

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Vyndaqel 20 mg zachte capsules

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Elke zachte capsule bevat 20 mg gemicroniseerd tafamidismeglumine, equivalent aan 12,2 mg tafamidis.

### Hulpstof(fen) met bekend effect

Elke zachte capsule bevat niet meer dan 44 mg sorbitol (E 420).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Zachte capsule.

Gele, ondoorschijnende, langwerpige (ongeveer 21 mm) capsule, rood bedrukt met 'VYN 20'.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Vyndaqel is geïndiceerd voor de behandeling van transthyretineamyloïdose bij volwassen patiënten met een stadium 1 symptomatische polyneuropathie om perifere neurologische stoornissen te vertragen.

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

De behandeling dient te worden gestart onder toezicht van een arts die deskundig is op het gebied van de behandeling van patiënten met transthyretineamyloïde polyneuropathie (ATTR-PN).

#### Dosering

De aanbevolen dosering van tafamidismeglumine is 20 mg oraal eenmaal daags.

Tafamidis en tafamidismeglumine zijn niet uitwisselbaar op een milligram-milligrambasis.

Als er na de inname wordt geïntaxt en de intacte Vyndaqel-capsule wordt in het braaksel aangetroffen, moet er, wanneer mogelijk, een extra dosis Vyndaqel worden ingenomen. Als er geen capsule in het braaksel wordt aangetroffen, is het niet nodig om nogmaals een dosis in te nemen. De volgende dag kan dan weer de gebruikelijke dosis Vyndaqel worden ingenomen.

## Speciale populaties

### *Ouderen*

Er is bij oudere patiënten ( $\geq 65$  jaar) geen dosisaanpassing noodzakelijk (zie rubriek 5.2).

### *Lever- en nierinsufficiëntie*

Er is geen dosisaanpassing noodzakelijk voor patiënten met nierinsufficiëntie of lichte tot matige leverinsufficiëntie. Er is een beperkte hoeveelheid gegevens beschikbaar over patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring minder dan of gelijk aan 30 ml/min). Er is geen onderzoek gedaan naar tafamidismeglumine bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie. Om die reden wordt voorzichtigheid aanbevolen (zie rubriek 5.2).

### *Pediatische patiënten*

Er is geen relevante toepassing van tafamidis bij pediatische patiënten.

## Wijze van toediening

Oraal gebruik.

De zachte capsules moeten in hun geheel worden doorgeslikt en mogen niet worden fijngemaakt of doorgesneden. Vyndaqel mag met of zonder voedsel worden ingenomen.

## **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

## **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens het gebruik van tafamidismeglumine en effectieve anticonceptie blijven gebruiken gedurende 1 maand na het stoppen met de behandeling met tafamidismeglumine (zie rubriek 4.6).

Tafamidismeglumine dient aan de standaard zorgbehandeling van patiënten met ATTR-PN toegevoegd te worden. Artsen dienen de patiënten te controleren en de noodzaak van een andere therapie, inclusief de noodzaak van een levertransplantatie, als onderdeel van deze standaardzorg, te blijven overwegen. Omdat er geen gegevens beschikbaar zijn over het gebruik van tafamidismeglumine na levertransplantatie, dient het gebruik van tafamidismeglumine bij patiënten die een levertransplantatie ondergaan, te worden gestaakt.

Dit geneesmiddel bevat niet meer dan 44 mg sorbitol in elke capsule. Sorbitol is een bron van fructose.

Er dient rekening gehouden te worden met het additieve effect van gelijktijdig toegediende producten die sorbitol (of fructose) bevatten en inname van sorbitol (of fructose) via de voeding.

De hoeveelheid sorbitol in geneesmiddelen voor oraal gebruik kan de biologische beschikbaarheid van andere gelijktijdig toegediende geneesmiddelen voor oraal gebruik beïnvloeden.

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

In een klinisch onderzoek bij gezonde vrijwilligers bleek dat 20 mg tafamidismeglumine het cytochroom-P450-enzym CYP3A4 niet induceert of remt.

*In vitro* remt tafamidis de efflux-transporter BCRP (het borstkankerresistentie-eiwit) met  $IC_{50}=1,16 \mu M$  en kan geneesmiddelinteracties veroorzaken bij klinisch relevante concentraties met substraten van deze transporter (zoals methotrexaat, rosuvastatine, imatinib). In een klinisch onderzoek bij gezonde deelnemers steeg de blootstelling van het BCRP-substraat rosuvastatine met ongeveer een factor 2 na meerdere doses tafamidis van 61 mg dagelijkse dosering.

Op dezelfde wijze remt tafamidis de opnametransporters OAT1 en OAT3 (organisch anion-transporters) met respectievelijk  $IC_{50}=2,9 \mu M$  en  $IC_{50}=2,36 \mu M$  en kan het bij klinisch relevante concentraties geneesmiddelinteracties veroorzaken met substraten van deze transporters (zoals NSAID's, bumetanide, furosemide, lamivudine, methotrexaat, oseltamivir, tenofovir, ganciclovir, adefovir, cidofovir, zidovudine, zalcitabine). Gebaseerd op *in-vitro*-gegevens werd bepaald dat de maximale voorspelde veranderingen in de AUC van OAT1- en OAT3-substraten minder dan 1,25 bedroegen voor de dosis tafamidismeglumine van 20 mg. Daarom leidt remming van OAT1- of OAT3-transporters door tafamidis naar verwachting niet tot klinisch significante interacties.

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd om het effect van andere geneesmiddelen op tafamidismeglumine te beoordelen.

#### Laboratoriumtestafwijking

Tafamidis kan de serumconcentraties van totaal thyroxine verlagen, zonder een daarmee gepaard gaande verandering in vrij thyroxine (T4) of schildklierstimulerend hormoon (TSH). Deze waarneming in de waarden van totaal thyroxine is waarschijnlijk het resultaat van een verminderde thyroxinebinding aan of verdringing van transthyretine (TTR) als gevolg van de hoge bindingsaffiniteit van tafamidis aan de TTR-thyroxinereceptor. Er zijn geen overeenkomstige klinische bevindingen passend bij schildklierdisfunctie waargenomen.

### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

#### Vrouwen die zwanger kunnen worden

Vanwege de lange halfwaardetijd van tafamidismeglumine moeten vrouwen die zwanger kunnen worden, tijdens en gedurende een maand na stopzetting van de behandeling anticonceptiemaatregelen treffen.

#### Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van tafamidismeglumine bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is ontwikkelingstoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Tafamidismeglumine wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen.

#### Borstvoeding

Uit beschikbare gegevens bij dieren is gebleken dat tafamidis in de moedermelk wordt uitgescheiden. Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Tafamidismeglumine mag niet worden gebruikt in de periode dat borstvoeding wordt gegeven.

#### Vruchtbaarheid

In niet-klinische onderzoeken is geen verstoring van de vruchtbaarheid waargenomen (zie rubriek 5.3).

### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen machines te bedienen**

Op basis van het farmacodynamische en farmacokinetische profiel wordt aangenomen dat tafamidismeglumine geen of een verwaarloosbare invloed heeft op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

## 4.8 Bijwerkingen

### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Een totaal aan klinische gegevens is een weerspiegeling van blootstelling van 127 patiënten met ATTR-PN aan 20 mg tafamidismeglumine per dag gedurende een periode van gemiddeld 538 dagen (variërend van 15 tot 994 dagen). De bijwerkingen waren over het algemeen licht tot matig van ernst.

### Lijst met bijwerkingen in tabelvorm

De bijwerkingen staan hieronder weergegeven op basis van de MedDRA-systeem/orgaanklassen en frequentiecategorieën met gebruikmaking van de standaardconventie: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) en soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ). Binnen de frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst. De onderstaande tabel geeft bijwerkingen weer die gemeld zijn uit het klinisch programma en hoe vaak ze zijn voorgekomen in de fase 3, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie (Fx-005).

