemšanas transportvielas OAT1 un OAT3 (organisko anjonu transportvielas) ar attiecīgi  $IC_{50}=2,9 \mu M$  un  $IC_{50}=2,36 \mu M$ , un var izraisīt savstarpēju zāļu mijiedarbību klīniski nozīmīgā koncentrācijā ar šo transportvielu substrātiem (piemēram, nesteroidiem pretiekaisuma līdzekļiem, bumetanīdu, furosemīdu, lamivudīnu, metotreksātu, oseltamivīru, tenofoviru, ganciklovīru, adefovīru, cidofoviru, zidovudīnu, zalcitabīnu). Pamatojoties uz *in vitro* datiem, tika noteikts, ka maksimāli paredzētās OAT1 un OAT3 substrātu AUC izmaiņas ir mazākas par 1,25 tafamidis 61 mg devai, tāpēc nav sagaidāms, ka tafamidis izraisītā OAT1 vai OAT3 transportvielu inhibīcija radīs klīniski nozīmīgas mijiedarbības.

Nav veikti pētījumi par citu zāļu mijiedarbību ar tafamidis.

#### Novirzes laboratorijas pārbaūžu rezultātos

Tafamidis var samazināt kopējā tiroksīna koncentrāciju serumā, neietekmējot brīvā tiroksīna (T4) vai vairogdziedzeri stimulējošā hormona (TSH) koncentrāciju. Šo novērojumu par kopējā tiroksīna vērtībām, iespējams, izraisa samazināta tiroksīna piesaiste TTR vai tā aizvietošana, ko izraisa tafamidis augsta piesaistes afinitāte pie TTR tiroksīna receptora. Nav novērotas saistītas klīniskās atrades, kas būtu atbilstošas vairogdziedzera mazspējai.

#### 4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

##### Sievietes reproduktīvā vecumā

Sievietēm reproduktīvā vecumā atbilstoša kontracepcijas metode jāizmanto ne tikai tafamidis lietošanas laikā, bet arī vienu mēnesi pēc terapijas pārtraukšanas, jo zāļu eliminācijas pusperiods ir garš.

##### Grūtniecība

Nav datu par tafamidis lietošanu sievietēm grūtniecības laikā. Pētījumi dzīvniekiem pierāda attīstības toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Tafamidis nav ieteicams lietot grūtniecības laikā un sievietēm reproduktīvā vecumā, ja netiek lietoti kontracepcijas līdzekļi.

##### Barošana ar krūti

Pieejamie dati dzīvniekiem liecina par tafamidis izdalīšanos pienā. Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem. Tafamidis nedrīkst lietot, barojot bērnu ar krūti.

##### Fertilitāte

Neklīniskajos pētījumos fertilitātes traucējumi netika konstatēti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

#### **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Saskaņā ar farmakodinamisko un farmakokinētisko raksturojumu tiek uzskatīts, ka tafamidis neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

#### **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

##### Drošuma profila kopsavilkums

Drošuma dati atspoguļo 80 mg (kā 4 x 20 mg) tafamidis meglumīna vienu reizi dienā iedarbību 176 pacientiem ar ATTR-CM 30 mēnešu ilgā placebo kontrolētā pētījumā pacientiem, kuriem diagnosticēta ATTR-CM (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Nevēlamo blakusparādību biežums pacientiem, kuri tika ārstēti ar 80 mg tafamidis meglumīna, parasti bija līdzīgs un salīdzināms ar placebo.

Biežāk tika ziņots par šādām blakusparādībām pacientiem, kuri tika ārstēti ar 80 mg tafamidis meglumīna, salīdzinot ar placebo: vēdera uzpūšanās [8 pacienti (4,5%) salīdzinājumā ar 3 pacientiem (1,7%)] un paaugstināti analīžu rezultāti aknu darbības novērtēšanai [6 pacienti (3,4%) salīdzinājumā ar 2 pacientiem (1,1%)]. Cēloņsakarība nav noskaidrota.

Drošuma dati par 61 mg tafamidis nav pieejami, jo šī deva netika novērtēta dubultmaskētā, placebo kontrolētā, randomizētā 3. fāzes pētījumā.

##### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

#### **4.9. Pārdozēšana**

##### Simptomi

Klīniskā pieredze ar pārdozēšanu ir minimāla. Klīniskā pētījuma laikā divi pacienti, kuriem bija diagnosticēta ATTR-CM, nejauši norija vienreizēju tafamidis meglumīna devu 160 mg, un netika novērotas nekādas saistītās nevēlamās blakusparādības. Augstākā lietotā tafamidis meglumīna deva, kādu saņēma veseli brīvprātīgie klīniskajā pētījumā, bija 480 mg kā vienreizēja deva. Lietojot šo devu, tika ziņots par vienu ar ārstēšanu saistītu nevēlamo blakusparādību: vieglu miežgraudu.

##### Ārstēšana

Pārdozēšanas gadījumā jāveic standarta pasākumi, atbilstoši nepieciešamībai.

## **5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

### **5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: citi nervu sistēmu ietekmējoši līdzekļi, ATĶ kods: N07XX08

##### Darbības mehānisms

Tafamidis ir selektīvs TTR stabilizators. Tafamidis piesaistās TTR tiroksīna piesaistes vietās, stabilizējot tetramēru un palēninot disociāciju monomēros, kas ir amiloīģenēzes procesa ātrumu

ierobežojošais posms.

### Farmakodinamiskā iedarbība

Transtiretīna amiloidoze ir ievērojami novājinoša slimība, ko izraisa dažādu nešķīstošu fibrilāru proteīnu jeb amiloīda uzkrāšanās audos daudzumā, kas var traucēt to normālai darbībai. Transtiretīna tetramēra disasociācija monomēros ir transtiretīna amiloidozes patoģenēzes ātrumu ierobežojošais posms. Strukturāli sapakotie monomēri daļēji denaturējas un izveido alternatīvi pakotus monomēru amiloidogēniskus starpproduktus. Pēc tam starpprodukti kļūdaini savienojas šķīstošos oligomēros, profīlamentos, filamentos un amiloīdos fibrilos. Tafamidis piesaistās ar negatīvu kooperatīvāti divām tiroksīna piesaistes vietām uz natīvās transtiretīna tetramēra formas, novēršot disasociāciju monomēros. TTR tetramēra disasociācijas inhibīcija ir teorētiskais pamats tafamidis lietošanai ATTR-CM pacientiem.

TTR stabilizācijas tests tika izmantots kā farmakodinamikas marķieris, un ar to izvērtēja TTR tetramēra stabilitāti.

Tafamidis stabilizēja gan savvaļas tipa TTR tetramēru, gan 14 TTR variantu tetramērus, kas tika klīniski pārbaudīti pēc tafamidis lietošanas vienu reizi dienā. Tafamidis stabilizēja arī 25 variantu TTR tetramērus, kas tika pārbaudīti *ex vivo*, tādējādi demonstrējot TTR stabilizāciju 40 amiloidogēniskiem TTR genotipiem.

Daudzcentru, starptautiskā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā, randomizētā pētījumā (skatīt sadaļu “Klīniskā efektivitāte un drošums”) TTR stabilizāciju novēroja 1. mēnesī, un tā saglabājās līdz 30. mēnesim.

Ar sirds mazspēju saistītie biomarķieri (NT-proBNP un troponīns I) uzrādīja labākus rezultātus Vyndaqel, salīdzinot ar placebo.

