

ANNES I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa sugġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Vyndaqel 20 mg kapsuli rotob

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull kapsula ratba fiha 20 mg ta' tafamidis meglumine mikronizzat ekwivalenti għal 12.2 mg ta' tafamidis.

Eċċipjent b'effett magħruf

Kull kapsula fiha mhux aktar minn 44 mg ta' sorbitol (E 420).

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Kapsula ratba.

Kapsula safra, opaka, b'forma oblunga (bejn wieħed u ieħor 21 mm) li fuqha hemm stampat "VYN 20" bl-aħmar.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Vyndaqel huwa indikat għat-trattament ta' amyloidosis ta' transthyretin f'pazjenti adulti bil-polinewropatija sintomatika fi stadju 1 sabiex jittardja l-indeboliment periferali newroloġiku.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-trattament għandu jinbeda taht is-superviżjoni ta', tabib speċjalizzat u esperjenzat fl-immaniġjar ta' pazjenti bil-polinewropatija tat-tip transthyretin amyloid (ATTR-PN).

Pożoloġija

Id-doża rakkomandata ta' tafamidis meglumine hi 20 mg orali darba kuljum.

Tafamidis u tafamidis meglumine mhumiex interkambjabbli fuq bażi ta' kull mg.

Jekk ikun hemm rimettar f'it wara li tittieħed id-doża, u l-kapsula ta' Vyndaqel tiġi identifikata intatta, għandha tiġi amministrata doża oħra ta' Vyndaqel jekk ikun possibbli. Jekk ebda kapsula ma tiġi identifikata, allura ma jkun hemm bżonn tal-ebda doża addizzjonali, u d-doża tal-mediċina għandha tittieħed bħas-soltu il-ġurnata li jmiss.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

L-ebda aġġustament tad-dożaġġ m'huwa meħtieġ fl-anzjani (≥ 65 sena) (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-fwied u tal-kliwi

L-ebda aġġustament tad-dożaġġ m'huwa meħtieġ f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi jew indeboliment hafif u moderat tal-fwied. Id-dejta disponibbli għal pazjenti b'indeboliment sever tal-kliwi (tneħħija tal-kreatinina inqas minn jew daqs 30 mL/min) hija limitata. Tafamidis meglumine ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied u użu b'kawtela huwa rakkomandat (ara sezzjoni 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

M'hemm l-ebda użu rilevanti ta' tafamidis fil-popolazzjoni pedjatrika.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Użu orali.

Il-kapsuli rotob għandhom jinbelaw shaħ u mhux imfarrka jew maqsumin. Vyndaqel jista' jittiehed mal-ikel jew mhux mal-ikel.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Nisa li jistgħu jinqabdu tqal għandhom jużaw kontraċezzjoni xierqa meta jkunu qed jieħdu tafamidis meglumine u għandhom jkomplu jużaw kontraċezzjoni xierqa għal xahar wara li jieqfu jieħdu tafamidis meglumine (ara sezzjoni 4.6).

Tafamidis meglumine għandu jiżdied mal-istandard tal-kura għall-kura ta' pazjenti b'ATTR-PN. It-tobba għandhom jimmonitorjaw il-pazjenti u jibqgħu jassessjaw il-ħtieġa għal terapija oħra, inkluż il-ħtieġa għal trapjant tal-fwied, bħala parti minn dan l-istandard ta' kura. Minhabba li mhemm ebda dejta disponibbli dwar l-użu ta' tafamidis meglumine wara trapjant tal-fwied, tafamidis meglumine għandu jitwaqqaf f'pazjenti li jkunu se jagħmlu trapjant tal-fwied.

Dan il-prodott mediċinali ma fihx iktar minn 44 mg sorbitol f'kull kapsula. Sorbitol huwa sors ta' fructose.

Għandu jittiehed kont tal-effett addittiv ta' prodotti li fihom sorbitol (jew fructose) mogħtija fl-istess hin kif ukoll teħid ta' sorbitol (jew fructose) fid-dieta.

Il-kontenut ta' sorbitol fi prodotti mediċinali għall-użu orali jista' jaffettwa l-bijodisponibilità ta' prodotti mediċinali oħra għall-użu orali mogħtija fl-istess hin.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Fi studju kliniku f'voluntiera b'saħħithom, 20 mg tafamidis meglumine m'induciex jew m'inibixxiex l-eżżima taċ-ċitokromu P450 CYP3A4.

Tafamidis *in vitro* jinibixxi t-trasportatur tal-effluss BCRP (proteina rezistenti għall-kanċer tas-sider) b'IC₅₀=1.16 μM u jista' jikkawża interazzjonijiet ma' mediċini oħra f'koncentrazzjonijiet klinikament rilevanti ma' substrati ta' dan it-trasportatur (eż. methotrexate, rosuvastatin, imatinib) wara doża ta'

20 mg tafamidis meglumine. Bl-istess mod, tafamidis jinibixxi t-trasportaturi tal-uptake OAT1 u OAT3 (trasportaturi tal-anjoni organiċi) b'IC50=2.9 µM u IC50=2.36 µM, rispettivament, u jista' jikkawża interazzjonijiet ma' mediċini oħra f'konċentrazzjonijiet klinikament rilevanti ma' substrati ta' dawn it-trasportaturi (eż. mediċini anti-infjammatorji mhux steroidi, bumetanide, furosemide, lamivudine, methotrexate, oseltamivir, tenofovir, ganciclovir, adefovir, cidofovir, zidovudine, zalcitabine). Abbażi ta' dejta *in vitro*, il-bidliet massimi previsti fl-AUC ta' substrati OAT1 u OAT3 ġew stabbiliti li huma inqas minn 1.25 għad-doża ta' tafamidis meglumine 20 mg, għalhekk, l-inibizzjoni ta' trasportaturi ta' OAT1 jew OAT3 minn tafamidis mhix mistennija li tirriżulta f'interazzjonijiet b'sinifikat kliniku.

Ma twettaq l-ebda studju ta' interazzjoni li jevalwa l-effett ta' prodotti mediċinali oħra fuq tafamidis meglumine.

Anormalitajiet fit-testijiet tal-laboratorju

Tafamidis jista' jnaqqas il-konċentrazzjonijiet ta' thyroxine totali fis-serum, mingħajr ma jkun hemm bidla akkumpanjanti fit-thyroxine hieles (T4) jew fl-ormon li jstimula t-tirojde (TSH, thyroid stimulating hormone). Din l-osservazzjoni fil-valuri ta' thyroxine totali x'aktarx tista' tkun ir-riżultat ta' twaħħil imnaqqas ta' thyroxine ma' jew spostament minn transthyretin (TTR) minhabba l-affinità għolja ta' twaħħil li tafamidis għandu għar-riċettur tat-thyroxine TTR. Ma ġew osservati l-ebda sejbiet kliniċi korrispondenti li huma konsistenti ma' disfunzjoni tat-tirojde.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu joħorġu tqal

Miżuri ta' kontraċezzjoni għandhom jittiehdu minn nisa li jistgħu joħorġu tqal waqt it-trattament b' tafamidis meglumine, u għal xahar wara li jitwaqqaf it-trattament, minhabba il-*half-life* mtawwla.

Tqala

M'hemm l-ebda dejta dwar l-użu ta' tafamidis meglumine f'nisa tqal. Studji fl-annimali wrew effetti tossiċi fuq l-iżvilupp (ara sezzjoni 5.3). Tafamidis meglumine mhux rakkomandat fit-tqala u f'nisa li jistgħu joħorġu tqal u li mhux qed jużaw kontraċezzjoni.

Treddigh

Dejta disponibbli fl-annimali wriet eliminazzjoni ta' tafamidis fil-halib. Riskju għal trabi tat-twelid u tfal zghar ma jistax jiġi eskluż. Tafamidis meglumine m'għandux jintuża waqt it-treddigh.

Fertilità

L-ebda tnaqqis fil-fertilità ma ġie osservat fi studji li mhumiex kliniċi (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Fuq il-baži tal-profil farmakodinamiku u farmakokinteiku, tafamidis meglumine huwa mifhum li ma għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Id-dejta klinika globali tirrifletti l-esponiment ta' 127 pazjent b'ATTR-PN għal 20 mg ta' tafamidis meglumine amministrata kuljum għal medja ta' 538 ġurnata (medda ta' 15 sa 994 ġurnata). Ir-reazzjonijiet avversi ġeneralment kienu ħfief jew moderati fis-severità.

Lista tabulata tar-reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi huma mniżżla hawn taht skont is-Sistema tal-Klassifika tal-Organi (SOC) MedDRA u l-kategoriji ta' frekwenza bl-użu tal-konvenzjoni standard: Komuni ħafna ($\geq 1/10$), Komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), u Mhux Komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$). Fil-grupp ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma pprezentati skont is-serjeta' tagħhom, bl-effetti li huma l-aktar serji jitniżżlu l-ewwel, segwiti minn dawk anqas serji. Reazzjonijiet avversi rrapportati mill-programm kliniku fil-lista tabulari hawn taht jirriflettu r-rati li fihom seħħew fl-istudju ta' Fazi 3, double-blind, ikkontrollat bi placebo (Fx-005).

Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Komuni ħafna
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Infezzjoni fit-tratt urinarju
	Infezzjoni vaġinali
Disturbi gastro-intestinali	Dijarea
	Ugħigh addominali fil-parti ta' fuq

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa ssuspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Sintomi

Hemm esperjenza klinika minima b'doži eċċessivi. Matul il-provi kliniċi, żewġ pazjenti ddiġanjostikati b'kardjomijopatija kkawżata minn transthyretin amyloid (ATTR-CM) aċċidentalment hadu doża wahda ta' tafamidis meglumine ta' 160 mg mingħajr ma seħħew ebda avvenimenti avversi assoċjati. L-ogħla doża ta' tafamidis meglumine li nġhatat lil voluntiera b'saħħithom fi prova klinika kienet 480 mg bhala doża wahda. B'din id-doża kien hemm rapport wiehed ta' avveniment avvers relatat mat-trattament ta' hordeolum ħafif.

Gestjoni

F'każ ta' doża eċċessiva, għandhom jinbdew miżuri ta' appoġġ standard kif mehtieg.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Mediċini oħra tas-sistema nervuża, Kodiċi ATC: N07XX08

Mekkanizmu ta' azzjoni

Tafamidis hu stabilizzatur selettiv ta' TTR. Tafamidis jehel ma' TTR fis-siti fejn jehel it-thyroxine, billi jstabilizza t-tetramer u jnaqqas ir-rata tad-dissoċjazzjoni f' monomers, il-pass li jillimita r-rata fil-proċess amilojdoġeniku.

Effetti farmakodinamiċi

Transthyretin amyloidosis hija kundizzjoni debilitanti severa kkaġunata mill-akkumulazzjoni ta' diversi proteini fibrillari li ma jinħallux, jew amyloid, fit-tessuti f'ammonti suffiċjenti li jindebolaw il-funzjoni normali. Id-dissoċjazzjoni tat-tetramer ta' transthyretin minn mal-monomers hija l-punt li tillimita r-rata tal-patogenezi ta' transthyretin amyloidosis. Il-monomers milwijn jgħaddu minn bdil parzjali fin-natura tagħhom biex jiproduċu intermedji *folded monomeric amyloidogenic* alternattivi.

Dawn l-intermedji jinqatghu minn ma' xulxin biex isiru oligomers li jinħallu, profilamenti, filamenti, u fibrilli tal-amyloid. Tafamidis jehel b'kooperazzjoni negattiva maż-żewġ siti fejn jehel thyroxine fuq il-forma tetrameric ta' transthyretin preżenti mit-twelid u jiprevjeni id-dissoċjazzjoni f' monomers. L-inibizzjoni tad-dissoċjazzjoni tat-tetramer ta' TTR twassal għall-użu razzjonali ta' tafamidis biex inaqqas bil-mod il-progressjoni tal-marda f' pazjenti b' ATTR-PN ta' stadju 1.

Assaġġ ta' stabilizzazzjoni ta' TTR kien użat bhala markatur farmakodinamiku u evalwa l-istabbiltà tat-tetramer ta' TTR.

Tafamidis stabbilizza kemm il-wild-type TTR tetramer u t-tetramers tal-14-il varjant ta' TTR ittestjati klinikament wara dożaġġ ta' tafamidis mogħti darba kuljum. Tafamidis stabbilizza wkoll it-TTR tetramer għall-25 varjant ittestjati *ex vivo*, li b'hekk juri l-istabilizzazzjoni ta' TTR ta' 40 ġenotip ta' TTR amilojdoġeniku.