<b>Systeem/orgaanklasse</b>	<b>Zeer vaak</b>
Infecties en parasitaire aandoeningen	Urineweginfectie
	Vaginale infectie
Maagdarmsstelselaandoeningen	Diarree
	Pijn in de bovenbuik

### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

## 4.9 Overdosering

### Symptomen

Er is minimale klinische ervaring met overdosering. Gedurende klinische onderzoeken namen twee patiënten die waren gediagnosticeerd met transthyretineamyloïde cardiomyopathie (ATTR-CM) per ongeluk één dosis tafamidismeglumine van 160 mg in zonder dat daarmee gepaard gaande bijwerkingen optraden. De hoogste dosis tafamidismeglumine die werd gegeven aan gezonde vrijwilligers in een klinisch onderzoek was 480 mg als enkelvoudige dosis. Er was één gemelde behandelingsgerelateerde bijwerking van lichte hordeolum bij deze dosis.

### Behandeling

In geval van overdosering dienen waar nodig standaard ondersteunende maatregelen te worden ingesteld.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Overige geneesmiddelen voor het zenuwstelsel, ATC-code:

### Werkingsmechanisme

Tafamidis is een selectieve stabilisator van TTR. Tafamidis bindt aan TTR op de thyroxinebindingsplaatsen, stabiliseert daardoor het tetrameer en vertraagt de splitsing tot monomeren, de snelheidsbeperkende stap in het amyloïdogene proces.

### Farmacodynamische effecten

Transthyretineamyloïdose is een ernstig invaliderende aandoening die wordt veroorzaakt door ophoping van verschillende onoplosbare fibrillaire eiwitten, of amyloïd, in de weefsels, in hoeveelheden die voldoende zijn om de normale werking te verstoren. De dissociatie van transthyretinetetrameren tot monomeren is de snelheidsbeperkende stap in de pathogenese van transthyretineamyloïdose. De gevouwen monomeren ondergaan partiële denaturatie en vormen alternatief gevouwen, monomere, amyloïdogene intermediairen. Deze intermediairen voegen zich vervolgens foutief samen tot oplosbare oligomeren, profilamenten, filamenten en amyloïdfibrillen. Tafamidis bindt zich met negatieve coöperativiteit aan de twee thyroxinebindingsplaatsen op de oorspronkelijke tetramere vorm van transthyretine, waardoor dissociatie ervan tot monomeren wordt voorkomen. Remming van de dissociatie van het TTR-tetrameer vormt de onderbouwing voor het gebruik van tafamidis om de ziekteprogressie bij stadium 1 ATTR-PN-patiënten te vertragen.

Er werd gebruikgemaakt van een TTR-stabiliseringstest als farmacodynamische marker en hierbij werd de stabiliteit van het TTR-tetrameer beoordeeld.

Tafamidis stabiliseerde zowel het wild-type TTR-tetrameer en de tetrameren van 14 TTR-varianten die klinisch werden getest na toediening van eenmaal daags tafamidis. Tafamidis stabiliseerde eveneens het TTR-tetrameer voor 25 varianten die *ex vivo* werden getest, hetgeen TTR-stabilisering van 40 amyloïdogene TTR-varianten aantoont.

### Klinische werkzaamheid en veiligheid

Het pivotal onderzoek met tafamidismeglumine bij stadium 1 ATTR-PN-patiënten was een multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek van 18 maanden. Het onderzoek beoordeelde de veiligheid en werkzaamheid van 20 mg tafamidismeglumine eenmaal daags bij 128 patiënten met ATTR-PN met de Val30Met-mutatie en hoofdzakelijk in stadium 1 van de aandoening; 126 van 128 patiënten hadden doorgaans geen hulp nodig bij het lopen. De primaire uitkomstmaten waren de 'Neuropathy Impairment Score of the Lower Limb' (NIS-LL – een beoordeling door de arts van het neurologisch onderzoek van de onderste ledematen) en de 'Norfolk Quality of Life - Diabetic Neuropathy' (Norfolk QOL-DN – een door de patiënt gemelde uitkomst en totaalscore voor Quality of Life [TQOL]). Andere uitkomstmaten waren onder andere samengestelde scores voor de functie van dikke zenuwvezels (zenuwgeleiding, vibratiedrempel en respons van de hartfrequentie op diepe inademing - HRDB) en voor dunne zenuwvezels (hittepijn- en koudedrempel en HRDB) en beoordeling van de voedingstoestand op basis van de gemodificeerde body mass index (mBMI – BMI vermenigvuldigd met de waarde van serumalbumine in g/l). Zesentachtig van de 91 patiënten die de behandelperiode van 18 maanden voltooiden werden vervolgens toegelaten tot een open-label vervolgonderzoek. In dit onderzoek kregen alle patiënten 20 mg tafamidismeglumine eenmaal daags voor een aanvullende periode van 12 maanden.

Na de behandeling van 18 maanden waren meer patiënten die met tafamidismeglumine behandeld waren, responders volgens de NIS-LL (verandering van minder dan 2 punten in de NIS-LL). De uitkomsten van de geprespecificeerde analyses van de primaire eindpunten worden in volgende tabel weergegeven:

<b>Vyndaqel versus placebo: NIS-LL en TQOL in maand 18 (onderzoek Fx-005)</b>		
	<b>Placebo</b>	<b>Vyndaqel</b>
<b>Geprepecificeerde ITT-analyse</b>	<b>N=61</b>	<b>N=64</b>
NIS-LL Responders (% Patiënten)	29,5%	45,3%
Vershil (Vyndaqel minus Placebo)	15,8%	
95% BI van verschil (p-waarde)	-0,9%, 32,5% (0,068)	
Verandering in TQOL t.o.v. uitgangswaarde <i>LSMean (SE)*</i>	7,2 (2,36)	2,0 (2,31)
Vershil in <i>LSMeans (SE)*</i>	-5,2 (3,31)	
95% BI van verschil (p-waarde)	-11,8, 1,3 (0,116)	
<b>Geprespecificeerde analyse van evalueerbare werkzaamheid</b>	<b>N=42</b>	<b>N=45</b>
NIS-LL Responders (% Patiënten)	38,1%	60,0%
Vershil (Vyndaqel minus Placebo)	21,9%	
95% BI van verschil (p-waarde)	1,4%, 42,4% (0,041)	
Verandering in TQOL t.o.v. uitgangswaarde <i>LSMean (SE)*</i>	8,9 (3,08)	0,1 (2,98)
Vershil in <i>LSMeans (SE)*</i>	-8,8 (4,32)	
95% BI van verschil (p-waarde)	-17,4, -0,2 (0,045)	
In de geprespecificeerde ITT NIS-LL Responder analyse, werden patiënten die omwille van levertransplantatie binnen 18 maanden stopten, als non-responders beschouwd. De geprespecificeerde analyse van evalueerbare werkzaamheid maakte gebruik van de waargenomen gegevens van de patiënten die de behandeling van 18 maanden volgens het protocol hadden voltooid.		

\*Least Square Mean (SE): kleinste kwadratengemiddelde (standaardfout)

Uit de secundaire eindpunten bleek dat behandeling met tafamidismeglumine leidde tot minder verslechtering van de neurologische functie en tot verbetering van de voedingstoestand (mBMI) in vergelijking met placebo, zoals aangetoond in de tabel hieronder.