### Klīniskā efektivitāte un drošums

Efektivitāte tika demonstrēta daudzcentru, starptautiskā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā, randomizētā 3 grupu pētījumā 441 pacientam ar savvaļas tipa vai pārmantotu ATTR-CM.

Pacienti tika randomizēti tafamidis meglumīna 20 mg (n=88) vai 80 mg [ko lietoja kā četras 20 mg tafamidis meglumīna kapsulas] (n=176) grupā vai saskaņotā placebo (n=177) grupā vienu reizi dienā papildus standarta terapijai (piemēram, diurētisko līdzekļu lietošanai) 30 mēnešus ilgi. Terapijas iedalījums tika stratificēts pēc variantā TTR genotipa esamības vai iztrūkuma, kā arī pēc slimības smaguma (pēc NYHA klases) sākuma stāvoklī. 1. tabulā ir aprakstīti pacienta demogrāfiskie un sākuma stāvokļa rādītāji.

#### **1. tabula. Pacienta demogrāfiskie un sākuma stāvokļa rādītāji**

<b>Raksturlielums</b>	<b>Apvienotā tafamidis grupa N=264</b>	<b>Placebo N=177</b>
Vecums – gadi		
Vidēji (standartnovirze)	74,5 (7,2)	74,1 (6,7)
Mediāna (minimāli, maksimāli)	75 (46; 88)	74 (51; 89)
Dzimums – skaits (%)		
Vīrietis	241 (91,3)	157 (88,7)
Sieviete	23 (8,7)	20 (11,3)
TTR genotips – skaits (%)		
ATTRm	63 (23,9)	43 (24,3)
ATTRwt	201 (76,1)	134 (75,7)
NYHA klase – skaits (%)		
NYHA I klase	24 (9,1)	13 (7,3)



Raksturlielums	Apvienotā tafamidis grupa N=264	Placebo N=177
NYHA II klase	162 (61,4)	101 (57,1)
NYHA III klase	78 (29,5)	63 (35,6)

Saīsinājumi: ATTRm=variantais transtirefina amiloīds, ATTRwt=savvaļas tipa transtirefina amiloīds, NYHA= Ņujorkas Sirds asociācija (New York Heart Association).

Primārajā analīzē tika izmantota hierarhiskā kombinācija, pielietojot *Finkelstein-Schoenfeld* (F-S) metodi visu cēloņu mirstībai un ar kardiovaskulārajām slimībām saistīto hospitalizāciju biežumam, kas bija definēta kā pētāmās personas hospitalizāciju (tas ir, uzņemšanu slimnīcā) reižu skaits saistībā ar kardiovaskulārajām slimībām. Ar šo metodi katrs pacients tika salīdzināts ar ikvienu citu pacientu katrā grupā pa pāriem, turpinot hierarhiskā veidā, izmantojot visu cēloņu mirstību, un pēc tam ar kardiovaskulārajām slimībām saistīto hospitalizāciju biežumu, kad pacientus nevarēja atšķirt pēc mirstības.

Šī analīze demonstrēja nozīmīgu samazinājumu ( $p=0,0006$ ) visu cēloņu mirstībā un ar kardiovaskulārajām slimībām saistītajā hospitalizāciju biežumā apvienotajā 20 mg un 80 mg tafamidis devu grupā, salīdzinot ar placebo (2. tabula).

## 2. tabula. Primārā analīze, pielietojot *Finkelstein-Schoenfeld* (F-S) metodi visu cēloņu mirstībai un ar kardiovaskulārajām slimībām saistīto hospitalizāciju biežumam

Primārā analīze	Apvienotā tafamidis grupa N = 264	Placebo N = 177
Pētāmo personu skaits (%), kas bija dzīvi* 30. mēnesī	186 (70,5)	101 (57,1)
Vidējais ar kardiovaskulārajām slimībām saistīto hospitalizāciju skaits 30 mēnešu periodā (uz pacientu uz gadu), kas bija dzīvi 30. mēnesī†	0,297	0,455
p vērtība pēc F-S metodes	0,0006	

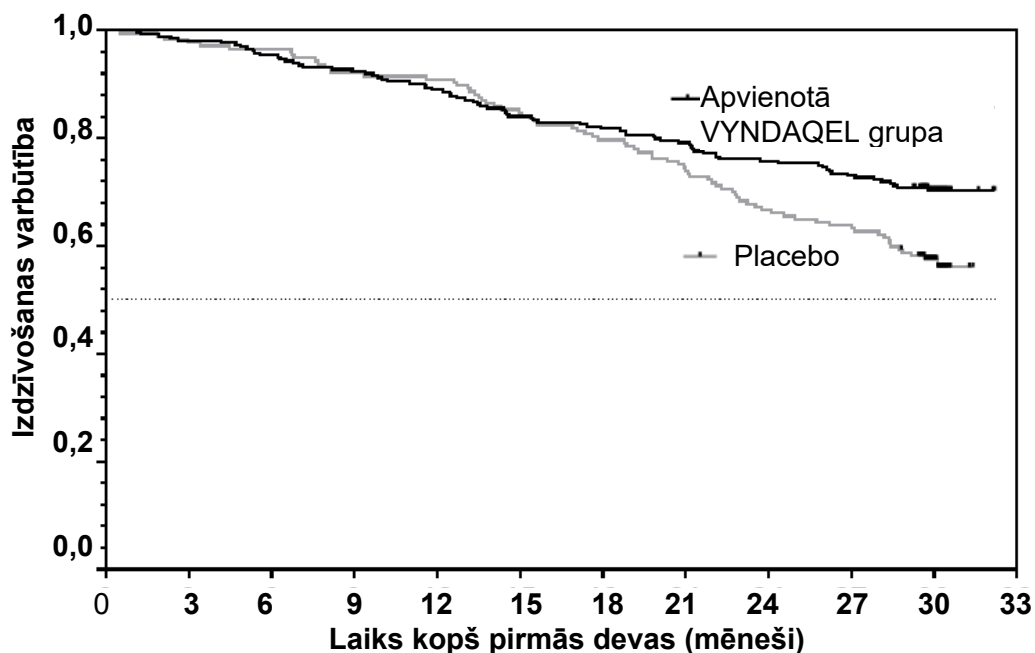
\* Sirds transplantācijas un sirds mehāniskā atbalsta ierīces implantācijas tiek uzskatīta par indikatoriem, ka tuvojas slimības gala stadija. Attiecīgi šādas pētāmās personas analīzē tiks uzskatītas par vienādām ar mirušām. Tāpēc šīs pētāmās personas netiek iekļautas "30. mēnesī dzīvu pētāmo personu" skaitā, pat ja šādas pētāmās personas bija dzīvas 30. mēneša vitālā stāvokļa novērošanā.

† Aprakstošā vidējā vērtība starp tiem, kas izdzīvoja līdz 30. mēnesim.

Primārās analīzes atsevišķu komponentu (visu cēloņu mirstība un ar kardiovaskulārajām slimībām saistītās hospitalizācijas) analīze arī demonstrēja nozīmīgu samazinājumu tafamidis grupā, salīdzinot ar placebo.