Effikaċja klinika u sigurtà

L-istudju ewlieni ta' tafamidis meglumine f' pazjenti b' ATTR-PN ta' stadju 1 kien wiehed *multicentre, randomised, double-blind*, ikkontrollat bil-plaċebo fuq tul ta' 18-il xahar. L-istudju evalwa s-sigurtà u l-effikaċja ta' tafamidis meglumine 20 mg darba kuljum f' 128 pazjent b' ATTR-PN b'tibdil ta' V30M u primarjament bil-marda fi stadju 1; 126 mill-128 pazjent ma kellhomx bżonn għajjnuna b' rutina fl-ambulazzjoni. Ir-riżultati primarji kienu l-Punteġġ tal-Indeboliment Newropatiku tar-Riġlejn (NIS-LL – valutazzjoni minn tabib tal-eżami newroloġiku tar-riġlejn) u Kwalità tal-Ħajja ta' Norfolk – Newropatija tad-Dijabete (Norfolk QOL-DN – riżultat rrapurtat minn pazjent, il-punteġġ tal-kwalità tal-ħajja totali [TQOL]. Riżultati oħra jinkludu numru ta' punteġġi tal-fibri kbar tan-nerv (trasmisjoni ta' impulsi fin-nervituri, l-aktar limitu baxx għal-vibrazzjoni u r-rispons tar-rata tat-taħbit tal-qalb fuq nifs fil-fond – HRDB) u l-funzjoni tal-fibri żgħar tan-nerv (uġiġħ relatat mas-sħana u l-aktar limitu baxx tat-tkessiħ u HRDB) u valutazzjonijiet tan-nutrizzjoni bl-użu tal-indiċi tal-massa tal-ġisem immodifikat (mBMI – BMI mmultiplikata bil-grammi ta' albumina fis-serum f' kull litru). Wara li sitta u tmenin minn 91 pazjent lestew it-trattament fuq tul ta' 18-il xahar, dawn bdew jagħmlu parti minn studju ta' estensjoni *open-label* fejn kollha rċevew 20 mg tafamidis meglumine darba kuljum għal 12-il xahar oħra.

Wara 18-il xahar ta' trattament, aktar pazjenti trattati b'tafamidis meglumine kienu qed jirrispondu għal NIS-LL (bidla ta' anqas minn żewġ punti fl-NIS-LL). Riżultati tal-analiżi speċifikata minn qabel huma provduti fit-tabella li ġejja:

Vyndaqel versus Placebo: NIS-LL f'xahar18 (Study Fx-005)		
	Placebo	Vyndaqel
Analizi ITT speċifikata minn qabel	N=61	N=64
Pazjenti li jirrispondu għal NIS-LL (% Pazjenti)	29.5%	45.3%
Differenza (Vyndaqel nieqes Placebo)	15.8%	
95% CI ta' Differenza (valur p)	-0.9%, 32.5% (0.068)	
Bidla f'TQOL mil-linja bażi tal-LSMean (SE)	7.2 (2.36)	2.0 (2.31)
Differenza fl-LSMeans (SE)	-5.2 (3.31)	
95% CI ta' Differenza (valur p)	-11.8, 1.3 (0.116)	
Analizi li tevalwa l-effikaċja speċifikata minn qabel	N=42	N=45
Pazjenti li jirrispondu għal NIS-LL (% Pazjenti)	38.1%	60.0%
Differenza (Vyndaqel nieqes Placebo)	21.9%	
95% CI ta' Differenza (valur p)	1.4%, 42.4% (0.041)	
Bidla f'TQOL mil-linja bażi tal-LSMean (SE)	8.9 (3.08)	0.1 (2.98)
Differenza tal-LSMeans (SE)	-8.8 (4.32)	
95% CI ta' Differenza (valur p)	-17.4, -0.2 (0.045)	
Fl-analizi, ITT speċifikata minn qabel, tal-pazjenti li jirrispondu għal NIS-LL, il-pazjenti li waqqfu it-ttrattament qabel it-18-il xahar minhabba trapjant tal-fwied kienu kategorizzati bhala pazjenti li mhux jirrispondu. Fl-analizi li tevalwa l-effikaċja speċifikata minn qabel, għet użata dejta osservata fil-pazjenti li lestew it-ttrattament ta' 18-il xahar skont il-protokoll.		

Il-punti tat-tmiem sekondarji wrew li t-ttrattament b'tafamidis meglumine rriżulta f'inqas deterjorazzjoni tal-funzjoni newroloġika u titjib tal-istat ta' nutrizzjoni (mBMI) meta mqabbla mal-placebo, kif jidher fit-tabella li ġejja.

Bidliet fil-Punti tat-tmiem Sekondarji mil-linja bażi sal-LSMean tat-18-il xahar (Żbalji standard) (Popolazzjoni li se tiġi trattata) (Studju Fx-005)				
	Placebo N=61	Vyndaqel N=64	Valur P	Bidla % ta' Vyndaqel relatata mal-placebo
Bidla ta' NIS-LL minn BL <i>LSMean (SE)</i>	5.8 (0.96)	2.8 (0.95)	0.027	-52%
Bidla tal-fibra kbira minn BL <i>LSMean (SE)</i>	3.2 (0.63)	1.5 (0.62)	0.066	-53%
Bidla tal-fibra żgħira minn BL <i>LSMean (SE)</i>	1.6 (0.32)	0.3 (0.31)	0.005	-81%
Bidla ta' mBMI minn BL <i>LSMean (SE)</i>	-33.8 (11.8)	39.3 (11.5)	<0.0001	NA

mBMI kien ikkalkulat mil-prodott tal-albumina fis-serum u mill-Indiċi tal-Massa tal-Ġisem.

Fuq bażi ta' analizi ta' mizuri ripetuti ta' varjanza mal-bidla mil-linja bażi bhala l-varjabbli dipendenti, matriċi ta' kovarianza mhux strutturata, trattament, xahar u trattament skont ix-xahar bhala effetti fissi, u suġġett bhala effett kawwali fil-mudell.

NA=ma japplikax.

Fl-istudju ta' estensjoni open-label, ir-rata tal-bidla tal-NIS-LL matul it-12-il xahar ta' trattament kienet simili ta' dik osservata f'dawk il-pazjenti magħżulin bl-addoċċ u trattati b'tafamidis fil-perjodu double-blind ta' 18-il xahar ta' qabel.

Għalkemm id-dejta hija limitata, (studju wiehed *open-label* fuq 21 pazjent), u meta tiġi kkunsidrata l-azzjoniji tal-mekkanizmu ta' tafamidis u jiġu kkunsidrati r-riżultati tal-istabilizzazzjoni ta' TTR, huwa mistenni li tafamidis meglumine jkun ta' benefiċċju f'pazjenti b'ATTR-PN fi stadju 1, minhabba tibdiliet ohra li mhumiex V30M.

L-effetti ta' tafamidis ġew evalwati fi studju bi 3 ferġhat double-blind, ikkontrollat bi placebo, randomizzat b'kardjomijopatija transthyretin amyloid (ATTR-CM) wild-type jew ereditarja. L-analizi primarja ta' tafamidis meglumine miġbura (20 mg u 80 mg) meta mqabbla ma' placebo uriet tnaqqis

sinifikanti ($p=0.0006$) fil-mortalità għal kull kawża u fil-frekwenza ta' rikoveri l-isptar relatati ma' episodji kardjovaskulari.

Doża waħda orali supraterapewtika ta' 400 mg ta' soluzzjoni ta' tafamidis f'voluntiera b'saħħithom ma wrietx titwil fl-intervall tal-QTc.

L-Aġenzija Ewropeja għall-Medicini rrinunzjat għall-obbligu li jiġu pprezentati r-riżultati tal-istudji b'tafamidis f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika f'transthyretin amyloidosis (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

Dan il-prodott mediċinali ġie awtorizzat taħt 'ċirkustanzi eċċezzjonali'. Dan ifisser li minhabba li l-marda hija rari ma kienx possibbli li tinkiseb informazzjoni sħiħa dwar dan il-prodott mediċinali. L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini ser tirrevedi kull tip ta' informazzjoni ġdida li toħroġ kull sena u dan l-SmPC ser jiġi aġġornat kif meħtieġ.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Wara amministrazzjoni tal-kapsula ratba mill-ħalq darba kuljum, l-ogħla konċentrazzjoni massima (C_{max}) hija milhuqa fi hdan hin medjan (t_{max}) ta' 4 sigħat wara li d-dożaġġ ngħata lill-pazjenti li kienu sajjmin. L-għoti flimkien ma' ikel xahmi hafna ta' hafna kaloriji bidel ir-rata tal-assorbiment, imma mhux l-estent tal-assorbiment. Dawn ir-riżultati jappoġġjaw l-għoti ta' tafamidis mal-ikel jew fuq stonku vojta.

Distribuzzjoni

Tafamidis jintrabat b'mod qawwi mal-proteini (> 99%) fil-plażma. Il-volum apparenti tad-distribuzzjoni fi stat fiss huwa ta' 16-il litru.

L-estent ta' kemm tafamidis jintrabat mal-proteini fil-plażma ġie evalwat bl-użu ta' plazma tal-annimali u tal-bniedem. L-affinità ta' tafamidis għal TTR hija ikbar minn dik għal albumina. Għaldaqstant, fil-plażma, tafamidis huwa mistenni li jintrabat b'mod preferenzjali ma' TTR minkejja l-konċentrazzjoni oghla sinifikanti ta' albumina (600 μ M) meta mqabbla ma' TTR (3.6 μ M).

Bijotrasformazzjoni u eliminazzjoni

M'hemm l-ebda evidenza ċara ta' eliminazzjoni biljarija fil-bnedmin. Fuq bażi ta' dejta ta' qabel l-użu kliniku, kien hemm suġġeriment li tafamidis huwa metabolizzat bil-proċess ta' glucoronidation u huwa eliminat mis-sistema biljarija. Is-segwenza ta' kif issir din il-bijotrasformazzjoni hija plawsibbli fil-bnedmin, peress li bejn wieħed u ieħor 59% tad-doża totali amministrata nstabet fil-ħmieġ tal-imsaren, u bejn wieħed u ieħor 22% nstabet fl-awrina. Abbażi ta' riżultati farmakokinetiċi fil-popolazzjoni, it-tneħħija orali apparenti ta' tafamidis meglumine hija 0.228 L/sieġha u l-half-life medja fil-popolazzjoni hija madwar 49 sieġha.

Doża u l-hin b'mod lineari

L-esponiment minn dożaġġ ta' darba kuljum b'tafamidis meglumine żdied b'żieda fid-dożaġġ sa 480 mg f'doża waħda u doži multipli sa 80 mg/jum. B'mod ġenerali, iż-żidiet kienu proporzjonali jew kważi proporzjonali għad-doża u t-tneħħija ta' tafamidis kienet stazzjonarja maż-żmien.

Parametri farmakinetiċi kienu simili wara doża waħda ta' 20 mg jew amministrazzjoni repetuta ta' 20 mg ta' tafamidis meglumine. Dan jindika nuqqas ta' induzzjoni jew inibizzjoni tal-metaboliżmu ta' tafamidis.

Riżultati tad-dożaġġ ta' darba kuljum b'soluzzjoni orali ta' 15 mg sa 60 mg ta' tafamidis meglumine għal 14-il ġurnata wrew li l-istat fiss jista' jiġi milhuq sa Ġurnata 14.

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-fwied

Id-dejta farmakokinetika indikat tnaqqis fl-esponiment sistemiku (bejn wieħed u ieħor 40%) u zieda fit-tneħħija totali (0.52 L/siegħa kontra 0.31 L/siegħa) ta' tafamidis meglumine f'pazjenti b'indeboliment moderat tal-fwied (Child-Pugh Score ta' 7-9 inkluż) meta mqabbla mas-sugġetti b'saħħithom, minħabba ammont akbar ta' tafamidis mhux marbut. Minħabba li pazjenti b'indeboliment moderat tal-fwied għandhom livelli aktar baxxi ta' TTR minn sugġetti b'saħħithom, aġġustament tad-dożaġġ mhux neċessarju peress li l-istojkometrija ta' tafamidis mal-proteina TTR rispettiva hija biżżejjed għal-istabilizzazzjoni tat-tetramer TTR. L-esponiment għal tafamidis f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied mhuwiex magħruf.