<b>Veranderingen in secundaire eindpunten van uitgangswaarde tot maand 18 <i>LSMean (SE)*</i> (intention-to-treat-populatie) (onderzoek Fx-005)</b>				
	<b>Placebo N=61</b>	<b>Vyndaqel N=64</b>	<b>P- waarde</b>	<b>Vyndaqel % verandering t.o.v. placebo</b>
NIS-LL verandering t.o.v. uitgangswaarde <i>LS Mean (SE)</i>	5,8 (0,96)	2,8 (0,95)	0,027	-52%
Dikke zenuwvezels, verandering t.o.v. uitgangswaarde <i>LS Mean (SE)</i>	3,2 (0,63)	1,5 (0,62)	0,066	-53%
Dunne zenuwvezels, verandering t.o.v. uitgangswaarde <i>LS Mean (SE)</i>	1,6 (0,32)	0,3 (0,31)	0,005	-81%
mBMI, verandering t.o.v. uitgangswaarde <i>LS Mean (SE)</i>	-33,8 (11,8)	39,3 (11,5)	<0,0001	NA
mBMI werd verkregen uit het product van de serumalbumine en de body mass index Op basis van variantieanalyse met herhaalde metingen met de verandering ten opzichte van de uitgangswaarde als de afhankelijke variantie, een ongestructureerde covariantiematrix, de behandeling, de maand en behandeling-per-maand als vaste effecten en de proefpersoon als willekeurig effect in het model. NA = Niet van toepassing.				

In het open-label vervolgonderzoek was de mate van verandering in de NIS-LL gedurende de 12 maanden van behandeling gelijkwaardig aan wat was waargenomen bij die patiënten die gerandomiseerd naar en behandeld werden met tafamidis in de voorafgaande dubbelblinde periode van 18 maanden.

De effecten van tafamidis zijn beoordeeld bij patiënten met non-Val30Met ATTR-PN in een ondersteunend open-label onderzoek bij 21 patiënten en een observationeel onderzoek na het in de handel brengen bij 39 patiënten. Gebaseerd op de resultaten van deze onderzoeken, het werkingsmechanisme van tafamidis alsmede de resultaten van de TTR-stabilisering, wordt verwacht dat patiënten met stadium 1 ATTR-PN baat hebben bij tafamidismeglumine als gevolg van mutaties anders dan Val30Met.

De effecten van tafamidis zijn beoordeeld in een dubbelblinde, placebogecontroleerde, gerandomiseerde 3-armige onderzoek bij 441 patiënten met wild-type of erfelijke transthyretineamyloïde cardiomyopathie (ATTR-CM). De primaire analyse van gepoolde tafamidismeglumine (20 mg en 80 mg) versus placebo toonde een significante afname ( $p=0,0006$ ) van overlijden ongeacht de oorzaak en de frequentie van ziekenhuisopnames door cardiovasculaire oorzaak.

Een suprathérapeutische, enkelvoudige, orale dosis van 400 mg tafamidis-oplossing bij gezonde vrijwilligers leverde geen verlenging van het QTc-interval op.

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met tafamidis in alle subgroepen van pediatrische patiënten met transthyretineamyloïdose (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

Dit geneesmiddel is geregistreerd onder 'uitzonderlijke voorwaarden'. Dit betekent dat vanwege de zeldzaamheid van de ziekte het niet mogelijk was om volledige informatie over dit geneesmiddel te verkrijgen.

Het Europees Geneesmiddelenbureau zal alle nieuwe informatie die beschikbaar kan komen, ieder jaar beoordelen en zo nodig deze SPC aanpassen.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### Absorptie

Na orale toediening van de zachte capsule eenmaal daags wordt de maximale piekplasmaconcentratie ( $C_{max}$ ) bereikt binnen een mediane tijd van ( $t_{max}$ ) 4 uur na inname in nuchtere toestand. Bij gelijktijdige inname met een vetrijke, calorierijke maaltijd veranderde de absorptiesnelheid, echter niet de mate van absorptie. Deze resultaten onderbouwen inname van tafamidis met of zonder voedsel.

### Distributie

Tafamidis is in hoge mate eiwitgebonden (>99%) in plasma. Het schijnbare verdelingsvolume bij steady state is 16 liter.

De mate waarin tafamidis bindt aan plasma-eiwitten is beoordeeld met behulp van dierlijk en menselijk plasma. De affiniteit van tafamidis voor TTR is hoger dan die voor albumine. Daarom is het waarschijnlijk dat tafamidis in plasma bij voorkeur bindt aan TTR ondanks de significant hogere concentratie van albumine (600  $\mu$ M) dan die van TTR (3,6  $\mu$ M).

### Biotransformatie en eliminatie

Er is geen duidelijk bewijs dat tafamidis bij de mens via de gal wordt uitgescheiden. Op basis van preklinische gegevens wordt verondersteld dat tafamidis via glucuronidatie wordt gemetaboliseerd en via de gal wordt uitgescheiden. Deze weg van biotransformatie bij de mens is aannemelijk aangezien ongeveer 59% van de totale ingenomen dosis wordt teruggevonden in de feces en ongeveer 22% in de urine. Gebaseerd op populatiefarmacokinetische resultaten is de schijnbare orale klaring van tafamidismeglumine 0,228 l/u en de populatiegemiddelde halfwaardetijd ongeveer 49 uur.



## Dosislineariteit en lineariteit in de tijd

De blootstelling bij toediening eenmaal daags van tafamidismeglumine steeg met een oplopende dosis tot maximaal 480 mg als enkelvoudige dosis en als meerdere doses tot maximaal 80 mg/dag. Over het algemeen waren de stijgingen evenredig met de dosis of nagenoeg evenredig met de dosis en was de klaring van tafamidis in de loop der tijd stationair.

De farmacokinetische parameters waren vergelijkbaar na enkelvoudige en herhaalde toediening van 20 mg tafamidismeglumine, hetgeen wijst op het ontbreken van inductie of inhibitie van het metabolisme van tafamidis.

Uit resultaten bleek dat na toediening van eenmaal daags 15 mg tot 60 mg tafamidismeglumine als drank gedurende 14 dagen tegen dag 14 steady state werd bereikt.

## Speciale populaties

### *Leverinsufficiëntie*

Farmacokinetische gegevens wezen op een lagere systemische blootstelling (ongeveer 40%) en hogere totale klaring (0,52 l/u versus 0,31 l/u) van tafamidismeglumine bij patiënten met matige leverinsufficiëntie (Child-Pugh-score 7 t/m 9) in vergelijking met gezonde proefpersonen als gevolg van de grotere ongebonden fractie van tafamidis. Omdat patiënten met matige leverinsufficiëntie lagere TTR-waarden hebben dan gezonde proefpersonen is aanpassing van de dosis niet noodzakelijk omdat de stoichiometrie van tafamidis met het doeleiwit TTR voldoende zou moeten zijn om het TTR-tetrameer te stabiliseren. Over de blootstelling aan tafamidis bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie is niets bekend.

### *Nierinsufficiëntie*

Tafamidis is niet specifiek beoordeeld in een onderzoek gericht op patiënten met nierinsufficiëntie. De invloed van de creatinineklaring op de farmacokinetiek van tafamidis werd beoordeeld in een populatiefarmacokinetische analyse bij patiënten met een creatinineklaring hoger dan 18 ml/min. Farmacokinetische schattingen wezen niet op een verschil in de schijnbare orale klaring van tafamidis bij patiënten met een creatinineklaring van minder dan 80 ml/min vergeleken met patiënten met een creatinineklaring hoger dan of gelijk aan 80 ml/min. Een dosisaanpassing bij patiënten met nierinsufficiëntie wordt niet noodzakelijk geacht.

### *Ouderen*

Op basis van populatiefarmacokinetische resultaten hadden proefpersonen  $\geq 65$  jaar een gemiddeld 15% lagere schatting van de schijnbare orale klaring bij steady-state dan proefpersonen jonger dan 65 jaar. Het verschil in klaring leidt echter tot toenames van  $<20\%$  in de gemiddelde  $C_{\max}$  en AUC vergeleken met jongere proefpersonen en is niet klinisch significant.