Riska attiecība (RA) (*Hazard ratio*) no visu cēloņu mirstības Koksas (*Cox*) proporcionālajā riska modelī apvienotajā tafamidis grupā bija 0,698 (95% TI 0,508; 0,958), norādot uz 30,2% nāves riska samazinājumu, salīdzinot ar placebo grupu ( $p=0,0259$ ). 1. attēlā ir parādīta Kaplāna-Meijera diagramma par laiku līdz visu cēloņu mirstības notikumam.

### 1. attēls. Visu ceļoņu mirstība\*



Atlikušās riskam pakļautās personas  
(kumulatīvie notikumi)

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

\* Sirds transplantācija un sirds mehāniska atbalsta ierīces tika uzskatītas kā nāve. Riska attiecība no Koksas (Cox) proporcionālā riska modeļa, kurā kā faktori ir iekļauti terapijas veids, TTR genotips (variantais un savvaļas), kā arī Ņujorkas Sirds asociācijas (New York Heart Association – NYHA) sākuma stāvokļa klasifikācija (apvienotā NYHA I klase un II klase, un NYHA III klase)

Tafamidis grupā, salīdzinot ar placebo, bija nozīmīgi mazāks ar sirds un asinsvadu slimībām saistīto hospitalizācijas gadījumu skaits, un riska samazinājums bija 32,4% (3. tabula).

### 3. tabula. Ar kardiovaskulārajām slimībām saistīto hospitalizācijas gadījumu biežums

	Apvienotā tafamidis grupa N = 264	Placebo N = 177
Kopējais (%) pētāmo personu skaits, kam bija ar kardiovaskulārajām slimībām saistītas hospitalizācijas	138 (52,3)	107 (60,5)
Ar kardiovaskulārajām slimībām saistītās hospitalizācijas vienā gadā*	0,4750	0,7025
Apvienotās tafamidis grupas atšķirība, salīdzinot ar placebo (relatīvā riska attiecība)*	0,6761	
p vērtība*	< 0,0001	

Saīsinājums: NYHA=Ņujorkas Sirds asociācija (New York Heart Association).

\* Šī analīze ir balstīta uz Puasona regresijas modeli, kurā kā faktori ir terapijas veids, TTR genotips (variantais un savvaļas), Ņujorkas Sirds asociācijas (New York Heart Association – NYHA) klase sākuma stāvoklī (apvienotā NYHA I un II klase un NYHA III klase), terapijas un TTR genotipa mijiedarbība un terapijas un NYHA klases sākuma stāvoklī mijiedarbība.

Tafamidis ietekme uz funkcionālo spēju un veselības stāvokli tika novērtēta attiecīgi ar 6 minūšu staigāšanas testu (6MWT) un Kanساسas Kardiomiopātijas kopsavilkuma aptaujas (Kansas City

*Cardiomyopathy Questionnaire-Overall Summary* – KCCQ-OS) rezultātu (ko veido visu simptomu, fizisko ierobežojumu, dzīves kvalitātes un sociālo ierobežojumu sfēras). Nozīmīga tafamidis terapijas iedarbība pirmo reizi tika novērota 6. mēnesī un saglabājās stabila līdz 30. mēnesim gan pēc 6MWT attāluma, gan KCCQ-OS rezultāta (4. tabula).

#### 4. tabula. 6MWT un KCCQ-OS un sfēru komponentu rezultāti

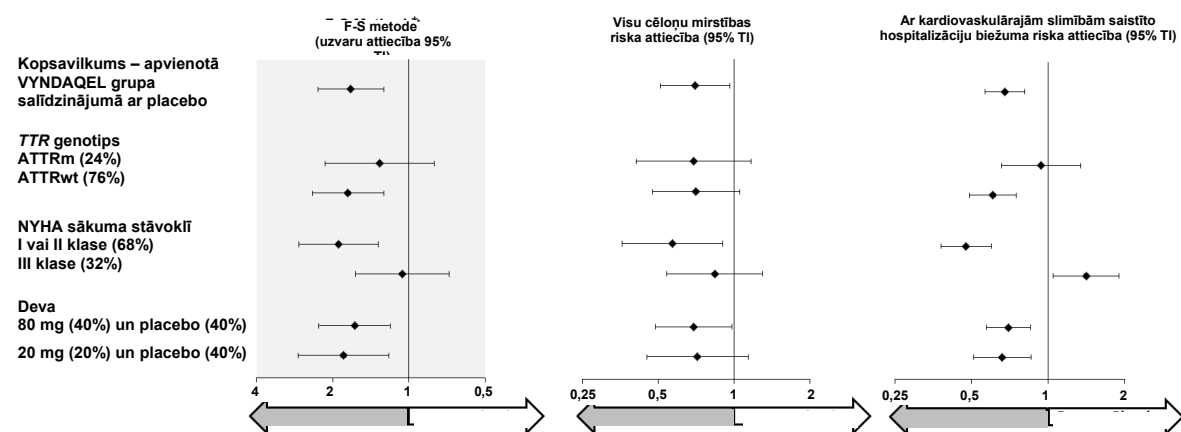
Mērķa kritēriji	Sākuma stāvokļa vidējā vērtība (SN)		Izmaiņas no sākuma stāvokļa līdz 30. mēnesim, LS vidējā vērtība (SE)		Terapijas atšķirība no placebo LS vidējā vērtība (95% TI)	p vērtība
	Apvienotā tafamidis grupa N = 264	Placebo N = 177	Apvienotā tafamidis grupa	Placebo		
<b>6MWT*</b> (metri)	350,55 (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

\* Augstākas vērtības norāda uz labāku veselības stāvokli.

Saīsinājumi: 6MWT=6 minūšu staigāšanas tests; KCCQ-OS=Kansasas Kardiomiopātijas kopsavilkuma aptauja (*Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-Overall Summary*); LS=mazāko kvadrātu [metode]; TI=ticamības intervāls.

Rezultāti no F-S metodes, kuru raksturo uzvaras attiecība apvienotajam mērķa kritērijam un tā komponentiem (visu cēloņu mirstība un ar kardiovaskulārajām slimībām saistīto hospitalizāciju biežums) visos gadījumos uzrādīja labākus rezultātus tafamidis terapijai, salīdzinot ar placebo, visās apakšgrupās (savvaļas, variantajā un I, II un III NYHA klasē), izņemot ar kardiovaskulārajām slimībām saistīto hospitalizāciju biežumā NYHA III klasē (2. attēls), kas ir augstāka tafamidis terapijas grupā, salīdzinot ar placebo (skatīt 4.2. apakšpunktu). 6MWT un KCCQ-OS analīzes arī uzrādīja tafamidis pārākumu, salīdzinot ar placebo katrā apakšgrupā.

#### 2. attēls. Rezultāti no F-S metodes un komponentiem pa apakšgrupām un devu lielumiem



Saīsinājumi: ATTRm=variantais transtiretīna amiloīds, ATTRwt=savvaļas tipa transtiretīna amiloīds, F-S=*Finkelstein-Schoenfeld*, TI=ticamības intervāls.

\* F-S rezultāti ir parādīti, izmantojot uzvaru attiecību (pamatojoties uz visu cēloņu mirstību un ar kardiovaskulārajām slimībām saistīto hospitalizāciju biežumu). Uzvaras attiecība ir ārstēto pacientu "uzvaru" skaits pacientu pāros, kas dalīts ar placebo pacientu "uzvaru" skaitu pacientu pāros.

Sirds transplantācija un mehāniskas sirds atbalsta ierīces tiek pielīdzinātas nāvei.