Indeboliment tal-kliewi

Tafamidis ma ġiex evalwat b'mod speċifiku fi studju apposta ta' pazjenti b'indeboliment tal-kliewi. L-influwenza tat-tneħħija tal-kreatinina fuq il-farmakokinetika ta' tafamidis ġiet evalwata f'analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni f'pazjenti bi tneħħija tal-kreatinina oġhla minn 18 mL/min. Stimuli farmakokinetiċi ma indikaw l-ebda differenza fit-tneħħija orali apparenti ta' tafamidis f'pazjenti bi tneħħija tal-kreatinina inqas minn 80 mL/min meta mqabbla ma' dawk bi tneħħija tal-kreatinina oġhla minn jew daqs 80 mL/min. Aġġustament tad-dożaġġ f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi huwa meqjus bhala mhux meħtieġ.

Anzjani

Fuq bażi tar-riżultati farmakokinetiċi tal-popolazzjoni, individwi li għandhom ≥ 65 sena kellhom medja ta' 15% stima aktar baxxa tat-tneħħija orali apparenti fl-istat fiss meta mqabbla mas-sugġetti li għandhom anqas minn 65 sena. Madankollu, id-differenza fit-tneħħija tirriżulta f'żidiet ta' $< 20\%$ fil-medja ta' C_{max} u l-AUC meta mqabbla ma' individwi iżgħar u mhijiex klinikament sinifikanti.

Relazzjonijiet farmakokinetiċi/farmakodinamiċi

Dejta *in vitro* indikat li tafamidis ma jinibixxi b'mod sinifikanti l-enzimi CYP1A2, CYP3A4, CYP3A5, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 u CYP2D6 taċ-ċitokromu P450. Tafamidis mhuwiex mistenni li jikkawża interazzjoni mediċinali b'rilevanza klinika minħabba induzzjoni ta' CYP1A2, CYP2B6 jew CYP3A4.

Studji *in vitro* jissuggerixxu li mhuwiex mistenni li tafamidis għandu jikkawża interazzjonijiet ma' prodotti mediċinali oħra f'koncentrazzjonijiet b'rilevanza klinika ma' substrati ta' UDP glucuronosyltransferase (UGT) b'mod sistemiku. Tafamidis jista' jinibixxi l-attivitajiet intestinali ta' UGT1A1.

Tafamidis wera potenzjal baxx li jinibixxi l-Proteina Reżistenti għal Hafna Mediċini (MDR1, *Multi-Drug Resistant Protein*) (magħrufa wkoll bhala glikoproteina P; P-gp) sistemikament u fl-apparat gastrointestinali (GI), it-trasportatur ta' katjon organiku 2 (OCT2), it-trasportatur ta' hafna mediċini u estrużjoni tat-tossini 1 (MATE1) u MATE2K, il-polipeptida li tittrasporta l-anjoni organiċi 1B1 (OATP1B1) and OATP1B3 f'koncentrazzjonijiet b'rilevanza klinika.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tagħrif mhux kliniku ibbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, fertilità u żvilupp kmieni tal-embrijun, effett tossiku fuq il-ġeni u riskju ta' kanċer, ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin. Fi studji dwar l-effett tossiku minn doži ripetuti u riskju ta' kanċer, il-fwied deher li huwa l-organu fil-mira ta' tossiċità fl-ispeċi differenti li saru t-testijiet fuqhom. L-effetti fuq il-fwied deheru f'esponimenti ta' madwar ≥ 2.5 darbiet l-AUC fil-bniedem fi stat fiss bid-doża klinika ta' 20 mg tafamidis meglumine.

Fi studju tat-tossicità tal-iżvilupp fil-fniek, zieda żgħira ta' malformazzjonijiet skeletriċi u varjazzjonijiet, każijiet ta' abort fi ftit fniek femminili, tnaqqis fis-sopravivenza tal-embrijun-fetu u tnaqqis fil-piż tal-fetu kienu osservati f'esponimenti ta' madwar ≥ 7.2 darbiet tal-AUC fl-istat fiss, tal-bniedem bid-doża klinika ta' 20 mg tafamidis meglumine.

Fi studju b'tafamidis fil-far dwar l-iżvilupp ta' qabel u wara t-twelid, tnaqqis fis-sopravivenza tal-friegħ u tnaqqis fil-piż tal-friegħ kienu osservati wara li l-omm ingħatat doża waqt it-tqala u t-treddiġh b'doži ta' 15 u 30 mg/kg/jum. Tnaqqis fil-piż tal-friegħ maskili kien assoċjat ma' dewmien fil-maturità sesswali (separazzjoni tal-prepuzju) b'15 mg/kg/jum. Indeboliment fil-kapaċità ta' tagħlim u memorja fit-test *water-maze* kien osservat b'15 mg/kg/jum. L-NOAEL għal vijabilità u tkabbir tal-ġenerazzjoni F1 tal-wild wara li l-omm ingħatat doża waqt it-tqala u t-treddiġh b'tafamidis kien ta' 5 mg/kg/jum (doża ekwivalenti fil-bniedem = 0.8 mg/kg/jum), doża li bejn wiehded u ieħor hija 4.6 darbiet id-doża klinika ta' 20 mg tafamidis meglumine.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qoxra tal-kapsula

Gelatine (E 441)
Glycerine (E 422)
Yellow iron oxide (E 172)
Sorbitan
Sorbitol (E 420)
Mannitol (E 421)
Titanium Dioxide (E 171)
Ilma ppurifikat

Kontenut tal-kapsula

Macrogol 400 (E 1521)
Sorbitan monooleate (E 494)
Polysorbate 80 (E 433)

Linka ta' l-istampar (Opacode vjola)

Ethyl alcohol
Isopropyl alcohol
Ilma ppurifikat
Macrogol 400 (E 1521)
Polyvinyl acetate phthalate
Propylene glycol (E 1520)
Carmine (E 120)
Brilliant Blue FCF (E 133)
Ammonium Hydroxide (E 527) 28%

6.2 Inkompatibiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Sentejn

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna

Taħżinx f' temperatura 'l fuq minn 25°C.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Folji tal-PVC/PA/alu/PVC-alu/PET/Karta perforati għal dozi singoli.

Daqsijiet tal-pakkett: pakkett ta' 30 x1 kapsuli rotob u pakkett ta' hafna li fih 90 (3 pakketti ta' 30 x 1) kapsula rotob.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Il-Belġju

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 16 Novembru 2011
Data tal-aħhar tiġdid: 22 Lulju 2016

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Vyndaqel 61 mg kapsuli rotob

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull kapsula ratba fiha 61 mg ta' tafamidis mikronizzat

Eċċipjent b'effett magħruf

Kull kapsula ratba fiha mhux aktar minn 44 mg ta' sorbitol (E 420).

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Kapsula ratba.

Kapsula kannella fl-aħmar, opaka, b'forma oblunga (bejn wiehed u ieħor 21 mm) li fuqha hemm stampat "VYN 61" bl-abjad.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Vyndaqel huwa indikat għat-trattament ta' transthyretin amyloidosis wild-type jew ereditarja f'pazjenti adulti b'kardjomijopatija (ATTR-CM).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-trattament għandu jinbada taħt is-superviżjoni ta' tabib li għandu esperjenza fl-immaniġġjar ta' pazjenti b'amyloidosis jew kardjomijopatija.

Meta jkum hemm suspett f'pazjenti li jkollhom storja medika speċifika jew sinjali ta' insuffiċjenza tal-qalb jew kardjomijopatija, għandha ssir dijanjozi etjoloġika minn tabib imħarreġ fl-immaniġġjar ta' amyloidosis jew kardjomijopatija biex tiġi kkonfermata ATTR-CM u tiġi eskluża AL amyloidosis qabel ma jinbada tafamidis, bl-użu ta' għodda ta' evalwazzjoni adattata bħal: xintigrafija tal-ġhadam u evalwazzjoni tad-demem/awrina, u/jew evalwazzjoni istoloġika permezz ta' bijopsija, u ġenotipar transthyretin (TTR) biex issir karettizzazzjoni bħala wild-type jew ereditarja.

Pożoloġija

Id-doża rakkomandata hija ta' kapsula waħda ta' Vyndaqel 61 mg (tafamidis) mill-ħalq darba kuljum (ara sezzjoni 5.1).

Vyndaqel 61 mg (tafamidis) jikkorrispondi għal 80 mg tafamidis meglumine. Tafamidis u tafamidis meglumine mhumiex interkambjabbli fuq bażi ta' kull mg (ara sezzjoni 5.2).

Vyndaqel għandu jinbeda kmieni kemm jista' jkun fil-marda meta l-benefiċċju kliniku fuq il-progressjoni tal-marda jista' jkun iktar evidenti. Min-naħa l-oħra, meta l-ħsara kardijaka relatata mal-amyloids tkun iktar avvanzata, bħal fi NYHA Klassi III, id-deċiżjoni jekk it-trattament għandux jinbeda jew jitkompla għandha tithalla għad-diskrezzjoni ta' tabib li jkollu għarfien fil-ġestjoni ta' pazjenti b'amilojdoži jew b'kardjomijopatija (ara sezzjoni 5.1). Hemm dejta klinika limitata dwar pazjenti b'NYHA Klassi IV.

F'każ ta' rimettar wara li jinghata d-dożaġġ, u jekk tiġi identifikata l-kapsula intatta ta' Vyndaqel, għandha tinghata doża addizzjonali ta' Vyndaqel jekk ikun possibbli. Jekk ma tiġi identifikata ebda kapsula, ma tkun neċessarja l-ebda doża addizzjonali, u d-dożaġġ għandu jitkompla l-jum ta' wara bħas-soltu.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

L-ebda aġġustament fid-dożaġġ mhu meħtieġ għal pazjenti anzjani (≥ 65 sena) (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-fwied u tal-kliewi

L-ebda aġġustament fid-dożaġġ mhu meħtieġ għal pazjenti li għandhom indeboliment tal-kliewi jew indeboliment hafif u moderat tal-fwied. Id-dejta disponibbli għal pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi (tneħħija tal-kreatinina inqas minn jew daqs 30 mL/min) hija limitata. Tafamidis ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied u hija rakkomandata l-kawtela (ara sezzjoni 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

M'hemm l-ebda użu rilevanti ta' tafamidis fil-popolazzjoni pedjatrika.

Metodu ta' kif għandu jinghata

Użu orali.

Il-kapsuli rotob għandhom jinbelgħu sħaħ u m'għandhomx jifarrku jew jinqasmu. Vyndaqel jista' jittiehed mal-ikel jew fuq stonku vojta.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw metodi ta' kontraċezzjoni adattati meta jieħdu tafamidis u jkomplu jużaw metodi ta' kontraċezzjoni adattati għal xahar wiehed wara li jitwaqqaf it-trattament b'tafamidis (ara sezzjoni 4.6).

Tafamidis għandu jiżdied mal-istandard tal-kura għat-trattament ta' pazjenti b'transthyretin amyloidosis. It-tobba għandhom jimmonitorjaw lill-pazjenti u jkomplu jevalwaw il-ħtieġa għal terapija oħra, inkluż il-ħtieġa għal trapjant ta' organu, bħala parti minn dan l-istandard ta' kura. Minhabba li m'hemmx dejta disponibbli dwar l-użu ta' tafamidis fit-trapjant tal-organi, tafamidis għandu jitwaqqaf fil-pazjenti li jsirilhom trapjant tal-organi.

Jista' jkun hemm zieda fit-testijiet tal-funzjoni tal-fwied u tnaqqis fit-thyroxine (ara sezzjoni 4.5 u 4.8).

Dan il-prodott mediċinali ma fihx iktar minn 44 mg sorbitol f'kull kapsula. Sorbitol huwa sors ta' fructose.

Għandu jittiehed kont tal-effett addittiv ta' prodotti li fihom sorbitol (jew fructose) mogħtija fl-istess hin kif ukoll teħid ta' sorbitol (jew fructose) fid-dieta.

Il-kontenut ta' sorbitol fi prodotti mediċinali għall-użu orali jista' jaffettwa l-bijodisponibilità ta' prodotti mediċinali oħra għall-użu orali mogħtija fl-istess hin.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Fi studju kliniku f'voluntiera b'saħħithom, 20 mg tafamidis meglumine m'induciex jew m'inibixxiex l-enzima taċ-citokromu P450 CYP3A4.