## Farmacokinetische/farmacodynamische relatie(s)

Uit *in-vitro*-gegevens bleek dat tafamidis de cytochroom-P450-enzymen CYP1A2, CYP3A4, CYP3A5, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 en CYP2D6 niet significant remt. Tafamidis veroorzaakt naar verwachting geen klinisch relevante geneesmiddelinteractie als gevolg van inductie van CYP1A2, CYP2B6 of CYP3A4.

*In-vitro*-onderzoeken suggereren dat tafamidis bij klinisch relevante concentraties waarschijnlijk systemisch geen geneesmiddelinteracties veroorzaakt met substraten van uridinedifosfaat-glucuronosyltransferase (UGT). Tafamidis kan intestinale activiteiten van UGT1A1 remmen.

Tafamidis vertoonde een laag potentieel voor de remming van 'Multi-Drug-Resistant Protein' (MDR1) (ook wel bekend als P-glycoproteïne; P-gp), zowel systemisch als in het gastro-intestinale (GI) kanaal,

organisch kation-transporter 2 (OCT2), ‘Multidrug And Toxin Extrusion transporter’ 1 (MATE1) en MATE2K, organisch anion-transporterende polypeptide 1B1 (OATP1B1) en OATP1B3 bij klinisch relevante concentraties.

### 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, vruchtbaarheid en vroege embryonale ontwikkeling, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel. Bij onderzoek op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering en carcinogeniteit, bleek de lever het doelorgaan voor toxiciteit te zijn bij de verschillende geteste diersoorten. Effecten op de lever werden gezien bij blootstellingen van ongeveer  $\geq 2,5$  maal de humane AUC bij steady-state bij de klinische dosis van 20 mg tafamidismeglumine.

In een ontwikkelingstoxiciteitsonderzoek bij konijnen werd bij blootstellingen van ongeveer  $\geq 7,2$  maal de steady-state AUC bij de mens een lichte toename waargenomen van skeletmisvormingen en -variëaties, abortussen bij een paar vrouwtjeskonijnen, verminderde embryo-foetale overleving en verlaging van het foetale gewicht bij de klinische dosis van 20 mg tafamidismeglumine.

In het onderzoek met tafamidis naar pre- en postnatale ontwikkeling bij de rat daalde de overleving en het gewicht van de jongen na toediening bij het moederdier tijdens de dracht en lactatie met doses van 15 en 30 mg/kg/dag. Het lagere gewicht van de jongen bij mannelijke dieren werd in verband gebracht met een vertraagde seksuele rijping (separatie van de voorhuid) bij 15 mg/kg/dag. Een slechtere prestatie in een water-doolhofstest voor leervermogen en geheugen werd waargenomen bij 15 mg/kg/dag. Het NOAEL voor levensvatbaarheid en groei bij nakomelingen van de F1-generatie na toediening bij het moederdier tijdens de dracht en lactatie met tafamidis was 5 mg/kg/dag (equivalente dosis bij de mens = 0,8 mg/kg/dag). Deze dosis is ongeveer 4,6 maal hoger dan de klinische dosis van 20 mg tafamidismeglumine.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

#### Omhuulsel van de capsules

Gelatine (E 441)  
Glycerine (E 422)  
Geel ijzeroxide (E 172)  
Sorbitaan  
Sorbitol (E 420)  
Mannitol (E 421)  
Titaandioxide (E 171)  
Gezuiverd water

#### Inhoud van de capsules

Macrogol 400 (E 1521)  
Sorbitaanmono-oleaat (E 494)  
Polysorbaat 80 (E 433)

#### Drukinkt (Opacode paars)

Ethanol  
Isopropylalcohol  
Gezuiverd water  
Macrogol 400 (E 1521)

Polyvinylacetaatftalaat  
Propyleenglycol (E 1520)  
Karmijnzuur (E 120)  
Briljantblauw FCF (E 133)  
Ammoniumhydroxide (E 527) 28%

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

## **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 25°C.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

PVC/PA/alu/PVC-alu geperforeerde eenheidsblisterverpakkingen.

Verpakkingsgrootten: een verpakking van 30 x 1 zachte capsules en een multipack van 90 (3 verpakkingen van 30 x 1) zachte capsules.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Brussel  
België

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

## **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 16 november 2011  
Datum van laatste verlenging: 22 juli 2016

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Vyndaqel 61 mg zachte capsules

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke zachte capsule bevat 61 mg gemicroniseerd tafamidis.

### Hulpstof(fen) met bekend effect

Elke zachte capsule bevat niet meer dan 44 mg sorbitol (E 420).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Zachte capsule.

Roodachtig bruine, ondoorschijnende, langwerpige (ongeveer 21 mm) capsule, wit bedrukt met 'VYN 61'.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Vyndaqel is geïndiceerd voor de behandeling van wild-type of erfelijke transthyretineamyloïdose bij volwassen patiënten met cardiomyopathie (ATTR-CM).

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling dient te worden gestart onder toezicht van een arts die deskundig is op het gebied van de behandeling van patiënten met amyloïdose of cardiomyopathie.

Wanneer er een vermoeden is bij patiënten met een specifieke medische voorgeschiedenis of tekenen van hartfalen of cardiomyopathie, moet er een etiologische diagnose worden gesteld door een arts die deskundig is op het gebied van de behandeling van amyloïdose of cardiomyopathie om ATTR-CM te bevestigen en AL-amyloïdose uit te sluiten voordat er met het gebruik van tafamidis wordt gestart, met gebruikmaking van geschikte beoordelingshulpmiddelen zoals: botscintigrafie en bloed/urineanalyse, en/of histologische beoordeling aan de hand van een biopsie en transthyretine (TTR) genotypering om de wild-type of de erfelijke variant te karakteriseren.

### Dosering

De aanbevolen dosering is één capsule Vyndaqel 61 mg (tafamidis) oraal eenmaal daags (zie rubriek 5.1).

Vyndaqel 61 mg (tafamidis) komt overeen met 80 mg tafamidismeglumine. Tafamidis en tafamidismeglumine zijn niet onderling uitwisselbaar op basis van de hoeveelheid mg (zie rubriek 5.2).

Met het gebruik van Vyndaqel dient zo vroeg mogelijk in het verloop van de ziekte te worden gestart zodat het klinische effect op de ziekteprogressie zich nog meer uitgesproken kan manifesteren. Daarentegen dient de beslissing om de behandeling te starten of voort te zetten, wanneer aan amyloïd gerelateerde hartschade verder gevorderd is, zoals bij NYHA-klasse III, te worden genomen op basis van het oordeel van een arts die deskundig is op het gebied van de behandeling van patiënten met amyloïdose of cardiomyopathie (zie rubriek 5.1). Er zijn beperkte klinische gegevens voor patiënten met NYHA-klasse IV.

Als er na de inname wordt gebrakt en de intacte Vyndaqel-capsule wordt in het braaksel aangetroffen, moet er, wanneer mogelijk, een extra dosis Vyndaqel worden ingenomen. Als er geen capsule in het braaksel wordt aangetroffen, is het niet nodig om nogmaals een dosis in te nemen. De volgende dag kan dan weer de gebruikelijke dosis Vyndaqel worden ingenomen.

### Speciale populaties

#### *Ouderen*

Er is bij oudere patiënten ( $\geq 65$  jaar) geen dosisaanpassing noodzakelijk (zie rubriek 5.2).