Piemērojot F-S metodi katrai devu grupai individuāli, tafamidis samazināja kombinēto visu cēloņu mirstību un ar sirds un asinsvada slimībām saistīto hospitalizācijas gadījumu biežumu gan 80 mg, gan 20 mg devu grupā, salīdzinot ar placebo (attiecīgi p=0,0030 un p=0,0048). Primārās analīzes rezultāti - 6MWT 30. mēnesī un KCCQ-OS 30. mēnesī - bija statistiski nozīmīgi gan tafamidis meglumīna 80 mg devai, gan 20 mg devai, salīdzinot ar placebo, ar līdzīgiem rezultātiem abās devās.

Dati par 61 mg tafamidis efektivitāti nav pieejami, jo deva netika novērtēta dubultmaskētā, placebo kontrolētā, randomizētā 3. fāzes pētījumā. Tafamidis 61 mg relatīvā bioloģiskā pieejamība ir līdzīga tafamidis meglumīna 80 mg devai līdzsvara koncentrācijā (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Novērots, ka vienreizēja supratherapeitiska 400 mg liela perorāla tafamidis meglumīna šķīduma deva veselīgiem brīvprātīgajiem neradīja QTc intervāla pagarināšanos.

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus tafamidis visās pediatrikās populācijas apakšgrupās ar transtiretīna amiloidozi (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

## **5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

### Uzsūkšanās

Pēc mīkstās kapsulas iekšķīgas lietošanas vienu reizi dienā tukšā dūšā maksimālā plazmas koncentrācija ( $C_{max}$ ) tiek sasniegta vidēji ( $t_{max}$ ) 4 stundās tafamidis 61 mg un 2 stundās tafamidis meglumīnam 80 mg (4 x 20 mg). Lietojot vienlaicīgi ar ēdienu ar augstu tauku saturu un kaloriju daudzumu, izmainījās uzsūkšanās ātrums, bet ne daudzums. Šie dati apstiprina tafamidis lietošanas iespēju neatkarīgi no ēdienreizēm.

### Izkliede

Tafamidis plazmā lielā mērā saistās ar olbaltumvielām (> 99%). Šķīstamais izklijes tilpums līdzsvara stāvoklī ir aptuveni 18,5 litri.

Tafamidis piesaiste plazmas proteīniem ir izvērtēta, izmantojot dzīvnieku un cilvēku plazmu. Tafamidis afinitāte uz TTR ir lielāka nekā uz albumīnu. Tāpēc plazmā tafamidis visdrīzāk piesaistās TTR, neraugoties uz ievērojami augstāku albumīna koncentrāciju (600  $\mu$ M), salīdzinot ar TTR (3,6  $\mu$ M).

### Biotransformācija un eliminācija

Nav tiešu pierādījumu par tafamidis ekskreciju ar žulti cilvēkiem. Pamatojoties uz pirmsklīnisko pētījumu datiem, uzskata, ka tafamidis metabolizējas glikuronidācijas ceļā un izdalās ar žulti. Šis biotransformācijas ceļš cilvēkam ir ticams, jo apmēram 59% no kopējās uzņemtās devas izdalās ar fēcēm un apmēram 22% izdalās ar urīnu. Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas rezultātiem, tafamidis šķīstamais perorālais klīrenss ir 0,263 l/h un populācijas vidējais izvadīšanas pusperiods ir aptuveni 49 stundas.

### Devas un laika linearitāte

Iedarbība no tafamidis meglumīna devas reizi dienā palielinājās, palielinot devu līdz 480 mg kā vienreizēju devu un atkārtotām devām līdz 80 mg/dienā. Kopumā palielinājums bija proporcionāls vai gandrīz proporcionāls devai un tafamidis klīrenss laika gaitā bija nemainīgs.

Tafamidis 61 mg relatīvā biopieejamība ir līdzīga tafamidis meglumīnam 80 mg līdzsvara koncentrācijā. Tafamidis un tafamidis meglumīns nav savstarpēji aizvietojami pēc vienāda mg daudzuma.

Farmakokinētiskie rādītāji bija līdzīgi pēc vienreizējas tafamidis meglumīna 20 mg lietošanas un atkārtotām 20 mg devām, kas liecina par to, ka tafamidis metabolisms netiek inducēts vai inhibēts.

Tafamidis meglumīna 15 mg līdz 60 mg iekšķīgi lietojama šķīduma lietošana vienu reizi dienā 14 dienas parādīja, ka līdzsvara koncentrācijā tiek sasniegta 14. dienā.

## Īpašas pacientu grupas

### *Aknu darbības traucējumi*

Farmakokinētikas dati liecina par samazinātu tafamidis meglumīna sistēmisko iedarbību (apmēram par 40%) un paaugstinātu kopējo klīrensu (0,52 l/h, salīdzinot ar 0,31 l/h) pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (*Child-Pugh* rezultāts 7–9, ieskaitot), salīdzinot ar veselām pētāmajām personām, jo šiem pacientiem ir augstāka ar olbaltumvielām nesaistītā tafamidis daļa. Tā kā pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem ir zemāks TTR līmenis nekā veselām pētāmajām personām, devas pielāgošana nav nepieciešama, jo tafamidis daudzums, kas saistās ar mērķa proteīnu TTR ir pietiekams, lai stabilizētu TTR tetramēru. Tafamidis iedarbība uz pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem nav zināma.

### *Nieru darbības traucējumi*

Tafamidis nav īpaši pētīts atsevišķā pētījumā pacientiem ar nieru darbības traucējumiem. Kreatinīna klīrensa ietekme uz tafamidis farmakokinētiku tika izvērtēta populācijas farmakokinētikas analīzē pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss ir lielāks par 18 ml/min. Farmakokinētikas novērtējums neliecina par atšķirībām šķietamā tafamidis perorālā klīrensā pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss ir mazāks par 80 ml/min., salīdzinājumā ar pacientiem, kuru kreatinīna klīrenss nav mazāks par 80 ml/min. Tiek uzskatīts, ka devas pielāgošana pacientiem ar nieru darbības traucējumiem nav nepieciešama.

### *Gados vecāki cilvēki*

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas pētījumiem, personām, kuru vecums  $\geq 65$  gadi, šķietamais perorālais klīrenss līdzsvara koncentrācijā ir vidēji par 15% zemāks, salīdzinot ar personām, kuras ir jaunākas par 65 gadiem. Tomēr šis klīrensa atšķirības rada  $< 20\%$  vidējā  $C_{max}$  un AUC palielinājumu, salīdzinot ar jaunākām personām, un nav klīniski nozīmīgas.

## Farmakokinētiskā/farmakodinamiskā saistība

*In vitro* dati liecināja, ka tafamidis nenozīmīgi inhibē citohroma P450 enzīmus CYP1A2, CYP3A4, CYP3A5, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 un CYP2D6. Nav sagaidāms, ka tafamidis izraisīs klīniski nozīmīgu zāļu mijiedarbību CYP1A2, CYP2B6 vai CYP3A4 indukcijas dēļ.

*In vitro* pētījumi liecina, ka iespēja, ka tafamidis izraisīs sistēmisku zāļu mijiedarbību klīniski nozīmīgā koncentrācijā ar UDP glikuronilsiltransferāzi (UGT), ir maz ticama. Tafamidis var inhibēt UGT1A1 aktivitāti zarnās.