Tafamidis *in vitro* jinibixxi t-trasportatur tal-effluss BCRP (proteina reżistenti għall-kanċer tas-sider) fid-doża ta' 61 mg/jum tafamidis b'IC₅₀=1.16 μM u jista' jikkawża interazzjonijiet ma' mediċini oħra f'konċentrazzjonijiet klinikament rilevanti ma' substrati ta' dan it-trasportatur (eż. methotrexate, rosuvastatin, imatinib) wara doża ta' 61 mg/jum tafamidis. Bl-istess mod, tafamidis jinibixxi t-trasportaturi tal-uptake OAT1 u OAT3 (trasportaturi tal-anjoni organiċi) b'IC₅₀=2.9 μM u IC₅₀=2.36 μM, rispettivament, u jista' jikkawża interazzjonijiet ma' mediċini oħra f'konċentrazzjonijiet klinikament rilevanti ma' substrati ta' dawn it-trasportaturi (eż. mediċini antiinfjammatorji mhux sterojdi, bumetanide, furosemide, lamivudine, methotrexate, oseltamivir, tenofovir, ganciclovir, adefovir, cidofovir, zidovudine, zalcitabine). Abbażi ta' dejta *in vitro*, il-bidliet previsti massimi fl-AUC ta' substrati OAT1 u OAT3 ġew stabbiliti li huma inqas minn 1.25 għad-doża ta' tafamidis 61 mg, għalhekk, l-inibizzjoni ta' trasportaturi ta' OAT1 jew OAT3 minn tafamidis mhix mistennija li tirriżulta f'interazzjonijiet b'sinifikat kliniku.

Ma twettaq l-ebda studju ta' interazzjoni li jevalwa l-effett ta' prodotti mediċinali oħra fuq tafamidis meglumine.

Anormalitajiet fit-testijiet tal-laboratorju

Tafamidis jista' jnaqqas il-konċentrazzjonijiet ta' thyroxine totali fis-serum, mingħajr ma jkun hemm bidla akkumpanjanti fit-thyroxine ħieles (T4) jew fl-ormon li jstimula t-tirojde (TSH). Din l-osservazzjoni fil-valuri ta' thyroxine totali x'aktarx tista' tkun ir-riżultat ta' twaħħil inqas ta' thyroxine ma' jew spostament minn TTR minħabba l-affinità għolja ta' twaħħil li tafamidis għandu għar-riċettur tat-thyroxine TTR. Ma ġew osservati l-ebda sejbiet kliniċi korrispondenti li huma konsistenti ma' disfunzjoni tat-tirojde.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu joħorġu tqal

Mizuri ta' kontraċezzjoni għandhom jittieħdu minn nisa li jistgħu joħorġu tqal waqt it-trattament b'tafamidis, u għal xahar wara li jitwaqqaf it-trattament, minħabba il-*half-life* mtawla.

Tqala

M'hemm l-ebda dejta dwar l-użu ta' tafamidis f'nisa tqal. Studji fl-annimali wrew effetti tossiċi fuq l-iżvilupp (ara sezzjoni 5.3). Tafamidis mhux rakkomandat fit-tqala u f'nisa li jistgħu joħorġu tqal u li mhux qed jużaw kontraċezzjoni.

Treddigh

Dejta disponibbli fl-annimali wriet eliminazzjoni ta' tafamidis fil-ħalib. Riskju għal trabi tat-twelid/tfal żgħar ma jistax jiġi eskluż. Tafamidis m'għandux jintuża waqt it-treddigh.

Fertilità

L-ebda tnaqqis fil-fertilità ma ġie osservat fi studji li mhumiex kliniċi (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni

Fuq il-baži tal-profil farmakodinamiku u farmakokinetiku, tafamidis huwa mifhum li ma għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-ħila biex issuq jew thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Id-dejta ta' sigurtà tirrifletti l-esponiment ta' 176 pazjent b'ATTR-CM għal 80 mg (mogħtija bħala 4 x 20 mg) ta' tafamidis meglumine mogħtija kuljum fi prova kkontrollata bi placebo li damet 30 xahar f'pazjenti ddijanostikati b'ATTR-CM (ara sezzjoni 5.1).

Il-frekwenza ta' avvenimenti avversi f'pazjenti ttrattati b'80 mg tafamidis meglumine kienet ġeneralment simili u komparabbli ma' dik tal-placebo.

L-avvenimenti avversi li ġejjin ġew irrapportati aktar ta' spiss f'pazjenti kkurati b'tafamidis meglumine 80 mg meta mqabbla ma' placebo: gass [8 pazjenti (4.5%) meta mqabbla ma' 3 pazjenti (1.7%)] u test tal-funzjoni tal-fwied miżjud [6 pazjenti (3.4%) meta mqabbla ma' 2 pazjenti (1.1%)]. Ma ġietx stabbilita relazzjoni kawżali.

Dejta ta' sigurtà għal tafamidis 61 mg mhijiex disponibbli minħabba li din il-formolazzjoni ma ġietx evalwata fl-istudju double-blind, ikkontrollat bi placebo, randomizzat ta' stadju 3.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott medicinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott medicinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#)**.

4.9 Doża eċċessiva

Sintomi

Hemm esperjenza klinika minima b'dozi eċċessivi. Matul il-provi kliniċi, żewġ pazjenti ddijanostikati b'ATTR-CM aċċidentalment ħadu doża waħda ta' tafamidis meglumine ta' 160 mg mingħajr ma seħħew ebda avvenimenti avversi assoċjati. L-ogħla doża ta' tafamidis meglumine li nġhatat lil volontiera b'saħħithom fi prova klinika kienet 480 mg bħala doża waħda. B'din id-doża kien hemm rapport wieħed ta' avveniment avvers relatat mat-trattament ta' hordeolum ħafif.

Ġestjoni

F'każ ta' doża eċċessiva, miżuri standard ta' appoġġ għandhom jinbdeu kif meħtieġ.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Mediċini oħra tas-sistema nervuża, Kodiċi ATC: N07XX08

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Tafamidis hu stabilizzatur selettiv ta' TTR. Tafamidis jehel ma' TTR fis-siti fejn jehel it-thyroxine, jistabbilizza t-tetramer u jnaqqas ir-rata tad-dissoċjazzjoni f' monomers, il-pass li jillimita r-rata fil-proċess amilojdoġeniku.

Effetti farmakodinamiċi

Transthyretin amyloidosis hija kundizzjoni debilitanti severa kkagunata mill-akkumulazzjoni ta' diversi proteini fibrillari li ma jinħallux, jew amyloid, fit-tessuti f'ammonti suffiċjenti li jfixklu l-funzjoni normali. Id-dissoċjazzjoni tat-tetramer ta' transthyretin minn mal-monomers hija l-punt li tillimita r-rata tal-patoġenesi ta' transthyretin amyloidosis. Il-monomers milwijn jgħaddu minn bdil parzjali fin-natura tagħhom biex jipproduċu intermedji *folded monomeric amyloidogenic* alternattivi. Dawn l-intermedji jinqatgħu minn ma' xulxin biex isiru oligomers li jinħallu, profilamenti, filamenti, u fibrilli tal-amyloid. Tafamidis jehel b'kooperazzjoni negattiva maż-żewġ siti fejn jehel thyroxine fuq il-forma tetramerika ta' transthyretin preżenti mit-twelid u jipprevjeni d-dissoċjazzjoni f' monomers. L-inibizzjoni tad-dissoċjazzjoni tat-tetramer ta' TTR twassal għall-użu razzjonali ta' tafamidis f'pazjenti b'ATTR-CM.

Assaġġ ta' stabilizzazzjoni ta' TTR kien użat bhala markatur farmakodinamiku, u evalwa l-istabbiltà tat-tetramer ta' TTR.

Tafamidis stabbilizza kemm il-wild-type TTR tetramer u t-tetramers tal-14-il varjant ta' TTR ittestjati klinikament wara dożaġġ ta' tafamidis mogħti darba kuljum. Tafamidis stabbilizza wkoll it-TTR tetramer għall-25 varjant ittestjati *ex vivo*, li b'hekk juri l-istabilizzazzjoni ta' TTR ta' 40 ġenotip ta' TTR amilojdoġeniku.

Fi studju *multicenter*, internazzjonali, *double-blind*, ikkontrollat bil-plaċebo, *randomised*, (ara s-sezzjoni tal-Effikaċja klinika u sigurtà), l-istabilizzazzjoni tat-TTR giet osservata f'Xahar 1 u nżammet sa Xahar 30.

Il-bijomarkaturi assoċjati ma' insuffiċjenza tal-qalb (NT-proBNP u Troponin I) iffavorixxew lil Vyndaqel fuq il-plaċebo.

Effikaċja klinika u sigurtà

L-effikaċja ntweriet fi studju *multicenter*, internazzjonali, *double-blind*, ikkontrollat bil-plaċebo, *randomised* bi 3 partijiet f'441 pazjent b'ATTR-CM *wild-type* jew ereditarja.

Il-pazjenti kienu magħzula b'mod każwali biex jingħataw jew tafamidis meglumine 20 mg (n=88) jew 80 mg [mogħti bhala erba' kapsuli ta' 20 mg tafamidis meglumine] (n=176) jew plaċebo li jaqbel (n=177) darba kuljum, flimkien ma' standard ta' kura (eż. dijuretiċi) għal 30 xahar. It-tqassim għat-trattament kien ibbażat fuq il-preżenza jew in-nuqqas ta' varjant ta' ġenotip ta' TTR kif ukoll fuq is-severità tal-marda fil-linja bażi (il-Klassi ta' NYHA). Tabella 1 tiddekrivi d-demografika tal-pazjenti u l-karatteristiċi fil-linja bażi.

Tabella 1: Demografika tal-pazjenti u l-karatteristiċi fil-linja bażi

Karatteristika	Ġabra ta' tafamidis N=264	Plaċebo N=177
Età — sena		
Medja (devjazzjoni standard)	74.5 (7.2)	74.1 (6.7)
Medjan (minimu, massimu)	75 (46, 88)	74 (51, 89)
Sess — numru (%)		
Raġel	241 (91.3)	157 (88.7)
Mara	23 (8.7)	20 (11.3)

Karatteristika	Ġabra ta' tafamidis N=264	Plaċebo N=177
Ġenotip tat-TTR — numru (%)		
ATTRm	63 (23.9)	43 (24.3)
ATTRwt	201 (76.1)	134 (75.7)
Klassi ta' NYHA — numru (%)		
NYHA Klassi I	24 (9.1)	13 (7.3)
NYHA Klassi II	162 (61.4)	101 (57.1)
NYHA Klassi III	78 (29.5)	63 (35.6)

Abbrevjazzjonijiet: ATTRm=variant transthyretin amyloid, ATTRwt=wild-type transthyretin amyloid, NYHA=New York Heart Association.

L-analiżi primarja użat kombinazzjoni ġerarkika bl-applikazzjoni tal-metodu ta' Finkelstein-Schoenfeld (F-S) għall-mortalità minn kull kawża u l-frekwenza ta' dħul l-isptar b'rabta kardjovaskulari, li hija mfissra bħala n-numru ta' drabi li individwu jiddaħhal l-isptar għal morbidità b'rabta kardjovaskulari. Il-metodu qabel lil kull pazjent ma' kull pazjent iehor fi hdan kull stratum f'forma ta' pari li jipproċedu b'mod ġerarkiku bl-użu tal-mortalità minn kull kawża segwita mill-frekwenza ta' dħul l-isptar b'rabta kardjovaskulari meta l-pazjenti ma jkunux jistgħu jiġu differenzjati abbażi tal-mortalità.

Din l-analiżi wriet tnaqqis sinifikanti ($p=0.0006$) fil-mortalità minn kull kawża u l-frekwenza ta' dħul l-isptar b'rabta kardjovaskulari fil-grupp tad-doża tal-ġabra ta' tafamidis 20 mg u 80 mg kontra plaċebo (Tabella 2).