#### *Lever- en nierinsufficiëntie*

Er is geen dosisaanpassing noodzakelijk voor patiënten met nierinsufficiëntie of lichte tot matige leverinsufficiëntie. Er is een beperkte hoeveelheid gegevens beschikbaar over patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring minder dan of gelijk aan 30 ml/min). Er is geen onderzoek gedaan naar tafamidis bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie. Om die reden wordt voorzichtigheid aanbevolen (zie rubriek 5.2).

#### *Pediatrische patiënten*

Er is geen relevante toepassing van tafamidis bij pediatrische patiënten.

### Wijze van toediening

Oraal gebruik.

De zachte capsules moeten in hun geheel worden doorgeslikt en mogen niet worden fijngemaakt of doorgesneden. Vyndaqel mag met of zonder voedsel worden ingenomen.

## **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

## **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens het gebruik van tafamidis en effectieve anticonceptie blijven gebruiken gedurende 1 maand na het stoppen met de behandeling met tafamidis (zie rubriek 4.6).

Tafamidis dient aan de standaard zorgbehandeling van patiënten met transthyretineamyloïdose toegevoegd te worden. Artsen dienen patiënten te controleren en de noodzaak van een andere therapie, inclusief de noodzaak van een orgaantransplantatie, als onderdeel van deze standaardzorg, te blijven overwegen. Omdat er geen gegevens beschikbaar zijn over het gebruik van tafamidis bij orgaantransplantatie, dient het gebruik van tafamidis bij patiënten die een orgaantransplantatie ondergaan, te worden gestaakt.

Verhoging van leverfunctietestwaarden en afname van thyroxine kunnen optreden (zie rubriek 4.5 en 4.8).

Dit geneesmiddel bevat niet meer dan 44 mg sorbitol in elke capsule. Sorbitol is een bron van fructose.

Er dient rekening gehouden te worden met het additieve effect van gelijktijdig toegediende producten die sorbitol (of fructose) bevatten en inname van sorbitol (of fructose) via de voeding.

De hoeveelheid sorbitol in geneesmiddelen voor oraal gebruik kan de biologische beschikbaarheid van andere gelijktijdig toegediende geneesmiddelen voor oraal gebruik beïnvloeden.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

In een klinisch onderzoek bij gezonde vrijwilligers bleek dat 20 mg tafamidismeglumine het cytochroom-P450-enzym CYP3A4 niet induceert of remt.

*In vitro* remt tafamidis de efflux-transporter BCRP (het borstkankerresistentie-eiwit) bij de dosis tafamidis van 61 mg/dag met  $IC_{50}=1,16 \mu M$  en kan geneesmiddelinteracties veroorzaken bij klinisch relevante concentraties met substraten van deze transporter (zoals methotrexaat, rosuvastatine, imatinib). In een klinisch onderzoek bij gezonde deelnemers steeg de blootstelling van het BCRP-substraat rosuvastatine met ongeveer een factor 2 na meerdere doses tafamidis van 61 mg dagelijkse dosering.

Op dezelfde wijze remt tafamidis de opnametransporters OAT1 en OAT3 (organisch anion-transporters) met respectievelijk  $IC_{50}=2,9 \mu M$  en  $IC_{50}=2,36 \mu M$  en kan het bij klinisch relevante concentraties geneesmiddelinteracties veroorzaken met substraten van deze transporters (zoals niet-steroïde ontstekingsremmers, bumetanide, furosemide, lamivudine, methotrexaat, oseltamivir, tenofovir, ganciclovir, adefovir, cidofovir, zidovudine, zalcitabine). Gebaseerd op *in-vitro*-gegevens werd bepaald dat de maximale voorspelde veranderingen in de AUC van OAT1- en OAT3-substraten minder dan 1,25 bedroegen voor de dosis tafamidis van 61 mg. Daarom leidt remming van OAT1- of OAT3-transporters door tafamidis naar verwachting niet tot klinisch significante interacties.

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd om het effect van andere geneesmiddelen op tafamidis te beoordelen.

#### Laboratoriumtestafwijking

Tafamidis kan de serumconcentraties van totaal thyroxine verlagen, zonder een daarmee gepaard gaande verandering in vrij thyroxine (T4) of schildklierstimulerend hormoon (TSH). Deze waarneming in de waarden van totaal thyroxine is waarschijnlijk het resultaat van een verminderde thyroxinebinding aan of verdringing van TTR als gevolg van de hoge bindingsaffiniteit van tafamidis aan de TTR-thyroxinereceptor. Er zijn geen overeenkomstige klinische bevindingen passend bij schildklierdisfunctie waargenomen.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### Vrouwen die zwanger kunnen worden

Vanwege de lange halfwaardetijd van tafamidis moeten vrouwen die zwanger kunnen worden, tijdens en gedurende een maand na stopzetting van de behandeling anticonceptie maatregelen treffen.

##### Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van tafamidis bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is ontwikkelingstoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Tafamidis wordt niet aanbevolen voor

gebruik tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen.

### Borstvoeding

Uit beschikbare gegevens bij dieren is gebleken dat tafamidis in de moedermelk wordt uitgescheiden. Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Tafamidis mag niet worden gebruikt in de periode dat borstvoeding wordt gegeven.

### Vruchtbaarheid

In niet-klinische onderzoeken is geen verstoring van de vruchtbaarheid waargenomen (zie rubriek 5.3).

## **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen machines te bedienen**

Op basis van het farmacodynamische en farmacokinetische profiel wordt aangenomen dat tafamidis geen of een verwaarloosbare invloed heeft op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

## **4.8 Bijwerkingen**

### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De veiligheidsgegevens weerspiegelen blootstelling van 176 patiënten met ATTR-CM aan 80 mg (toegediend als 4 x 20 mg) tafamidismeglumine dagelijks toegediend in een 30 maanden durend placebogecontroleerd onderzoek bij patiënten gediagnosticeerd met ATTR-CM (zie rubriek 5.1).

De frequentie van bijwerkingen bij patiënten behandeld met 80 mg tafamidismeglumine was over het algemeen hetzelfde en vergelijkbaar met placebo.

De volgende bijwerkingen werden vaker gemeld bij patiënten die werden behandeld met tafamidismeglumine 80 mg in vergelijking met placebo: flatulentie [8 patiënten (4,5%) versus 3 patiënten (1,7%)] en leverfunctietestwaarden verhoogd [6 patiënten (3,4%) versus 2 patiënten (1,1%)]. Een causaal verband is niet vastgesteld.

Veiligheidsgegevens voor 61 mg tafamidis zijn beschikbaar uit een open-label langetermijn-vervolgonderzoek.

### Lijst met bijwerkingen in tabelvorm

De bijwerkingen staan hieronder weergegeven op basis van de MedDRA-systeem/orgaanklassen en frequentiecategorieën met gebruikmaking van de standaardconventie: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) en soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ). Binnen de frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst. De bijwerkingen in de onderstaande tabel zijn van cumulatieve klinische gegevens bij ATTR-CM-deelnemers.

<b>Systeem/orgaanklasse</b>	<b>Vaak</b>
Maagdarmstelselaandoeningen	Diarree
Huid- en onderhuidaandoeningen	Huiduitslag Pruritus

### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend



worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#).

## 4.9 Overdosering

### Symptomen

Er is minimale klinische ervaring met overdosering. Gedurende klinische onderzoeken namen twee patiënten die waren gediagnosticeerd met ATTR-CM per ongeluk één dosis tafamidismeglumine van 160 mg in zonder dat daarmee gepaard gaande bijwerkingen optraden. De hoogste dosis tafamidismeglumine die werd gegeven aan gezonde vrijwilligers in een klinisch onderzoek was 480 mg als enkelvoudige dosis. Er was één gemelde behandelingsgerelateerde bijwerking van lichte hordeolum bij deze dosis.