Tafamidis uzrādīja zemu potenciālu inhibēt vairāku zāļu rezistentu proteīnu (*Multi-Drug Resistant Protein* - MDR1) (kas zināms arī kā P-glikoproteīns, P-gp) sistēmiski un kuņģa-zarnu (KZ) traktā, organisko katjonu transportvielu 2 (OCT2), vairāku zāļu un toksīnu izvades transportvielu 1 (MATE1) un MATE2K, organisko anjonu transportējošo polipeptīdu 1B1 (OATP1B1) un OATP1B3 klīniski nozīmīgās koncentrācijās.

### **5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, fertilitāti un agrīno embrionālo attīstību, genotoksicitāti un iespējamu kancerogenitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam. Atkārtotu devu toksicitātes un kancerogenitātes pētījumos dažādām dzīvnieku sugām aknas tika identificēts kā toksicitātes mērķa orgāns. Ietekme uz aknām tika novērota pie iedarbības, kas aptuveni vienāda ar AUC cilvēkiem līdzsvara koncentrācijā, lietojot tafamidis 61 mg klīnisko devu.

Pētījumos par toksisku ietekmi uz attīstību trušiem iedarbībā, kas aptuveni  $\geq 2,1$  reizes pārsniedza AUC cilvēkiem līdzsvara koncentrācijā, lietojot tafamidis 61 mg klīnisko devu, nedaudz biežāk

konstatēja skeleta kropsības un variācijas, dažām mātītēm abortus, samazinātu embrija un augļa izdzīvošanu un augļa masas samazināšanos.

Prenatālās un postnatālās attīstības pētījumos ar tafamidis žurku mazuļiem, kuru mātītes grūsnības un zīdīšanas laikā saņēma tafamidis devas 15 un 30 mg/kg/dienā, novēroja samazinātu mazuļu dzīvildzi un samazinātu ķermeņa masu. Samazināta ķermeņa masa kucēna vecumā tēviņiem bija saistīta ar aizkavētu dzimumnobriešanu (priekšādiņas atdalīšanos), saņemot devu 15 mg/kg/dienā. Saņemot devu 15 mg/kg dienā, tika novēroti sliktāki ūdens labirinta testa rezultāti attiecībā uz mācīšanās un atmiņu. Dzīvotspējas un augšanas NOAEL F1 paaudzes pēcnācējiem, mātītēm grūsnības un zīdīšanas laikā saņemot tafamidis, bija 5 mg/kg dienā (cilvēkam ekvivalenta tafamidis deva 0,8 mg/kg dienā), deva, kas ir aptuveni vienāda ar tafamidis 61 mg klīnisko devu.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

#### Kapsulas apvalks

Želatīns (E 441)  
Glicerīns (E 422)  
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)  
Sorbitāns  
Sorbīts (E420)  
Mannīts (E421)  
Attīrīts ūdens

#### Kapsulas saturs

Makrogols 400 (E 1521)  
Polisorbāts 20 (E 432)  
Povidons (K vērtība 90)  
Butilēts hidroksitoluols (E 321)

#### Apdrukas tinte (Opacode balta)

Etilspirts  
Izopropilspirts  
Attīrīts ūdens  
Makrogols 400 (E 1521)  
Polivinilacetāta ftalāts  
Propilēnglikols (E 1520)  
Titāna dioksīds (E 171)  
Amonija hidroksīds (E 527) 28%

### **6.2. Nesaderība**

Nav piemērojama.

### **6.3. Uzglabāšanas laiks**

2 gadi

### **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Nav.

## **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

PVH/PA/Al/PVH-Al perforēti dozējami vienību blisteri.

Iepakojuma lielumi: kastīte ar 30 x 1 mīkstajām kapsulām un vairāku kastīšu iepakojums, kas satur 90 mīkstās kapsulas (3 kastītes pa 30 x 1 kapsulām)

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

## **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai**

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

## **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

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

## **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

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

## **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2011. gada 16. novembris  
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2016. gada 22. jūlijs

## **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **II PIELIKUMS**

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**
- E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM, KAS REĢISTRĒTAS „IZŅĒMUMA KĀRTĀ”**



## **A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Pfizer Service Company BV  
Hoge Wei 10  
1930 Zaventem  
Beļģija

Vai

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

## **B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

## **C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

### **• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

## **D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

### **• Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2 modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

- **Riska mazināšanas papildu pasākumi**

Pirms Vyndaqel (tafamidis) ieviešanas tirgū katrā dalībvalstī RAĪ jāvienojas ar Nacionālo kompetento iestādi par Veselības aprūpes speciālista rokasgrāmatas saturu un formātu, tajā skaitā saziņas līdzekļiem, izplatīšanas veidu un jebkuriem citiem ar programmu saistītiem aspektiem.

Veselības aprūpes speciālista rokasgrāmatas mērķis ir palielināt zāļu izrakstītāju izpratni par:

- nepieciešamību informēt pacientus par atbilstošiem piesardzības pasākumiem tafamidis lietošanas laikā, it īpaši par nepieciešamību izsargāties no grūtniecības un par nepieciešamību lietot drošas kontracepcijas metodes;
- ieteikumu sievietēm nekavējoties informēt ārstu par tafamidis iedarbību grūtniecības laikā (vai 1 mēnesi pirms tās), ārstam tālākai ziņošanai un izvērtēšanai;
- pievienošanos programmai “Novērojumi par tafamidis ietekmi uz grūtniecību” (*Tafamidis Enhanced Surveillance for Pregnancy Outcomes – TESPO*) tafamidis iedarbības gadījumā grūtniecības laikā, lai iegūtu papildu datus par grūtniecības iznākumu, dzemdībām, jaundzimušo / zīdaiņu veselību un 12 mēnešu novērošanu pēc sasniegtajiem atskaites punktiem; tiks sniegta sīkāka informācija par to, kā ziņot par sievietēm grūtniecēm kuras lieto Vyndaqel (tafamidis);
- klīniskie kritēriji ATTR-CM diagnosticēšanai pirms tafamidis nozīmēšanas, lai izvairītos no lietošanas pacientiem, kuri nekvalificējas terapijai;
- Ārstiem jābudina pacienti piedalīties ar transtiretīnu saistītās amiloidozes galarezultātu aptaujā (*Transthyretin Amyloidosis Outcome Survey – THAOS*). Tiks sniegta sīkāka informācija par to, kā informācija par pacientiem ievadāma šajā starptautiskajā slimību reģistrā, izmantojot iesaistītos centrus (tiks sniegts saraksts ar ES iesaistītajiem centriem).

RAĪ nodrošina, ka katrā dalībvalstī, kurā tiek pārdots tafamidis, visiem veselības aprūpes speciālistiem, kuri varētu izrakstīt tafamidis, ir pieejams / nodrošināts šāds izglītojošais materiāls:

Veselības aprūpes speciālista rokasgrāmata ar ES iesaistīto centru sarakstu pētījumam par transtireretīna asociētās amiloidozes iznākuma aptauju (THAOS).