Tabella 2: Analizi primarja bl-użu tal-Metodu Finkelstein-Schoenfeld (F-S) tal-mortalità minn kull kawża u l-frekwenza ta' dħul l-isptar b'rabta kardjovaskulari

Analizi primarja	Ġabra ta' Tafamidis N=264	Plaċebo N=177
Numru (%) ta' individwi hajjin* f'xahar 30	186 (70.5)	101 (57.1)
Medja ta' dħul l-isptar b'rabta kardjovaskulari matul 30 xahar (għal kull pazjent għal kull sena) fost dawk hajjin f'xahar 30 [†]	0.297	0.455
valur-p mill-Metodu F-S	0.0006	

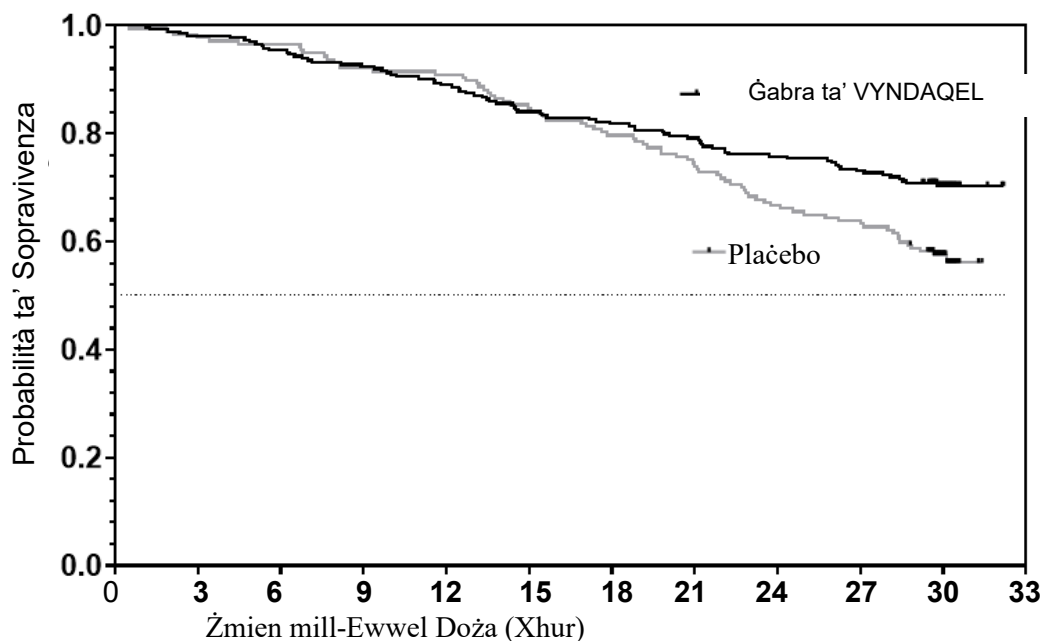
* Trapjant tal-qalb u impjant ta' tagħmir għal għajnuna mekkanika għall-qalb huma kkunsidrati bħala indikaturi li l-aħħar stadju qiegħed fil-qrib. Għaldaqstant, dawn l-individwi huma ttrattati fl-analiżi bħala ekwivalenti għall-mewt. Għalhekk, dawn l-individwi mhumiex inkluzi fl-għadd ta' "Numru ta' Individwi Hajjin f'Xahar 30" anke jekk dawn l-individwi huma hajjin abbażi tal-evalwazzjoni ta' segwitu tal-istatus vitali f'xahar 30.

† Medja deskrittiva fost dawk li baqgħu hajjin wara t-30 xahar.

Analiżi tal-komponenti individwali tal-analiżi primarja (mortalità minn kull kawża u dħul l-isptar b'rabta kardjovaskulari) uriet ukoll tnaqqis sinifikanti għal tafamidis kontra plaċebo.

Il-proporzjon tar-riskju mill-mudell Cox ta' riskju proporzjonali għall-mortalità minn kull kawża għal ġabra ta' tafamidis kien 0.698 (95% CI 0.508, 0.958), li jindika tnaqqis ta' 30.2% fir-riskju ta' mewt meta mqabbel mal-grupp tal-plaċebo ($p=0.0259$). Plot Kaplan-Meier taż-żmien għall-avveniment ta' mortalità minn kull kawża huwa ppreżentat f'Figura 1.

Figura 1: Mortalità minn kull kawża*



Individwi li Jibqghu f'Riskju
Avvenimenti kumulattivi

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

* Trapjanti tal-qalb u tagħmir ta' għajjuna mekkanika għall-qalb huma kkunsidrati bħala mewt. Proporzjon tar-riskju minn mudell Cox ta' riskju proporzjonali bit-trattament, il-ġenotip tat-TTR (varjant u wild-type), u l-klassifikazzjoni fil-linja bażi skont in-New York Heart Association (NYHA) (NYHA Klassijiet I u II kombinati u NYHA Klassi III) bħala fatturi.

B'mod sinifikanti kien hemm inqas dħul l-isptar b'rabta kardjovaskulari b'tafamidis meta mqabbel ma' plaċebo bi tnaqqis ta' 32.4% fir-riskju (Tabella 3).

Tabella 3: Frekwenza ta' dħul l-isptar b'rabta kardjovaskulari

	Ġabra ta' Tafamidis N=264	Plaċebo N=177
Numru totali (%) ta' individwi bi dħul l-isptar b'rabta Kardjovaskulari	138 (52.3)	107 (60.5)
Dħul l-isptar b'rabta kardjovaskulari għal kull sena*	0.4750	0.7025
Differenza fit-trattament bejn il-ġabra ta' tafamidis kontra plaċebo (proporzjon ta' riskju relattiv)*	0.6761	
valur-p*	< 0.0001	

Abbrevjazzjoni: NYHA=New York Heart Association.

* Din l-analiżi kienet ibbażata fuq mudell Poisson ta' regressjoni bit-trattament, il-ġenotip tat-TTR (varjant u wild-type), il-klassifikazzjoni fil-linja bażi skont in-New York Heart Association (NYHA) (NYHA Klassijiet I u II kombinati u NYHA Klassi III), l-interazzjoni tat-trattament skont il-ġenotip tat-TTR, u t-trattament skont it-termini tal-interazzjoni tal-klassifikazzjoni fil-linja bażi tal-NYHA bħala fatturi.

L-effett tat-trattament ta' tafamidis fuq il-hila funzjonali u l-istatus tas-saħħa kien evalwat permezz tat-Test ta' Mixja ta' 6 Minuti (6MWT, 6-Minute Walk Test) u l-punteġġ tas-Sommarju Globali tal-Kwestjonarju dwar il-Kardjomijopatija ta' Kansas City (KCCQ-OS, Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-Overall Summary) (magħmul mill-oqsma tas-Sintomi Totali, il-Limitazzjoni Fizika, il-Kwalità tal-Ħajja u l-Limitazzjoni Soċjali), rispettivament. Effett sinifikanti tat-trattament favur

tafamidis deher għall-ewwel darba f'Xahar 6 u baqa' konsistenti sa Xahar 30 kemm fuq id-distanza tas-6MWT kif ukoll il-punteġġ tal-KCCQ-OS (Tabella 4).

Tabella 4: 6MWT u l-punteġġ tal-KCCQ-OS u l-oqsma komponenti

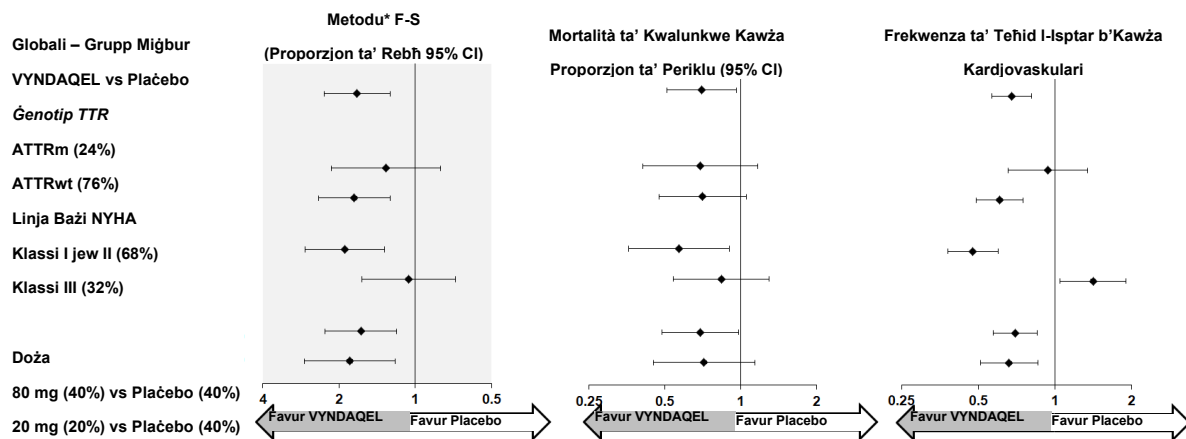
Punti tat-Tmien	Medja tal-Linja Baži (SD)		Bidla mil-Linja Baži sa Xahar 30, medja LS (SE)		Medja LS tad-Differenza tat-Trattament mill-plaċebo (95% CI)	valur-p
	Ġabra ta' Tafamidis N=264	Plaċebo N=177	Ġabra ta' Tafamidis	Plaċebo		
6MWT* (metri)	350.55 (121.30)	353.26 (125.98)	-54.87 (5.07)	-130.55 (9.80)	75.68 (57.56, 93.80)	p< 0.0001
KCCQ-OS*	67.27 (21.36)	65.90 (21.74)	-7.16 (1.42)	-20.81 (1.97)	13.65 (9.48, 17.83)	p< 0.0001

* Valuri oghla jindkaw stat aħjar ta' saħħa.

Abbrevjazzjonijiet: 6MWT=6-Minute Walk Test; KCCQ-OS=Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-Overall Summary; LS=l-inqas kwadrati (least squares); CI=intervall ta' kunfidenza (confidence interval).

Ir-riżultati mill-metodu F-S irrapprezentati mill-proporzjon tar-rebħ għall-punt tat-tmien kombinat u l-komponenti tiegħu (il-mortalità minn kull kawża u l-frekwenza tad-dhul l-isptar b'rabta kardjovaskulari) b'mod konsistenti kienu favur tafamidis kontra plaċebo għal kull doża u f'kull kategorija (wild-type, varjant u NYHA Klassi I u II, u III) ħlief għall-frekwenza tad-dhul l-isptar b'rabta kardjovaskulari f'NYHA Klassi III (Figura 2) li hija oghla fil-grupp ittrattat b'tafamidis meta mqabbla mal-plaċebo (ara sezzjoni 4.2). L-analiżijiet ta' 6MWT u KCCQ-OS ukoll kienu favur tafamidis meta mqabbel mal-plaċebo f'kull kategorija.

Figura 2: Riżultati mill-Metodu F-S u l-komponenti skont il-kategorija u d-doża



Abbrevjazzjonijiet: ATTRm=variant transthyretin amyloid, ATTRwt=wild type transthyretin amyloid, F-S=Finkelstein-Schoenfeld, CI=Intervall ta' Kunfidenza.

* Riżultati F-S ipprezentati bl-użu tal-proporzjon tar-rebħ (ibbażat fuq il-mortalità minn kull kawża u l-frekwenza tad-dhul l-isptar b'rabta kardjovaskulari). Il-proporzjon tar-Rebħ huwa n-numru ta' "rebħ" ta' pari ta' pazjenti ttrattati diviż bin-numru ta' "rebħ" ta' pari ta' pazjenti fuq il-plaċebo.

Trapjanti tal-qalb u tagħmir ta' għajjnuna mekkanika għall-qalb huma kkunsidrati bħala mewt.

Meta l-metodu F-S ġie applikat għal kull grupp tad-doża individwalment, tafamidis naqqas il-kombinazzjoni tal-mortalità b'kull kawża u l-frekwenza ta' rikoveri l-isptar relatati ma' episodji kardjovaskulari kemm għad-doži ta' 80 mg kif ukoll għal dawk ta' 20 mg meta mqabbla ma' plaċebo (p=0.0030 u p=0.0048, rispettivament). Ir-riżultati tal-analiżi primarja, 6MWT f'Xahar 30 u KCCQ-OS f'Xahar 30 kienu statistikament sinifikanti kemm għad-doži ta' tafamidis meglumine 80 mg kif ukoll għal dawk ta' 20 mg meta mqabbla ma' plaċebo, b'riżultati simili għaž-żewġ doži.

Dejta dwar l-effikaċja għal tafamidis 61 mg mhijiex disponibbli minhabba li din il-formolazzjoni ma gietx evalwata fl-istudju double-blind, ikkontrollat bi placebo, randomizzata ta' stadju 3. Il-bijodisponibilità relattiva ta' tafamidis 61 mg hija simili għal tafamidis meglumine 80 mg fi stat fiss (ara sezzjoni 5.2).

Doża orali waħda supra-terapewtika ta' 400 mg ta' soluzzjoni ta' tafamidis meglumine f'voluntiera b'saħħithom ma wriet l-ebda titwil fl-intervall QTc.

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini irrinunzjat għall-obbligu li jiġu pprezentati r-riżultati tal-istudji b'tafamidis f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika f'transthyretin amyloidosis (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Wara amministrazzjoni tal-kapsula ratba mill-ħalq darba kuljum, l-ogħla konċentrazzjoni massima (C_{max}) hija milhuqa fi ħdan ħin medjan (t_{max}) ta' 4 sigħat għal tafamidis 61 mg u sagħtejn għal tafamidis meglumine 80 mg (4 x 20 mg) wara li d-dożaġġ ngħata lill-pazjenti li kienu sajmin. L-għoti flimkien ma' ikel xaħmi ta' ħafna kaloriji biddel ir-rata tal-assorbiment, imma mhux l-estent tal-assorbiment. Dawn ir-riżultati jappoġġjaw l-għoti ta' tafamidis mal-ikel jew fuq stonku vojta.