### Behandeling

In geval van overdosering dienen waar nodig standaard ondersteunende maatregelen te worden ingesteld.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Overige geneesmiddelen voor het zenuwstelsel, ATC-code: N07XX08

### Werkingsmechanisme

Tafamidis is een selectieve stabilisator van TTR. Tafamidis bindt aan TTR op de thyroxinebindingsplaatsen, stabiliseert daardoor het tetrameer en vertraagt de splitsing tot monomeren, de snelheidsbeperkende stap in het amyloïdogene proces.

### Farmacodynamische effecten

Transthyretineamyloïdose is een ernstig invaliderende aandoening die wordt veroorzaakt door ophoping van verschillende onoplosbare fibrillaire eiwitten, of amyloïd, in de weefsels, in hoeveelheden die voldoende zijn om de normale werking te verstoren. De dissociatie van transthyretinetetrameren tot monomeren is de snelheidsbeperkende stap in de pathogenese van transthyretineamyloïdose. De gevouwen monomeren ondergaan partiële denaturatie en vormen alternatief gevouwen, monomere, amyloïdogene intermediären. Deze intermediären voegen zich vervolgens foutief samen tot oplosbare oligomeren, profilamenten, filamenten en amyloïdfibrillen. Tafamidis bindt zich met negatieve coöperativiteit aan de twee thyroxinebindingsplaatsen op de oorspronkelijke tetramere vorm van transthyretine, waardoor dissociatie ervan tot monomeren wordt voorkomen. Remming van de dissociatie van het TTR-tetrameer vormt de onderbouwing voor het gebruik van tafamidis bij ATTR-CM-patiënten.

Er werd gebruikgemaakt van een TTR-stabiliseringstest als farmacodynamische marker en hierbij werd de stabiliteit van het TTR-tetrameer beoordeeld.

Tafamidis stabiliseerde zowel het wild-type TTR-tetrameer en de tetrameren van 14 TTR-varianten die klinisch werden getest na toediening eenmaal daags van tafamidis. Tafamidis stabiliseerde eveneens het TTR-tetrameer voor 25 varianten die *ex vivo* werden getest, hetgeen TTR-stabilisering van 40 amyloïdogene TTR-genotypes aantoont.

In een multicenter, internationaal, dubbelblind, placebogecontroleerd, gerandomiseerd onderzoek (zie rubriek Klinische werkzaamheid en veiligheid) werd TTR-stabilisering waargenomen in maand 1 waarna deze werd gehandhaafd tot en met maand 30.

Biomarkers geassocieerd met hartfalen (NT-proBNP en troponine I) toonden een gunstiger beeld voor Vyndaqel dan voor placebo.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid werd aangetoond in een multicenter, internationaal, dubbelblind, placebogecontroleerd, gerandomiseerd onderzoek met 3 groepen bij 441 patiënten met wild-type of erfelijke ATTR-CM.

De patiënten werden gerandomiseerd naar tafamidismeglumine 20 mg (n=88) of 80 mg [toegediend als vier 20 mg tafamidismeglumine capsules] (n=176) of daarop lijkende placebo (n=177) eenmaal daags, als aanvulling op de standaardzorg (d.w.z. diuretica) gedurende 30 maanden. De toewijzing van de behandeling werd gestratificeerd naar de aanwezigheid of afwezigheid van een variant TTR-genotype en naar de ernst van de ziekte bij aanvang van het onderzoek (NYHA-klasse). In tabel 1 worden de demografische gegevens en de beginkenmerken van de patiënten beschreven.

**Tabel 1: Demografische gegevens en beginkenmerken van de patiënten**

<b>Kenmerk</b>	<b>Gepoolde tafamidis N=264</b>	<b>Placebo N=177</b>
Leeftijd — jaar		
Gemiddeld (standaarddeviatie)	74,5 (7,2)	74,1 (6,7)
Mediaan (minimum, maximum)	75 (46, 88)	74 (51, 89)
Geslacht — aantal (%)		
Mannelijk	241 (91,3)	157 (88,7)
Vrouwelijk	23 (8,7)	20 (11,3)
TTR-genotype — aantal (%)		
ATTRm	63 (23,9)	43 (24,3)
ATTRwt	201 (76,1)	134 (75,7)
NYHA-klasse — aantal (%)		
NYHA-klasse I	24 (9,1)	13 (7,3)
NYHA-klasse II	162 (61,4)	101 (57,1)
NYHA-klasse III	78 (29,5)	63 (35,6)

Afkortingen: ATTRm=variant transthyretineamyloïd, ATTRwt=wild-type transthyretineamyloïd, NYHA='New York Heart Association'.

Voor de primaire analyse werd gebruikgemaakt van een hiërarchische combinatie met toepassing van de methode van Finkelstein-Schoenfeld (F-S) op overlijden ongeacht de oorzaak en de frequentie van ziekenhuisopnames door cardiovasculaire oorzaak, wat is gedefinieerd als het aantal keren dat een proefpersoon in het ziekenhuis wordt opgenomen voor cardiovasculaire morbiditeit. De methode vergeleek iedere patiënt met alle andere patiënten binnen elk stratum op een paarsgewijze manier die hiërarchisch voortgezet wordt met overlijden ongeacht de oorzaak gevolgd door de frequentie van ziekenhuisopnames door cardiovasculaire oorzaak wanneer patiënten niet op basis van overlijden gedifferentieerd kunnen worden.

In deze analyse werd een significante afname ( $p=0,0006$ ) van overlijden ongeacht de oorzaak en de frequentie van ziekenhuisopnames door cardiovasculaire oorzaak aangetoond in de gepoolde dosisgroepen met tafamidis 20 mg en 80 mg versus placebo (tabel 2).

**Tabel 2: Primaire analyse met de methode van Finkelstein-Schoenfeld (F-S) van overlijden ongeacht de oorzaak en frequentie van ziekenhuisopnames door cardiovasculaire oorzaak**

Primaire analyse	Gepoolde tafamidis N=264	Placebo N=177
Aantal (%) proefpersonen in leven* in maand 30	186 (70,5)	101 (57,1)
Gemiddeld aantal ziekenhuisopnames door cardiovasculaire oorzaak gedurende 30 maanden (per patiënt per jaar) bij degenen die in maand 30 in leven zijn†	0,297	0,455
p-waarde van de F-S-methode	0,0006	

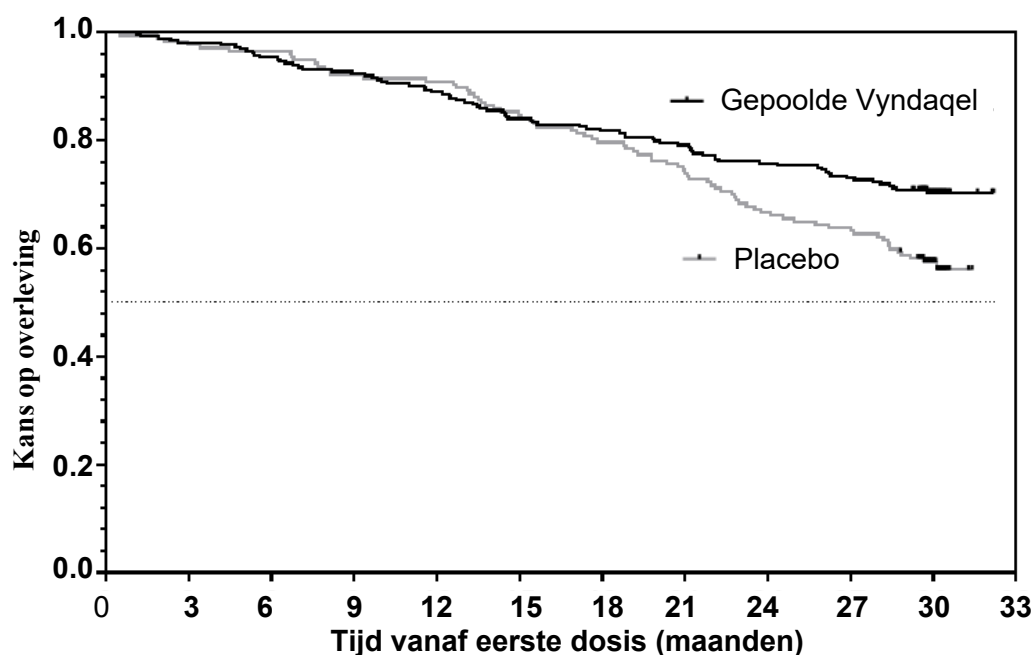
\* Harttransplantatie en implantatie van een mechanisch steunhart worden beschouwd als indicatoren van een naderend eindstadium. Daarom worden deze proefpersonen in de analyse als equivalent aan overleden behandeld en zijn die proefpersonen niet opgenomen in de telling van het 'aantal proefpersonen in leven in maand 30', ook al zijn die proefpersonen nog in leven gebaseerd op een beoordeling van de vitale toestand na 30 maanden follow-up.