## **E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM, KAS REĢISTRĒTAS „IZŅĒMUMA KĀRTĀ”**

Tā kā šī ir reģistrācija „izņēmuma kārtā” un saskaņā ar EK Regulas Nr. 762/2004 14(8). pantu, RAĪ noteiktajā laika posmā jāveic šādi pasākumi:

Apraksts	Paredzētais beigu datums
RAĪ jāsniedz ikgadējs pārskats par jebkādu jaunāko informāciju saistībā ar Vyndaqel ietekmi uz slimības progresēšanu un tā ilgtermiņa drošumu pacientiem, kam nav Val30Met mutācijas.	Katru gadu vienlaicīgi ar periodiski atjaunojamā drošuma ziņojuma iesniegšanu. (ja piemērojams)

### **III PIELIKUMS**

#### **MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## **A. MARĶĒJUMA TEKSTS**

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**KARTONA KASTĪTE**

**Iepakojums ar 30 x 1 mīkstām kapsulām – ar BLUE BOX**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Vyndaqel 20 mg mīkstās kapsulas  
tafamidis meglumine

**2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)**

Katra mīkstā kapsula satur 20 mg mikronizēta tafamidis meglumīna, kas atbilst 12,2 mg tafamidis.

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Kapsula satur sorbītu (E 420). **Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.**

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

30 x 1 mīkstā kapsula

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai

Lai izņemtu kapsulu - atdaliet vienu kapsulas vienību no blistera un izspiediet kapsulu caur alumīnija foliju.

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM (JA PIEMĒROJAMS)**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)**

EU/1/11/717/001

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Vyndaqel 20 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC {numurs}  
SN {numurs}  
NN {numurs}

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **KARTONA KASTĪTE**

**Vairāku kastīšu iepakojums ar 90 mīkstajām kapsulām (3 kastītes pa 30 x 1 kapsulām) – ar BLUE BOX**

### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Vyndaqel 20 mg mīkstās kapsulas  
tafamidis meglumine

### **2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)**

Katra mīkstā kapsula satur 20 mg mikronizēta tafamidis meglumīna, kas atbilst 12,2 mg tafamidis.

### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Kapsula satur sorbītu (E 420). **Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.**

### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Vairāku kastīšu iepakojums: 90 mīkstās kapsulas (3 kastītes pa 30 x 1 kapsulām)

### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai

Lai izņemtu kapsulu - atdaliet vienu kapsulas vienību no blistera un izspiediet kapsulu caur alumīnija foliju.

### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

### **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)**

EU/1/11/717/002

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Vyndaqel 20 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC {numurs}  
SN {numurs}  
NN {numurs}



## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **IEKŠĒJĀ KARTONA KASTĪTE**

**30 kapsulu iepakojums - vairāku kastīšu iepakojumam (3 kastītes pa 30 x 1 kapsulām) – bez BLUE BOX**

### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Vyndaqel 20 mg mīkstās kapsulas  
tafamidis meglumine

### **2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)**

Katra mīkstā kapsula satur 20 mg mikronizēta tafamidis meglumīna, kas atbilst 12,2 mg tafamidis.

### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Kapsula satur sorbītu (E 420). Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

30 x 1 mīkstās kapsulas. Vairāku kastīšu iepakojuma sastāvdaļa, nedrīkst pārdot atsevišķi.

### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai

Lai izņemtu kapsulu - atdaliet vienu kapsulas vienību no blistera un izspiediet kapsulu caur alumīnija foliju.

### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

### **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)**

EU/1/11/717/002

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Vyndaqel 20 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

Nav piemērojams.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

Nav piemērojams.

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**

**BLISTERIS**

Perforēts dozējamu vienību blisteris ar 10 Vyndaqel 20 mg mīkstajām kapsulām

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Vyndaqel 20 mg mīkstās kapsulas  
tafamidis meglumine

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Pfizer Europe MA EEIG (kā Reģistrācijas apliecības īpašnieka logo)

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**KARTONA KASTĪTE**

**Iepakojums ar 30 x 1 mīkstām kapsulām – ar BLUE BOX**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Vyndaqel 61 mg mīkstās kapsulas  
tafamidis

**2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)**

Katra mīkstā kapsula satur 61 mg mikronizēta tafamidis.

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Kapsula satur sorbītu (E 420). **Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.**

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

30 x 1 mīkstā kapsula

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai

Lai izņemtu kapsulu: atdaliel vienu kapsulas vienību no blistera un izspiediet kapsulu caur alumīnija foliju.

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM (JA PIEMĒROJAMS)**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)**

EU/1/11/717/003

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Vyndaqel 61 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC {numurs}  
SN {numurs}  
NN {numurs}

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**KARTONA KASTĪTE**

**Vairāku kastīšu iepakojums ar 90 mīkstajām kapsulām (3 kastītes pa 30 x 1 kapsulām) – ar BLUE BOX**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Vyndaqel 61 mg mīkstās kapsulas  
tafamidis

**2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)**

Katra mīkstā kapsula satur 61 mg mikronizēta tafamidis.

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Kapsula satur sorbītu (E 420). **Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.**

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Vairāku kastīšu iepakojums: 90 mīkstās kapsulas (3 kastītes pa 30 x 1 kapsulām)

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai

Lai izņemtu kapsulu: atdaliel vienu kapsulas vienību no blistera un izspiediet kapsulu caur alumīnija foliju.

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)**

EU/1/11/717/004

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Vyndaqel 61 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC {numurs}  
SN {numurs}  
NN {numurs}

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **IEKŠĒJĀ KARTONA KASTĪTE**

**30 kapsulu iepakojums – 90 mīksto kapsulu vairāku kastīšu iepakojumam (3 kastītes pa 30 x 1 kapsulām) – BEZ BLUE BOX**

### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Vyndaqel 61 mg mīkstās kapsulas  
tafamidis

### **2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)**

Katra mīkstā kapsula satur 61 mg mikronizēta tafamidis.

### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Kapsula satur sorbītu (E 420). **Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.**

### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

30 x 1 mīkstās kapsulas. Vairāku kastīšu iepakojuma sastāvdaļa, nedrīkst pārdot atsevišķi.

### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai

Lai izņemtu kapsulu: atdāliet vienu kapsulas vienību no blistera un izspiediet kapsulu caur alumīnija foliju.

### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

### **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**



**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)**

EU/1/11/717/004

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Vyndaqel 61 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

Nav piemērojams.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

Nav piemērojams.

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**

**BLISTERIS**

Perforēts dozējamu vienību blisteris ar 10 x 61 mg Vyndaqel mīkstajām kapsulām

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Vyndaqel 61 mg mīkstās kapsulas  
tafamidis

**2. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Pfizer Europe MA EEIG (kā Reģistrācijas apliecības īpašnieka logo)

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

### Vyndaqel 20 mg mīkstās kapsulas tafamidis meglumine

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

#### **Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsi.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

#### **Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir Vyndaqel un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Vyndaqel lietošanas
3. Kā lietot Vyndaqel
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Vyndaqel
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

#### **1. Kas ir Vyndaqel un kādam nolūkam to lieto**

Vyndaqel aktīvā viela ir tafamidis.

Vyndaqel ir zāles, ko lieto slimības, ko sauc par transtiretīna amiloidozi, ārstēšanai. Transtiretīna amiloidozi izraisa olbaltumvielas transtiretīna (TTR) darbības traucējumi. TTR ir olbaltumviela, kas organismā darbojas kā citu vielu, piemēram, hormonu, nesējs.

Pacienti ar šo slimību TTR sadalās un var veidot šķiedras, ko sauc par amiloīdu. Amiloīds var izgulsnēties ap Jūsu nerviem (to sauc par transtiretīna amiloīdo polineuropātiju jeb ATTR-PN) un citās vietās Jūsu organismā. Amiloīds izraisa šīs slimības simptomus. Šādā gadījumā tiek traucēta nervu darbība.