Distribuzzjoni

Tafamidis jintrabat b'mod qawwi mal-proteini (> 99%) fil-plażma. Il-volum apparenti tad-distribuzzjoni fi stat fiss huwa ta' 18.5 litri.

L-estent ta' kemm tafamidis jintrabat mal-proteini fil-plażma ġie evalwat bl-użu ta' plażma tal-animali u tal-bniedem. L-affinità ta' tafamidis għal TTR hija ikbar minn dik għal albumin. Għaldaqstant, fil-plażma, tafamidis huwa mistenni li jintrabat b'mod preferenzjali ma' TTR minkejja l-konċentrazzjoni ogħla sinifikanti ta' albumin (600 μ M) meta mqabbla ma' TTR (3.6 μ M).

Bijotrasformazzjoni u eliminazzjoni

M'hemm l-ebda evidenza ċara ta' eliminazzjoni biljari fil-bnedmin. Fuq bażi ta' dejta ta' qabel l-użu kliniku, kien hemm suġġeriment li tafamidis huwa metabolizzat bil-proċess ta' glucoronidation u huwa eliminat mis-sistema biljari. Is-segwenza ta' kif issir din il-bijotrasformazzjoni hija plawsibbli fil-bnedmin, peress li bejn wieħed u ieħor 59% tad-doża totali amministrata nstabet fil-ħmieġ tal-imsaren, u bejn wieħed u ieħor 22% nstabet fl-awrina. Abbażi ta' riżultati farmakokinetiċi fil-popolazzjoni, it-tneħħija orali apparenti ta' tafamidis hija 0.263 L/sieġha u l-*half-life* medja fil-popolazzjoni hija madwar 49 sieġha.

Doża u l-ħin b'mod lineari

L-esponiment minn dożaġġ ta' darba kuljum b'tafamidis meglumine żdied b'żieda fid-dożaġġ sa 480 mg f'doża waħda u doži multipli sa 80 mg/jum. B'mod ġenerali, iż-żidiet kienu proporzjonali jew kważi proporzjonali għad-doża u t-tneħħija ta' tafamidis kienet stazzjonarja tul il-ħin.

Il-bijodisponibilità relattiva ta' tafamidis 61 mg hija simili għal tafamidis meglumine 80 mg fi stat fiss. Tafamidis u tafamidis meglumine mhumiex interkambjabbli fuq bażi ta' kull mg.

Parametri farmakokinetiċi kienu simili wara doża waħda ta' 20 mg jew amministrazzjoni ripetuta ta' 20 mg ta' tafamidis meglumine, li jindika nuqqas ta' induzzjoni jew inibizzjoni tal-metabolizmu ta' tafamidis.

Riżultati tad-dożaġġ ta' darba kuljum b'soluzzjoni orali ta' 15 mg sa 60 mg tafamidis meglumine għal 14-il ġurnata wrew li l-istat fiss intlaħaq sa Ġurnata 14.

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-fwied

Id-dejta farmakokinetika indikat tnaqqis fl-esponiment sistemiku (bejn wieħed u ieħor 40%) u zieda fit-tneħħija totali (0.52 L/siegħa kontra 0.31 L/siegħa) ta' tafamidis meglumine f'pazjenti b'indeboliment moderat tal-fwied (Puntegġ ta' Child-Pugh ta' 7-9 inkluż) meta mqabbla mal-individwi b'saħħithom, minħabba ammont akbar ta' tafamidis mhux marbut. Minħabba li pazjenti b'indeboliment moderat tal-fwied għandhom livelli aktar baxxi ta' TTR minn individwi b'saħħithom, aġġustament tad-dożaġġ mhux neċessarju peress li l-istojkjometrija ta' tafamidis mal-proteina TTR fil-mira tagħha hija biżżejjed għall-istabbilizzazzjoni tat-tetramer TTR. L-esponiment għal tafamidis f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied mhuwiex magħruf.

Indeboliment tal-kliewi

Tafamidis ma ġiex evalwat b'mod speċifiku fi studju apposta ta' pazjenti b'indeboliment tal-kliewi. L-influwenza tat-tneħħija tal-kreatinina fuq il-farmakokinetika ta' tafamidis ġiet evalwata f'analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni f'pazjenti bi tneħħija tal-kreatinina oġhla minn 18 mL/min. Stimuli farmakokinetiċi ma indikaw l-ebda differenza fit-tneħħija orali apparenti ta' tafamidis f'pazjenti bi tneħħija tal-kreatinina inqas minn 80 mL/min imqabbla ma' dawk bi tneħħija tal-kreatinina oġhla minn jew ugwali għal 80 mL/min. Aġġustament tad-dożaġġ f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi huwa meqjus bħala mhux meħtieġ.

Anzjani

Fuq bażi tar-riżultati farmakokinetiċi tal-popolazzjoni, individwi li għandhom ≥ 65 sena kellhom medja ta' 15% stima aktar baxxa tat-tneħħija orali apparenti fl-istat fiss meta mqabbla mal-individwi li għandhom anqas minn 65 sena. Madankollu, id-differenza fit-tneħħija tirriżulta f'żidiet ta' $< 20\%$ fil-medja ta' C_{max} u l-AUC meta mqabbla ma' individwi iżgħar u mhijiex klinikament sinifikanti.

Relazzjonijiet farmakokinetiċi/farmakodinamiċi

Dejta *in vitro* indikat li tafamidis ma jinibixxi b'mod sinifikanti l-enzimi CYP1A2, CYP3A4, CYP3A5, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 u CYP2D6 taċ-ċitokromu P450. Tafamidis mhuwiex mistenni li jikkawża interazzjoni mediċinali b'rilevanza klinika minħabba induzzjoni ta' CYP1A2, CYP2B6 jew CYP3A4.

Studji *in vitro* jissuġġerixxu li mhuwiex mistenni li tafamidis għandu jikkawża interazzjonijiet ma' prodotti mediċinali oħra f'konċentrazzjonijiet b'rilevanza klinika ma' substrati ta' UDP glucuronosyltransferase (UGT) b'mod sistematiku. Tafamidis jista' jinibixxi l-attivitajiet intestinali ta' UGT1A1.

Tafamidis wera potenzjal baxx li jinibixxi l-Proteina Reżistenti għal Ħafna Mediċini (MDR1, *Multi-Drug Resistant Protein*) (magħrufa wkoll bħala P-glycoprotein; P-gp) sistemkament u fl-apparat gastrointestinali (GI), it-trasportatur ta' katjoni organiċi 2 (OCT2), it-trasportatur ta' ħafna mediċini u estrużjoni tat-tossini 1 (MATE1) u MATE2K, il-polipeptida li tittrasporta l-anjoni organiċi 1B1 (OATP1B1) and OATP1B3 f'konċentrazzjonijiet b'rilevanza klinika.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tagħrif mhux kliniku ibbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, fertilità u żvilupp kmieni tal-embrijun, effett tossiku fuq il-ġeni u riskju ta' kanċer, ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin. Fi studji dwar effett tossiku minn doži ripetuti u riskju ta' kanċer, il-fwied deher li huwa l-organu fil-mira ta' tossiċità fl-ispeċi differenti li saru t-testijiet fuqhom. L-effetti fuq il-fwied deheru f'esponimenti li kienu kważi ugwali għall-AUC fil-bniedem fi stat fiss fid-doża klinika ta' 61 mg tafamidis.

Fi studju tat-tossicità tal-iżvilupp fil-fniek, zieda żgħira ta' malformazzjonijiet u varjazzjonijiet skeletriċi, każijiet ta' abort fi ftit fniek femminili, tnaqqis fis-sopravivenza tal-embriju-fetu u tnaqqis fil-piż tal-fetu kienu osservati f'esponimenti ta' madwar ≥ 2.1 darbiet tal-AUC tal-bniedem fi stat fiss fid-doża klinika ta' 61 mg tafamidis.

Fi studju b'tafamidis fil-far dwar l-iżvilupp ta' qabel u wara t-twelid, tnaqqis fis-sopravivenza tal-friegħ u tnaqqis fil-piż tal-friegħ kienu osservati wara li l-omm ingħatat doża waqt it-tqala u t-treddiġh b'doži ta' 15 u 30 mg/kg/jum. Tnaqqis fil-piż tal-friegħ maskili kien assoċjat ma' dewmien fil-maturità sesswali (separazzjoni tal-prepuzju) f'doża ta' 15 mg/kg/jum. Indeboliment fil-kapaċità ta' tagħlim u memorja fit-test *water-maze* kien osservat f'doża ta' 15 mg/kg/jum. L-NOAEL għal vijabilità u tkabbir tal-ġenerazzjoni F1 tal-wild wara li l-omm ingħatat doża waqt it-tqala u t-treddiġh b'tafamidis kien ta 5 mg/kg/jum (doża ekwivalenti fil-bniedem ta' tafamidis = 0.8 mg/kg/jum), doża li bejn wiehed u iehor hija ugwali għad-doża klinika ta' 61 mg tafamidis.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qoxra tal-kapsula

Gelatine (E 441)
Glycerine (E 422)
Red iron oxide (E 172)
Sorbitan
Sorbitol (E 420)
Mannitol (E 421)
Ilma ppurifikat

Kontenut tal-kapsula

Macrogol 400 (E 1521)
Polysorbate 20 (E 432)
Povidone (Valur-K 90)
Butylated hydroxytoluene (E 321)

Linka tal-istampar (Opacode abjad)

Ethyl alcohol
Isopropyl alcohol
Ilma ppurifikat
Macrogol 400 (E 1521)
Polyvinyl acetate phthalate
Propylene glycol (E 1520)
Titanium dioxide (E 171)
Ammonium hydroxide (E 527) 28%

6.2 Inkompatibiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Sentejn

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Xejn.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Folji tal-PVC/PA/alu/PVC-alu/PET/Karta perforati għal doži singoli.

Daqsijiet tal-pakkett: pakkett ta' 30 x1 kapsuli rotob u pakkett ta' hafna li fih 90 (3 pakketti ta' 30 x 1) kapsula rotob.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Il-Belġju

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 16 Novembru 2011
Data tal-aħhar tiġdid: 22 Lulju 2016

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEX II

- A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**
- E. OBBLIGU SPECĪFIKU BIEX MIŻURI TA' WARA L-AWTORIZZAZZJONI JIĠU KOMPLUTI GHALL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ TAHT ĊIRKUSTANZI EĊĊEZZJONALI**

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

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

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal- Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

- **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikati fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

- **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).
- **Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji**

Qabel it-tnedija ta' Vyndaqel (tafamidis) f'kull Stat Membru, il-MAH għandu jaqbel fuq il-kontenut u l-format tal-Gwida għall-Professjonisti tal-Kura tas-Saħħa, inkluż il-mezzi ta' komunikazzjoni, il-modalitajiet ta' distribuzzjoni, u kwalunkwe aspekt ieħor tal-programm, mal-Awtorità Kompetenti Nazzjonali.

Il-Gwida għall-Professjonisti tas-Saħħa hija mmirata biex iżżid l-għarfien ta' dawk li jagħtu l-mediċina b'riċetta dwar:

1. Il-bżonn li tagħti parir lill-pazjenti dwar il-prekawzjonijiet xierqa waqt l-użu ta' tafamidis, b'mod partikolari li t-tqala tiġi evitata u l-ħtieġa ta' użu ta' metodi ta' kontraċezzjoni effettivi.

2. L-ghoti ta' parir lil pazjenti nisa biex jinformaw lit-tabib tagħhom immedjament fil-każ ta' esponiment għal tafamidis matul (jew fi żmien 1 xahar qabel) tqala għar-rapportar u evalwazzjoni ta' tabib.
3. Is-shubija fil-programm ta' aktar Sorveljanza ta' Tafamidis għar-Riżultati fit-Tqala (TESPO) f'każ ta' esponiment għal tafamidis matul tqala biex tingabar dejta addizzjonali fuq ir-riżultat ta' tqala, twelid, saħħa tat-trabi tat-twelid u trabi żgħar fl-età u follow-up ta' 12-il xahar bir-riżultati milhuqin; sejrjn jiġu pprovduti dettalji ta' kif tiġi rrapportata tqala għal nisa li jriċevu Vyndaqel (tafamidis).
4. Il-kriterji kliniċi għad-dijanjozi ta' ATTR-CM qabel l-ghoti ta' tafamidis b'riċetta, biex jiġi evitat għoti lil pazjenti li ma jikkwalifikawx għalih.
5. Thegħiġ lil pazjenti biex jidhlu fl-Istharrig dwar ir-Riżultat ta' Transthyretin-Associated Amyloidosis (THAOS). Dettalji sejrjn jiġu pprovduti bid-dettalji ta' kif għandhom jirreġistraw il-pazjenti f'dan ir-reġistru internazzjonali tal-marda permezz ta' siti li qegħdin jiehdu sehem (il-lista ta' siti fl-UE li qegħdin jiehdu sehem sejra tiġi pprovduta).