† Beschrijvend gemiddelde van degenen die de 30 maanden overleefden.

De analyse van de afzonderlijke onderdelen van de primaire analyse (overlijden ongeacht de oorzaak en ziekenhuisopname door cardiovasculaire oorzaak) toonde ook significante dalingen voor tafamidis aan vergeleken met placebo.

De hazardratio uit het Cox-proportionele hazardmodel met betrekking tot overlijden ongeacht de oorzaak voor gepoolde tafamidis bedroeg 0,698 (95%-BI 0,508, 0,958), wat wijst op een afname van 30,2% van het risico op overlijden vergeleken met de placebogroep (p=0,0259). Een Kaplan-Meier-grafiek van de tijd tot het voorval overlijden ongeacht de oorzaak wordt getoond in afbeelding 1.

**Afbeelding 1: Overlijden ongeacht de oorzaak\***



Proefpersonen die risico blijven lopen (cumulatieve voorvallen)

Gepoolde VYNDAQEL	264	259	252	244	235	222	216	209	200	193	99	0
Placebo	177	173	171	163	161	150	141	131	118	113	51	0
	0	4	6	14	16	27	36	46	59	64	75	76

\* Harttransplantaties en mechanische steunharten worden beschouwd als overlijden. Hazardratio uit het Cox-proportionele hazardmodel met behandeling, TTR-genotype (variant en wild-type), en 'New York Heart Association' (NYHA) -classificatie bij aanvang van het onderzoek (NYHA-klasse I en II gecombineerd en NYHA-klasse III) als factoren.

Er waren significant minder ziekenhuisopnames door cardiovasculaire oorzaak met tafamidis dan met placebo, met een risicoreductie van 32,4% (tabel 3).

**Tabel 3: Frequentie van ziekenhuisopnames door cardiovasculaire oorzaak**

	<b>Gepoolde tafamidis N=264</b>	<b>Placebo N=177</b>
Totaal (%) aantal proefpersonen met ziekenhuisopnames door cardiovasculaire oorzaak	138 (52,3)	107 (60,5)
Ziekenhuisopnames door cardiovasculaire oorzaak per jaar*	0,4750	0,7025
Verskil in behandeling tussen gepoolde tafamidis en placebo (relatieve risicoratio)*	0,6761	
p-waarde*	<0,0001	

Afkorting: NYHA='New York Heart Association'.

\* Deze analyse was gebaseerd op een Poisson-regressiemodel met behandeling, TTR-genotype (variant en wild-type), 'New York Heart Association' (NYHA) -classificatie bij aanvang van het onderzoek (NYHA-klasse I en II gecombineerd en NYHA-klasse III), interactie tussen behandeling en TTR-genotype, en interactie tussen behandeling en NYHA-klasse bij aanvang van het onderzoek als factoren.

Het behandelingseffect van tafamidis op functioneel vermogen en gezondheidstoestand werd beoordeeld aan de hand van respectievelijk de 6 minuten-looptest (6MWT, '6-Minute Walk Test') en de 'Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-Overall Summary' (KCCQ-OS) -score (bestaand uit de domeinen totale symptomen, lichamelijke beperking, levenskwaliteit en sociale beperking). Een significant behandelingseffect ten gunste van tafamidis werd eerst waargenomen in maand 6 en het bleef constant tot en met maand 30 voor zowel de 6MWT-afstand als de KCCQ-OS-score (tabel 4).

**Tabel 4: 6MWT en KCCQ-OS en afzonderlijke domeinscores**

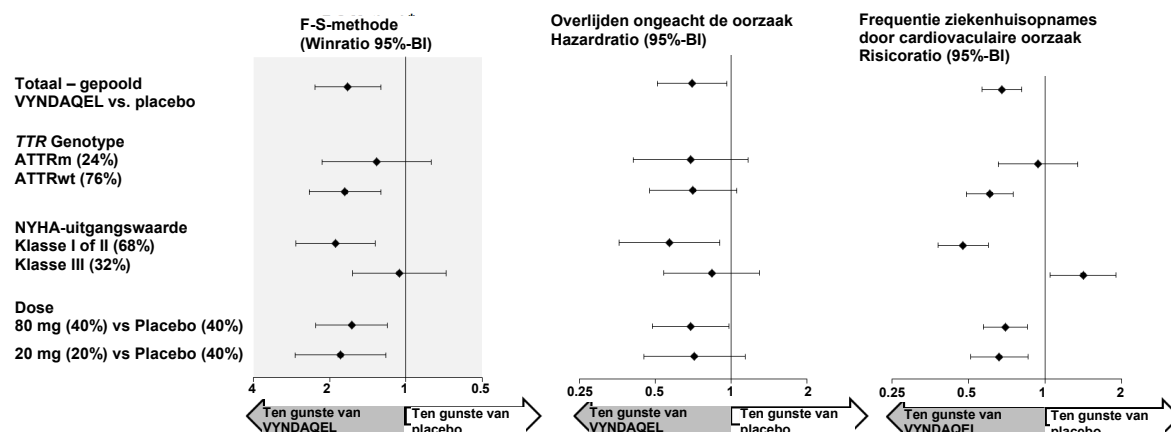
Eindpunten	Uitgangswaarde gemiddelde (SD)		Verandering van uitgangswaarde tot maand 30, LS-gemiddelde (SE)		Behandelingsverschil met placebo LS-gemiddelde (95%-BI)	p-waarde
	Gepoolde Tafamidis N=264	Placebo N=177	Gepoolde Tafamidis	Placebo		
<b>6MWT* (meter)</b>	350,55 (121,30)	353,26 (125,98)	-54,87 (5,07)	-130,55 (9,80)	75,68 (57,56, 93,80)	p<0,0001
<b>KCCQ-OS*</b>	67,27 (21,36)	65,90 (21,74)	-7,16 (1,42)	-20,81 (1,97)	13,65 (9,48, 17,83)	p<0,0001

\* Hogere waarden wijzen op een betere gezondheidstoestand.

Afkortingen: 6MWT=6 minuten-looptest; KCCQ-OS='Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-Overall Summary'; LS=kleinste kwadraten; BI=betrouwbaarheidsinterval.

Resultaten van de F-S-methode aangegeven door de winratio voor het gecombineerde eindpunt en de onderdelen ervan (overlijden ongeacht de oorzaak en frequentie van ziekenhuisopnames door cardiovasculaire oorzaak) waren constant ten gunste van tafamidis vergeleken met placebo per dosis en in alle subgroepen (wild-type, variant en NYHA-klasse I en II, en III) behalve voor de frequentie van ziekenhuisopnames door cardiovasculaire oorzaak bij NYHA-klasse III (afbeelding 2), die hoger is in de met tafamidis behandelde groep vergeleken met placebo (zie rubriek 4.2). Analyses van de 6MWT en KCCQ-OS waren ook ten gunste van tafamidis vergeleken met placebo in elke subgroep.