Vyndaqel var novērst TTR sadalīšanos un amiloīda veidošanos. Šīs zāles lieto, lai ārstētu pieaugušos pacientus, kuriem ir šī slimība ar nervu bojājumu (cilvēki ar simptomātisku polineuropātiju), lai kavētu slimības progresēšanu.

#### **2. Kas Jums jāzina pirms Vyndaqel lietošanas**

##### **Nelietojiet Vyndaqel šādos gadījumos**

Ja Jums ir alerģija pret tafamidis meglumīnu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

##### **Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms Vyndaqel lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

- Sievietēm, kurām var iestāties grūtniecība, atbilstoša kontracepcijas metode jāizmanto ne tikai

Vyndaqel lietošanas laikā, bet arī mēnesi pēc Vyndaqel lietošanas pārtraukšanas. Nav datu par Vyndaqel lietošanu sievietēm grūtniecības laikā.

### **Bērni un pusaudži**

Bērniem un pusaudžiem nav transtiretīna amiloidozes simptomu. Tāpēc Vyndaqel netiek lietots bērniem un pusaudžiem.

### **Citas zāles un Vyndaqel**

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam, ja lietojat kādas no šīm zālēm:

- nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi;
- diurētiskie līdzekļi (piem., furosemīds, bumetanīds);
- pretvēža zāles (piem., metotreksāts, imatinibs);
- stafīni (piem., rosuvastatīns);
- pretvīrusu zāles (piem., oseltamivīrs, tenofovīrs, ganciklovīrs, adefovīrs, cidofovīrs, zidovudīns, zalcitabīns).

### **Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte**

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

- Vyndaqel nedrīkst lietot grūtniecības un bērna barošanas ar krūti laikā.
- Ja Jums var iestāties grūtniecība Vyndaqel lietošanas laikā un mēnesi pēc terapijas pārtraukšanas Jums jāizmanto atbilstoša kontracepcijas metode.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Tiek uzskatīts, ka Vyndaqel neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

### **Vyndaqel satur sorbītu**

Šīs zāles satur ne vairāk kā 44 mg sorbīta katrā kapsulā. Sorbīts ir fruktozes avots.

## **3. Kā lietot Vyndaqel**

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Ieteicamā deva ir viena Vyndaqel 20 mg (tafamidis meglumīna) kapsula vienu reizi dienā.

Ja pēc kapsulas norīšanas Jums sākas vemšana un Jūs varat atrast nesagremotu Vyndaqel kapsulu, tajā pašā dienā jālieto papildu deva, ja iespējams. Ja kapsulu nevarat atrast, papildus Vyndaqel deva nav nepieciešama, zāles jāturpina lietot nākamajā dienā, kā iepriekš nozīmēts.

### Lietošanas veids

Vyndaqel ir paredzēts iekšķīgai lietošanai.

Mīkstā kapsula jānorij vesela, to nedrīkst sadrupināt vai sagriezt.

Kapsulu var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm.

## Norādījumi blisteru atvēršanai

- Pa perforēto līniju no blistera plāksnītes atdalīt vienu kapsulas vienību.
- Izspiest kapsulu caur alumīnija foliju.

## Ja esat lietojis Vyndaqel vairāk nekā noteikts

Nelietojiet vairāk Vyndaqel kapsulu, nekā ārsts Jums norādījis. Ja esat lietojis vairāk kapsulu, nekā vajadzīgs, sazinieties ar savu ārstu.

## Ja esat aizmirsis lietot Vyndaqel

Ja esat aizmirsis lietot devu, lietojiet kapsulu, tiklīdz atceraties. Ja atceraties 6 stundu laikā pirms nākamās devas lietošanas, izlaidiet aizmirsto devu un lietojiet nākamo devu parastajā laikā. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

## Ja Jūs pārtraucat lietot Vyndaqel

Nepārtrauciet Vyndaqel lietošanu, pirms tam nekonsultējoties ar ārstu. Tā kā Vyndaqel darbojas, stabilizējot TTR olbaltumvielas, zāļu lietošanas pārtraukšana ietekmēs olbaltumvielu stabilitāti, un Jūsu slimība var progresēt.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

## 4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ļoti bieži (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- caureja;
- urīnceļu infekcija (var būt šādi simptomi: sāpes vai dedzināšanas sajūta urinēšanas laikā vai bieža vajadzība urinēt);
- maksts infekcija sievietēm;
- sāpes kuņģī vai vēderā.

## Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas [kontaktinformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## 5. Kā uzglabāt Vyndaqel

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz blistera un kartona kastītes pēc "EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

## 6. Iepakojuma saturs un cita informācija

### Ko Vyndaqel satur

- Aktīvā viela ir tafamidis. Katra kapsula satur 20 mg mikronizēta tafamidis meglumīna, kas atbilst 12,2 mg tafamidis.
- Citas sastāvdaļas ir želatīns (E 441), glicerīns (E 422), sorbīts (E 420) [skatīt 2. punktu "Vyndaqel satur sorbītu"], mannīts (E 421), sorbitāns, dzeltenais dzelzs oksīds (E 172), titāna dioksīds (E 171), attīrīts ūdens, makrogols 400 (E 1521), sorbitāna monooleāts (E 494), polisorbāts 80 (E 433), etilspirts, izopropilspirts, polivinilacetāta ftalāts, propilēnglikols (E 1520), karmīns (E 120), briljanzilais FCF (E 133) un amonija hidroksīds (E 527).

### Vyndaqel ārējais izskats un iepakojums

Vyndaqel mīkstās kapsulas ir dzeltenas, necaurspīdīgas, iegarenas formas (apmēram 21 mm) kapsulas ar sarkanu uzrakstu "VYN 20". Tās pieejamas PVH/PA/Al/PVH-Al perforētos dozējamu vienību blisteros divos iepakojuma lielumos: kastītē pa 30 x 1 mīkstajām kapsulām un vairāku kastīšu iepakojumos pa 90 mīkstajām kapsulām, ko veido 3 kastītes pa 30 x 1 mīkstajām kapsulām. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

#### Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

#### Ražotājs

Pfizer Service Company BV  
Hoge Wei 10  
1930 Zaventem  
Beļģija

Vai

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvēniecību:

**Beļģi/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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}



Šīs zāles ir reģistrātas „izņēmuma kārtā”. Tas nozīmē, ka sakarā ar šīs slimības retumu nav bijis iespējams iegūt pilnīgu informāciju par šīm zālēm.  
Eiropas Zāļu aģentūra ik gadu pārbaudīs visu jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo lietošanas instrukciju.

### **Citi informācijas avoti**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>. Tur ir arī saites uz citām tīmekļa vietnēm par retām slimībām un to ārstēšanu.

Ja šī lietošanas instrukcija ir grūti saskatāma vai salasāma, vai Jūs vēlaties to saņemt citā formātā, lūdzu, sazinieties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējās pārstāvniecības biroju pa tālruni, kas norādīts šajā lietošanas instrukcijā.

## Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

### Vyndaqel 61 mg mīkstās kapsulas tafamidis

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

#### **Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

#### **Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir Vyndaqel un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Vyndaqel lietošanas
3. Kā lietot Vyndaqel
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Vyndaqel
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

#### **1. Kas ir Vyndaqel un kādam nolūkam to lieto**

Vyndaqel aktīvā viela ir tafamidis.