Il-MAH għandu jiżgura li f'kull Stat Membru fejn jiġi kkummerċjalizzat tafamidis, il-Professjonisti tal-Kura tas-Saħħa kollha li huma mistennija li jagħtu tafamidis b'riċetta jkollhom aċċess għal/jiġu pprovduti bil-materjal edukattiv li ġej:

Il-Gwida għall-Professjonisti tas-Saħħa b'lista ta' siti partecipanti tal-UE għall-istudju Stharrig dwar ir-Riżultat ta' Transthyretin-Associated Amyloidosis (THAOS).

E. OBBLIGU SPECIFIKU BIEX MIŻURI TA' WARA L-AWTORIZZAZJONI JIĠU KOMPLUTI GHALL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ TAHT ĊIRKUSTANZI EĊĊEZZJONALI

Peress li din hi approvazzjoni taht ċirkustanzi eċċezzjonali u skont l-Artikolu 14(8) tar-Regolament (KE) 726/2004, l-MAH għandu jwettaq, fiż-żmien stipulat, il-miżuri li ġejjin:

Deskrizzjoni	Data mistennija
Fi hdan is-sottostudju ppjanat wara l-awtorizzazzjoni tar-reġistru THAOS, l-MAH għandu jevalwa l-effetti ta' Vyndaqel fuq il-progressjoni tal-marda f'pazjenti li mhumieq V30M u s-sigurtà fuq tul ta' żmien kif dettaljat fil-protokoll maqbul mis-CHMP. L-MAH għandu jipprovdidi aġġornamenti annwali dwar id-dejta miġbura fi hdan ir-rivalutazzjoni annwali.	Rivalutazzjoni annwali

ANNES III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA

Pakkett ta' 30 x 1 kapsuli rotob – BIL-KAXXA BLU

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Vyndaqel 20 mg kapsuli rotob
tafamidis meglumine

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZI ATTIVI

Kull kapsula ratba fiha 20 mg tafamidis meglumine mikronizzat ekwivalenti għal 12.2 mg ta' tafamidis.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Il-kapsula fiha sorbitol (E 420). Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

30 x 1 kapsuli rotob

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu orali

Biex toħrog il-kapsula: ċarrat folja wahda individwali, qaxxar il-karta fejn hemm il-vlegġa milwija u mbotta minn ġol-fojl tal-aluminju.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Il-Belġju

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/11/717/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Vyndaqel 20 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC {numru}
SN {numru}
NN {numru}

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

Pakkett ta' hafna li fih 90 (3 pakketti ta' 30 x 1) kapsula rotob – BIL-KAXXA BLU

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Vyndaqel 20 mg kapsuli rotob
tafamidis meglumine

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZI ATTIVI

Kull kapsula ratba fiha 20 mg tafamidis meglumine mikronizzat ekwivalenti għal 12.2 mg ta' tafamidis.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Il-kapsula fiha sorbitol (E 420). Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pakkett ta' hafna: 90 (3 pakketti ta' 30 x 1) kapsula ratba.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu orali

Biex toħrog il-kapsula: ċarrat folja wahda individwali, qaxxar il-karta fejn hemm il-vlegġa milwija u mbotta minn ġol-fojl tal-aluminju.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f' temperatura 'l fuq minn 25°C.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Il-Belġju

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/11/717/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Vyndaqel 20 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC {numru}
SN {numru}
NN {numru}

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' ĠEWWA

Pakkett ta' 30 – għal pakkett ta' hafna ta' 90 (3 pakketti ta' 30 x 1) kapsuli rotob – MINGHAJR KAXXA BLU

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Vyndaqel 20 mg kapsuli rotob
tafamidis meglumine

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull kapsula ratba fiha 20 mg tafamidis meglumine mikronizzat ekwivalenti għal 12.2 mg ta' tafamidis.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Il-kapsula fiha sorbitol (E 420). Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

30 x 1 kapsuli rotob. Parti minn pakkett ta' hafna, ma jistax jinbiegħ separatament.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu orali

Biex toħrog il-kapsula: ċarrat folja waħda individwali, qaxxar il-karta fejn hemm il-vlegġa milwija u mbotta minn ġol-fojl tal-aluminju.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Il-Belġju

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/11/717/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Vyndaqel 20 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Mhux applikabbli.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

Mhux applikabbli.

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJA

Folji perforati għal dozi singoli ta' 10 x 20mg Vyndaqel kapsuli rotob

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Vyndaqel 20mg kapsuli rotob
tafamidis meglumine

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Pfizer Europe MA EEIG (bħala lowgo tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq)

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA

Pakkett ta' 30 x 1 kapsuli rotob – BIL-KAXXA BLU

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Vyndaqel 61 mg kapsuli rotob
tafamidis

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZI ATTIVI

Kull kapsula ratba fiha 61 mg tafamidis mikronizzat.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Il-kapsula fiha sorbitol (E 420). Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

30 x 1 kapsuli rotob.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu orali

Biex tohrog il-kapsula: ċarrat folja wahda individwali, qaxxar il-karta fejn hemm il-vleġġa milwija u mbotta minn ġol-fojl tal-aluminju.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Il-Belġju

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/11/717/003

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Vyndaqel 61 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC {numru}
SN {numru}
NN {numru}

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

Pakkett ta' hafna ta' 90 (3 pakketti ta' 30 x 1) kapsuli rotob – BIL-KAXXA BLU

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Vyndaqel 61 mg kapsuli rotob
tafamidis

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZI ATTIVI

Kull kapsula ratba fiha 61 mg tafamidis mikronizzat.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Il-kapsula fiha sorbitol (E 420). Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pakkett ta' hafna: 90 (3 pakketti ta' 30 x 1) kapsuli rotob.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu orali

Biex toħrog il-kapsula: ċarrat folja wahda individwali, qaxxar il-karta fejn hemm il-vleġġa milwija u mbotta minn ġol-fojl tal-aluminju.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Il-Belġju

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/11/717/004

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Vyndaqel 61 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC {numru}
SN {numru}
NN { numru}

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' ĠEWWA

Pakkett ta' 30 – għal pakkett ta' hafna ta' 90 (3 pakketti ta' 30 x 1) kapsuli rotob – MINGHAJR IL-KAXXA BLU

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Vyndaqel 61 mg kapsuli rotob
tafamidis

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZI ATTIVI

Kull kapsula ratba fiha 61 mg tafamidis mikronizzat.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Il-kapsula fiha sorbitol (E 420). Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

30 x 1 kapsuli rotob. Parti minn pakkett ta' hafna, ma jistax jinbiegħ separatament.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu orali

Biex toħrog il-kapsula: ċarrat folja wahda individwali, qaxxar il-karta fejn hemm il-vlegġa milwija u mbotta minn ġol-fojl tal-aluminju.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Il-Belġju

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/11/717/004

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Vyndaqel 61 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Mhux applikabbli.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

Mhux applikabbli.

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJA

Folji perforati għal doži singoli ta' 10 x 61 mg Vyndaqel kapsuli rotob

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Vyndaqel 61 mg kapsuli rotob
tafamidis

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Pfizer Europe MA EEIG (bħala lowgo tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq)

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Vyndaqel 20 mg kapsuli rotob tafamidis meglumine

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.
- Din il-mediċina għet mogħtija lilek. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellew lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Vyndaqel u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Vyndaqel
3. Kif għandek tiehu Vyndaqel
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Vyndaqel
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Vyndaqel u għalxiex jintuża

Vyndaqel fih is-sustanza attiva tafamidis.

Vyndaqel huwa mediċina li jitratta marda msejha transthyretin amyloidosis. Transthyretin amyloidosis hija kkawżata minn proteina msemmija transthyretin (TTR) li ma tkunx qed taħdem sew. TTR hija proteina li ġgħorr sustanzi oħra, bħal ormoni, madwar il-ġisem.

F'pazjenti b'din il-marda, TTR titkisser u tiffirma fibri msejjha amyloid. Amyloid jista' jingema madwar in-nervituri (magħrufa bħala polineuropatija tat-tip transthyretin amyloid jew ATTR-PN) u f'postijiet oħra fil-ġisem. L-amyloid jikkawża s-sintomi ta' din il-marda. Meta jseħħ dan, huwa jwaqqafhom milli jaħdmu normali.

Vyndaqel, jista' jwaqqaf it-TTR milli jitkisser u milli jiffirma l-amyloid. Din il-mediċina tintuża biex titratta pazjenti adulti li għandhom din il-marda u li n-nervituri tagħhom ġew affetwati (persuni bil-polineuropatija sintomatika) biex idewmu progressjoni ulterjuri.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Vyndaqel

Tiħux Vyndaqel

Jekk inti allergiku għal tafamidis meglumine jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imnizzla fis-sezzjoni 6).

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek qabel tieħu Vyndaqel

- Nisa li jistgħu jorhorgu tqal għandhom jużaw miżuri ta' kontraċezzjoni waqt it-trattament b'Vyndaqel, u għandhom jibqgħu jużaw miżuri ta' kontraċezzjoni sa xahar wara li jitwaqqaf it-trattament b'Vyndaqel. M'hemmx dejta dwar l-użu ta' Vyndaqel f'nisa tqal.

Tfal u adoloxxenti

Tfal u adoloxxenti ma jkollhomx sintomi ta' transthyretin amyloidosis. Għalhekk, Vyndaqel ma jintużax fit-tfal u fl-adoloxxenti.

Mediċini oħra u Vyndaqel

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tieħu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċini oħra.

Għandek tavża lit-tabib jew lill-infermier tiegħek jekk qed tieħu xi wieħed minn dawn li ġejjin:

- mediċini anti-infjammatorji mhux steroidali
- mediċini dijuretiċi (eż. furosemide, bumetanide)
- mediċini kontra l-kanċer (eż. methotrexate, imatinib)
- statini (eż. rosuvastain)
- mediċini antivirali (eż. oseltamivir, tenofovir, ganciclovir, adefovir, cidofovir, lamivudine, zidovudine, zalcitabine)

Tqala, treddiġ u fertilità

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tieħu din il-mediċina.

- M'għandekx tieħu Vyndaqel jekk inti tqila jew qed tredda'.
- Jekk tista' tinqabad tqila, għandek tuża miżuri ta' kontraċezzjoni waqt it-trattament u sa xahar wara li jitwaqqaf it-trattament.

Sewqan u thaddim ta' magni

Vyndaqel huwa mifhum li m'għandu l-ebda effett jew fit li xejn għandu effett fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni

Vyndaqel fih sorbitol

Din il-mediċina ma fihiex iktar minn 44 mg sorbitol f'kull kapsula. Sorbitol huwa sors ta' fructose.

3. Kif għandek tieħu Vyndaqel

Dejjem għandek tieħu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib l-ispizjar tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Id-doża rakkomandata hija ta' kapsula waħda ta' Vyndaqel 20 mg (tafamidis meglumine) li tittiehed darba kuljum.

Jekk tirremetti wara li tkun ħadt il-mediċina u tista' tidentifika l-kapsula ta' Vyndaqel intatta, għandek tieħu doża oħra ta' Vyndaqel fl-istess ġurnata; jekk ma tistax tidentifika il-kapsula ta' Vyndaqel, m'hemmx bżonn li tieħu doża oħra, u l-għada hu l-mediċina bhas-soltu.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Vyndaqel huwa għal użu orali.

Il-kapsula ratba għandha tinbela' shiħa, mhux mgħaffġa jew maqsuma.

Il-kapsula tista' tittieħed mal-ikel jew mhux mal-ikel.

Istruzzjonijiet biex tiftah il-fojli

- Ċarrat folja waħda individwali mill-kartuna tul il-linja bit-toqob.
- Qaxxar il-karta fejn hemm il-vleġġa milwija biex tikxef il-fojl tal-aluminju.
- Imbotta l-kapsula mimm gol-fojl tal-aluminju mikxuf.

Jekk tiehu Vyndaqel aktar milli suppost

M'għandekx tiehu aktar kapsuli milli qallek it-tabib. Jekk tiehu aktar kapsuli milli qallek it-tabib, kellek lit-tabib tiegħek.