Vyndaqel ir zāles, kas ārstē slimību, ko sauc par transtiretīna amiloidozi. Transtiretīna amiloidozi izraisa olbaltumviela, ko sauc par transtiretīnu (TTR), kas nedarbojas pareizi. TTR ir olbaltumviela, kas organismā pārnēsā citas vielas, piemēram, hormonus.

Pacientiem ar šo slimību TTR sadalās un var veidot šķiedras, ko sauc par amiloīdu. Amiloīds var veidoties starp šūnām Jūsu sirdī (ko sauc arī par transtiretīna amiloīda kardiomiopātiju jeb ATTR-CM) un citās ķermeņa vietās. Amiloīds izraisa šīs slimības simptomus. Kad tas veidojas Jūsu sirdī, tas neļauj Jūsu sirdij strādāt normāli.

Vyndaqel var novērst TTR sadalīšanos un amiloīda veidošanos. Šīs zāles lieto, lai ārstētu pieaugušus pacientus, kuriem ir sirds bojājumi (cilvēki ar simptomātisku kardiomiopātiju).

#### **2. Kas Jums jāzina pirms Vyndaqel lietošanas**

##### **Nelietojiet Vyndaqel šādos gadījumos**

Ja Jums ir alerģija pret tafamidis vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

##### **Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms Vyndaqel lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

- Sievietēm, kurām var iestāties grūtniecība, Vyndaqel lietošanas laikā jāizmanto atbilstoša kontracepcijas metode, un jāturpina tā lietot vienu mēnesi pēc Vyndaqel lietošanas

pārtraukšanas. Nav datu par Vyndaqel lietošanu sievietēm grūtniecības laikā.

### **Bērni un pusaudži**

Bērniem un pusaudžiem nav transtiretīna amiloidozes simptomu. Tāpēc Vyndaqel netiek lietots bērniem un pusaudžiem.

### **Citas zāles un Vyndaqel**

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam, ja lietojat kādas no šīm zālēm:

- nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi;
- diurētiskie līdzekļi (piemēram, furosemīds, bumetanīds);
- pretvēža zāles (piemēram, metotreksāts, imatinibs);
- statīni (piemēram, rosuvastatīns);
- pretvīrusu zāles (piemēram, oseltamivīrs, tenofovīrs, ganciklovīrs, adefovīrs, cidofovīrs, zidovudīns, zalcitabīns).

### **Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte**

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

- Vyndaqel nedrīkst lietot grūtniecības un bērna barošanas ar krūti laikā.
- Ja Jums var iestāties grūtniecība, Vyndaqel lietošanas laikā un vienu mēnesi pēc terapijas pārtraukšanas Jums jāizmanto atbilstoša kontracepcijas metode.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Tiek uzskatīts, ka Vyndaqel neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

### **Vyndaqel satur sorbītu**

Šīs zāles satur ne vairāk kā 44 mg sorbīta katrā kapsulā. Sorbīts ir fruktozes avots.

## **3. Kā lietot Vyndaqel**

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Ieteicamā deva ir viena Vyndaqel 61 mg (tafamidis) kapsula vienu reizi dienā.

Ja pēc kapsulas norīšanas Jums sākas vemšana un Jūs varat atrast nesagremotu Vyndaqel kapsulu, tajā pašā dienā jālieto papildu deva. Ja kapsulu nevarat atrast, papildus Vyndaqel deva nav nepieciešama, zāles jāturpina lietot nākamajā dienā, kā iepriekš nozīmēts.

### Lietošanas veids

Vyndaqel ir paredzēts iekšķīgai lietošanai.

Mīkstā kapsula jānorij vesela, to nedrīkst sasmalcināt vai sagriezt.

Kapsulu var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm.

## Norādījumi blisteru atvēršanai

- Pa perforēto līniju no blistera plāksnītes atdalīt vienu kapsulas vienību.
- Izspiest kapsulu caur alumīnija foliju.

## Ja esat lietojis Vyndaqel vairāk nekā noteikts

Nelietojiet vairāk Vyndaqel kapsulu, nekā ārsts Jums norādījis. Ja esat lietojis vairāk kapsulu, nekā vajadzīgs, sazinieties ar savu ārstu.

## Ja esat aizmirsis lietot Vyndaqel

Ja esat aizmirsis lietot devu, lietojiet kapsulu, tiklīdz atceraties. Ja atceraties 6 stundu laikā pirms nākamās devas lietošanas, izlaidiet aizmirsto devu un lietojiet nākamo devu parastajā laikā. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

## Ja Jūs pārtraucat lietot Vyndaqel

Nepārtrauciet Vyndaqel lietošanu, pirms tam nekonsultējoties ar ārstu. Tā kā Vyndaqel darbojas, stabilizējot TTR olbaltumvielu, zāļu lietošanas pārtraukšana ietekmēs olbaltumvielas stabilitāti, un Jūsu slimība var progresēt.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

## 4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Klīniskajos pētījumos blakusparādības pacientiem, kuri lietoja Vyndaqel, parasti bija līdzīgas tiem pacientiem, kuri nelieto Vyndaqel. Bieži ziņots par vēdera uzpūšanos un paaugstinātiem analīžu rezultātiem aknu darbības novērtēšanai pacientiem ar ATTR-CM, kuri tika ārstēti ar Vyndaqel.

### Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## 5. Kā uzglabāt Vyndaqel

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz blistera un kartona kastītes pēc "EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

## 6. Iepakojuma saturs un cita informācija

### Ko Vyndaqel satur

- Aktīvā viela ir tafamidis. Katra kapsula satur 61 mg mikronizēta tafamidis.
- Citas sastāvdaļas ir želatīns (E 441), glicerīns (E 422), sorbīts (E 420) [skatīt 2.punktu "Vyndaqel satur sorbītu"], mannīts (E 421), sorbitāns, sarkanais dzelzs oksīds (E 172), attīrīts ūdens, makrogols 400 (E 1521), polisorbāts 20 (E 432), povidons (K vērtība 90), butilēts hidroksitoluols (E 321), etilspirts, izopropilspirts, polivinilacetāta ftalāts, propilēnglikols (E 1520), titāna dioksīds (E 171) un amonija hidroksīds (E 527).

### Vyndaqel ārējais izskats un iepakojums

Vyndaqel mīkstās kapsulas ir sarkanīgi brūnas, necaurspīdīgas, iegarenas formas (aptuveni 21 mm), ar baltu drukātu uzrakstu "VYN 61". Vyndaqel ir pieejams PVH/PA/Al/PVH-Al perforētos dozējamu vienību blisteros divos iepakojuma lielumos: kastīte ar 30 x 1 mīkstajām kapsulām un vairāku kastīšu iepakojums ar 90 mīkstajām kapsulām, kas satur 3 kastītes, kurā katrā ir 30 x 1 mīkstās kapsulas. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

#### Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

#### Ražotājs

Pfizer Service Company BV  
Hoge Wei 10  
1930 Zaventem  
Beļģija

Vai

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

#### 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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}

**Citi informācijas avoti**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>. Tur ir arī saites uz citām tīmekļa vietnēm par retām slimībām un to ārstēšanu.

Ja šī lietošanas instrukcija ir grūti saskatāma vai salasāma, vai Jūs vēlaties to saņemt citā formātā, lūdzu, sazinieties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējās pārstāvniecības biroju pa tālruni, kas norādīts šajā lietošanas instrukcijā.