Jekk tinsa tiehu Vyndaqel

Jekk tinsa tiehu doża, hu l-kapsuli malli tiftakar. Jekk dan ikun fi ħdan 6 sigħat qabel id-doża li jmiss, tihux id-doża li nsejt u hu id-doża li jmiss fil-ħin tas-soltu. M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiehu.

Jekk tieqaf tiehu Vyndaqel

Tieqafx tiehu Vyndaqel qabel ma' tkellem it-tabib tiegħek. Peress li Vyndaqel jahdem billi jstabilizza il-proteina TTR, jekk tieqaf tiehu Vyndaqel, il-proteina ma tibqax aktar stabilizzata, u il-marda tiegħek tista' tmur għal-agħar.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' dan il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhru f'kulhadd.

Komuni ħafna: jistgħu jidhru f'iktar minn persuna 1 minn kull 10 huma mnizzla hawn taħt:

- Dijarea
- Infezzjoni fit-tratt urinarju (sintomi jistgħu jinkludu: uġiġħ u sensazzjoni ta' ħruq meta tghaddi l-awrina jew bżonn frekwenti biex tghaddi l-awrina)
- Infezzjoni vaġinali fin-nisa
- Uġiġħ fl-istonku u uġiġħ addominali

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizzla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tghin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Vyndaqel

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna tal-folja u fuq il-kartuna ta' barra. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranagg jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadexx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Vyndaqel

- Is-sustanza attiva hi tafamidis. Kull kapsula fiha 20 mg tafamidis meglumine mikronizzat ekwivalenti għal 12.2 mg ta' tafamidis.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma ġelatina (E 441), glicerina (E 422), sorbitol (E 420) [ara sezzjoni 2 "Vyndaqel fih sorbitol"], mannitol (E 421), sorbitan, yellow iron oxide (E 172), titanium dioxide (E 171), ilma ppurifikat, macrogol 400 (E 1521), sorbitan monooleate (E 494), polysorbate 80 (E 433), ethyl alcohol, isopropyl alcohol, polyvinyl acetate phthalate, propylene glycol (E 1520), carmine (E 120), brilliant blue FCF (E 133) u ammonium hydroxide (E 527).

Kif jidher Vyndaqel u l-kontenut tal-pakkett

Vyndaqel kapsuli rotob huma ta' kulur isfar, opak, b'forma oblunga (bejn wiehed u ieħor 21 mm) li fuqha hemm stampat "VYN 20" bl-aħmar. Vyndaqel huwa disponibbli f'żewġ daqsijiet ta' pakketti b'folji tal-PVC/PA/alu/PVC-alu/PET/Karta perforati għal dożi singoli: pakkett ta' 30 x 1 kapsuli rotob u pakkett ta' hafna b'90 kapsula rotob li fih 3 kaxxi, li kull waħda fiha 30 x 1 kapsuli rotob. Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Il-Belġju

Manifattur

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

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká Republika

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

Magyarország

Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Deutschland

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

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

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

España

Pfizer, S.L.
Télf: +34 91 490 99 00

France

Pfizer
Tél +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Tel: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Nederland

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

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

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'<{XX/SSSS}><{xahar SSSS}>

Din il-medicina kienet awtorizzata taht 'cirkustanzi eccezzjonali'.

Dan ifisser li minhabba li l-marda hija rari kien impossibbli li tinkiseb informazzjoni kompluta dwar din il-mediċina.

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ser tirrevedi kull tip ta' informazzjoni ġdida dwar din il-mediċina kull sena u dan il-fuljett ser jiġi aġġornat kif meħtieġ.

Sorsi oħra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-mediċina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>. Hemm ukoll links għal siti elettronici oħra dwar mard rari u kura.

Jekk qed issib diffikultà biex tara jew taqra dan il-fuljett jew tixtiequ f' disinn differenti, jekk jogħġbok ikkuntattja lill-uffiċju lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-Suq billi tuża n-numru tat-telefon li jinstab f'dan il-fuljett.

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Vyndaqel 61 mg kapsuli rotob tafamidis

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.
- Din il-mediċina għet mogħtija lilek. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju li mhux elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Vyndaqel u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Vyndaqel
3. Kif għandek tiehu Vyndaqel
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Vyndaqel
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Vyndaqel u għalxiex jintuża

Vyndaqel fih is-sustanza attiva tafamidis.

Vyndaqel huwa mediċina li tittratta marda msejha transthyretin amyloidosis. Transthyretin amyloidosis hija kkawżata minn proteina msemmija transthyretin (TTR) li ma tkunx qed taħdem sew. TTR hija proteina li ġgħorr sustanzi oħra, bħal ormoni, madwar il-ġisem.

F'pazjenti b'din il-marda, TTR titkisser u tista' tiffirma fibri msejha amyloid. Amyloid jista' jingema' bejn iċ-ċelloli f'qalbek (magħrufa bħala kardjomijopatija tat-tip transthyretin amyloid jew ATTR-CM) u f'postijiet oħra fil-ġisem. L-amyloid jikkawża s-sintomi ta' din il-marda. Meta dan iseħħ f'qalbek, iwaqqaf lil qalbek milli taħdem normali.

Vyndaqel, jista' jwaqqaf it-TTR milli jitkisser u milli jiffirma l-amyloid. Din il-mediċina tintuża biex jiġu ttrattati pazjenti adulti li qalbhom tkun għet affettwata (persuni b'kardjomijopatija sintomatika).

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Vyndaqel

Tihux Vyndaqel

Jekk inti allergiku għal tafamidis jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imnizzla fis-sezzjoni 6).

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek qabel ma tiehu Vyndaqel.

- Nisa li jista' jkollhom it-tfal għandhom jużaw miżuri ta' kontraċezzjoni waqt it-trattament b'Vyndaqel, u għandhom jibqgħu jużaw miżuri ta' kontraċezzjoni sa xahar wara li jitwaqqaf it-trattament b'Vyndaqel. M'hemmx dejta dwar l-użu ta' Vyndaqel f'nisa tqal.

Tfal u adoloxxenti

Tfal u adoloxxenti ma jkollhomx sintomi ta' transthyretin amyloidosis. Għalhekk, Vyndaqel ma jintużax fit-tfal u fl-adoloxxenti.

Mediċini oħra u Vyndaqel

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tieħu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċina oħra.

Għandek tavża lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tieħu xi wiehed minn dawn li ġejjin:

- mediċini anti-infjammatorji mhux steroidali
- mediċini dijuretiċi (eż. furosemide, bumetanide)
- mediċini kontra l-kanċer (eż. methotrexate, imatinib)
- statini (eż. rosuvastatin)
- mediċini antivirali (eż. oseltamivir, tenofovir, ganciclovir, adefovir, cidofovir, lamivudine, zidovudine, zalcitabine)

Tqala, treddiġ u fertilità

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tieħu din il-mediċina.

- M'għandekx tieħu Vyndaqel jekk inti tqila jew qed tredda'.
- Jekk tista' tinqabad tqila, għandek tuża miżuri ta' kontraċezzjoni waqt it-trattament u sa xahar wara li jitwaqqaf it-trattament.

Sewqan u thaddim ta' magni

Vyndaqel huwa mifhum li m'għandu l-ebda effett jew fit li xejn għandu effett fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni

Vyndaqel fih sorbitol

Din il-mediċina ma fihiex iktar minn 44 mg sorbitol f'kull kapsula. Sorbitol huwa sors ta' fructose.

3. Kif għandek tieħu Vyndaqel

Dejjem għandek tieħu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispizjar tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Id-doża rakkomandata hija ta' kapsula waħda ta' Vyndaqel 61 mg (tafamidis) li tittiehed darba kuljum.

Jekk tirremetti wara li tkun ħadt il-mediċina u tista' tidentifika l-kapsula ta' Vyndaqel intatta, għandek tieħu doża oħra ta' Vyndaqel fl-istess ġurnata; jekk ma tistax tidentifika il-kapsula ta' Vyndaqel, m'hemmx bżonn li tieħu doża oħra, u l-għada hu l-mediċina bħas-soltu.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Vyndaqel huwa għal użu orali.

Il-kapsula ratba għandha tinbela' sħiħa, mhux mgħaffġa jew maqsuma.

Il-kapsula tista' tittiehed mal-ikel jew mhux mal-ikel.

Istruzzjonijiet biex tiftah il-folji

- Ċarrat folja wahda individwali mill-kartuna tal-folja tul il-linja bit-toqob.
- Qaxxar il-karta fejn hemm il-vleġġa milwija biex tikxef il-fojl tal-aluminju.
- Imbotta l-kapsula minn ġol-fojl tal-aluminju mikxuf.

Jekk tiehu Vyndaqel aktar milli suppost

M'għandekx tiehu aktar kapsuli milli qallek it-tabib. Jekk tiehu aktar kapsuli milli qallek it-tabib, kellem lit-tabib tiegħek.

Jekk tinsa tiehu Vyndaqel

Jekk tinsa tiehu doża, hu l-kapsuli malli tiftakar. Jekk dan ikun fi żmien 6 sigħat qabel id-doża li jmiss, tiħux id-doża li nsejt u hu d-doża li jmiss fil-hin tas-soltu. M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiehu.

Jekk tieqaf tiehu Vyndaqel

Tiqafx tiehu Vyndaqel qabel ma' tkellem lit-tabib tiegħek. Peress li Vyndaqel jaħdem billi jstabilizza l-proteina TTR, jekk tieqaf tiehu Vyndaqel, il-proteina ma tibqax aktar stabbilizzata, u l-marda tiegħek tista' tkompli tавvanza.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Fi studji klinici, l-effetti sekondarji f'pazjenti li kienu qed jieħdu Vyndaqel kienu ġeneralment simili għal dawk ta' pazjenti li ma kinux qed jieħdu Vyndagel. Gass u elevazzjonijiet fit-testijiet tal-funzjoni tal-fwied ġew irrapporati aktar ta' spiss f'pazjenti b'ATTR-CM ikkurati b'Vyndagel.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'Appendiċi V. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Vyndaqel

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna tal-folja u fuq il-kartuna ta' barra. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għandekx tuża. Dawn il-mizuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Vyndaqel

- Is-sustanza attiva hi tafamidis. Kull kapsula ratba fiha 61 mg tafamidis mikronizzat.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma: ġelatina (E 441), glicerina (E 422), sorbitol (E 420) [ara sezzjoni 2 "Vyndaqel fih sorbitol"], mannitol (E 421), sorbitan, red iron oxide (E 172), ilma ppurifikat, macrogol 400 (E 1521), polysorbate 20 (E 432), povidone (K-value 90), butylated hydroxytoluene (E 321), ethyl alcohol, isopropyl alcohol, polyvinyl acetate phthalate, propylene glycol (E 1520), titanium dioxide (E 171), u ammonium hydroxide (E 527).

Kif jidher Vyndaqel u l-kontenut tal-pakkett

Vyndaqel kapsuli rotob huma ta' kulur kannella fl-aħmar, opaki, b'forma oblunga (bejn wieħed u ieħor 21 mm) li fuqha hemm stampat "VYN 61" bl-abjad. Vyndaqel huwa disponibbli f'żewġ daqsijiet ta' pakketti b'folji tal-PVC/PA/alu/PVC-alu/PET/Karta perforati għal doži singoli: pakkett ta' 30 x 1 kapsuli rotob u pakkett ta' ħafna b'90 kapsula ratba li fih 3 kartuni, li kull waħda fiha 30 x kapsuli rotob. Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-

Suq

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Il-Belġju

Manifattur

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

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká Republika

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

Magyarország

Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Ελλάδα

Pfizer Ελλάς Α.Ε.,
Τηλ.: +30 210 67 85 800

España

Pfizer, S.L.
Τέλεφ: +34 91 490 99 00

France

Pfizer
Τέλεφ +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

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

L-Irlanda

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

Ísland

Icepharma hf.
Τέλεφ: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.
Τέλεφ: +39 06 33 18 21

Κύπρος

Pfizer Ελλάς Α.Ε. (CYPRUS BRANCH),
Τηλ: +357 22 817690

Latvija

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská Republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Τέλεφ: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland

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

Sverige

Pfizer AB
Τέλεφ: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom

Pfizer Limited
Τέλεφ: +44 (0)1304 616161

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'<{XX/SSSS}>.

Sorsi oħra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>. Hemm ukoll links għal siti elettronici oħra dwar mard rari u kura.

Jekk qed issib diffikultà biex tara jew taqra dan il-fuljett jew tixtiequ f' disinn differenti, jekk jogħġbok ikkuntattja lill-uffiċju lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq billi tuża n-numru tat-telefon li jinstab f' dan il-fuljett.