## Afbeelding 2: Resultaten van de F-S-methode en onderdelen per subgroep en dosis



Afkortingen: ATTRm=variant transthyretineamyloïd, ATTRwt=wild-type transthyretineamyloïd, F-S=Finkelstein-Schoenfeld, BI=betrouwbaarheidsinterval.

\* F-S-resultaten weergegeven met winratio (gebaseerd op overlijden ongeacht de oorzaak en frequentie van ziekenhuisopnames door cardiovasculaire oorzaak). De winratio is het aantal paren van behandelde patiënten met 'winst' gedeeld door het aantal paren van placebopatiënten met 'winst'.

Harttransplantaties en mechanische steunharten behandeld als overlijden.

Door de F-S-methode afzonderlijk op elke dosisgroep toe te passen, verminderde tafamidis de combinatie van sterfte door alle oorzaken en de frequentie van cardiovasculair-gerelateerde ziekenhuisopnames voor zowel de dosis van 80 mg als 20 mg wanneer vergeleken met placebo (respectievelijk  $p = 0,0030$  en  $p = 0,0048$ ). Resultaten van de primaire analyse, 6MWT op maand 30 en KCCQ-OS op maand 30, waren statistisch significant voor zowel de tafamidismeglumine 80 mg en 20 mg dosis versus placebo, met vergelijkbare resultaten voor beide doses.

Gegevens over de werkzaamheid van 61 mg tafamidis zijn niet beschikbaar, aangezien deze formulering niet is geëvalueerd in het dubbelblinde, placebo-gecontroleerde, gerandomiseerde fase 3-onderzoek. De relatieve biologische beschikbaarheid van tafamidis 61 mg is vergelijkbaar met tafamidismeglumine 80 mg in steady-state (zie rubriek 5.2).

Een suprathérapeutische, enkelvoudige orale dosis van 400 mg tafamidismeglumine-oplossing bij gezonde vrijwilligers leverde geen verlenging van het QTc-interval op.

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met tafamidis in alle subgroepen van pediatrische patiënten met transthyretineamyloïdose (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie

Na orale toediening van de zachte capsule eenmaal daags wordt de maximale piek plasmaconcentratie ( $C_{max}$ ) bereikt binnen een mediane tijd ( $t_{max}$ ) van 4 uur voor tafamidis 61 mg en 2 uur voor tafamidismeglumine 80 mg (4 x 20 mg) na inname in nuchtere toestand. Bij gelijktijdige inname met een vetrijke, calorierijke maaltijd veranderde de absorptiesnelheid, echter niet de mate van absorptie. Deze resultaten onderbouwen inname van tafamidis met of zonder voedsel.

### Distributie

Tafamidis is in hoge mate eiwitgebonden (>99%) in plasma. Het schijnbare verdelingsvolume bij steady state is 18,5 liter.

De mate waarin tafamidis bindt aan plasma-eiwitten is beoordeeld met behulp van dierlijk en menselijk plasma. De affiniteit van tafamidis voor TTR is hoger dan die voor albumine. Daarom is het

waarschijnlijk dat tafamidis in plasma bij voorkeur bindt aan TTR ondanks de significant hogere concentratie van albumine (600  $\mu$ M) dan die van TTR (3,6  $\mu$ M).

### Biotransformatie en eliminatie

Er is geen duidelijk bewijs dat tafamidis bij de mens via de gal wordt uitgescheiden. Op basis van preklinische gegevens wordt verondersteld dat tafamidis via glucuronidatie wordt gemetaboliseerd en via de gal wordt uitgescheiden. Deze weg van biotransformatie bij de mens is aannemelijk aangezien ongeveer 59% van de totale ingenomen dosis wordt teruggevonden in de feces en ongeveer 22% in de urine. Gebaseerd op populatiefarmacokinetische resultaten is de schijnbare orale klaring van tafamidis 0,263 l/u en de populatiegemiddelde halfwaardetijd ongeveer 49 uur.

### Dosislineariteit en lineariteit in de tijd

De blootstelling bij toediening eenmaal daags van tafamidismeglumine steeg met een oplopende dosis tot maximaal 480 mg als enkelvoudige dosis en als meerdere doses tot maximaal 80 mg/dag. Over het algemeen waren de stijgingen evenredig met de dosis of nagenoeg evenredig met de dosis en was de klaring van tafamidis in de loop der tijd stationair.

De relatieve biologische beschikbaarheid van tafamidis 61 mg is vergelijkbaar met tafamidismeglumine 80 mg bij steady state. Tafamidis en tafamidismeglumine zijn niet onderling uitwisselbaar op basis van de hoeveelheid mg.

De farmacokinetische parameters waren vergelijkbaar na enkelvoudige en herhaalde toediening van een dosis van 20 mg tafamidismeglumine, hetgeen wijst op het ontbreken van inductie of inhibitie van het metabolisme van tafamidis.

Uit resultaten bleek dat na toediening van eenmaal daags 15 mg tot 60 mg tafamidismeglumine als drank gedurende 14 dagen tegen dag 14 steady state werd bereikt.

### Speciale populaties

#### *Leverinsufficiëntie*

Farmacokinetische gegevens wezen op een lagere systemische blootstelling (ongeveer 40%) en hogere totale klaring (0,52 l/u versus 0,31 l/u) van tafamidismeglumine bij patiënten met matige leverinsufficiëntie (Child-Pugh-score 7 t/m 9) in vergelijking met gezonde proefpersonen als gevolg van de grotere ongebonden fractie van tafamidis. Omdat patiënten met matige leverinsufficiëntie lagere TTR-waarden hebben dan gezonde proefpersonen is aanpassing van de dosis niet noodzakelijk omdat de stoichiometrie van tafamidis met het doeleiwit TTR voldoende zou moeten zijn om het TTR-tetrameer te stabiliseren. Over de blootstelling aan tafamidis bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie is niets bekend.

#### *Nierinsufficiëntie*

Tafamidis is niet specifiek beoordeeld in een onderzoek gericht op patiënten met nierinsufficiëntie. De invloed van de creatinineklaring op de farmacokinetiek van tafamidis werd beoordeeld in een populatiefarmacokinetische analyse bij patiënten met een creatinineklaring hoger dan 18 ml/min. Farmacokinetische schattingen wezen niet op een verschil in de schijnbare orale klaring van tafamidis bij patiënten met een creatinineklaring van minder dan 80 ml/min vergeleken met patiënten met een creatinineklaring hoger dan of gelijk aan 80 ml/min. Een dosisaanpassing bij patiënten met nierinsufficiëntie wordt niet noodzakelijk geacht.

#### *Ouderen*

Op basis van populatiefarmacokinetische resultaten hadden proefpersonen  $\geq$  65 jaar een gemiddeld 15% lagere schatting van de schijnbare orale klaring bij steady-state dan proefpersonen jonger dan

65 jaar. Het verschil in klaring leidt echter tot toenames van <20% in de gemiddelde  $C_{max}$  en AUC vergeleken met jongere proefpersonen en is niet klinisch significant.

#### Farmacokinetische/farmacodynamische relatie(s)

Uit *in-vitro*-gegevens bleek dat tafamidis de cytochroom-P450-enzymen CYP1A2, CYP3A4, CYP3A5, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 en CYP2D6 niet significant remt. Tafamidis veroorzaakt naar verwachting geen klinisch relevante geneesmiddelinteractie als gevolg van inductie van CYP1A2, CYP2B6 of CYP3A4.

*In-vitro*-onderzoeken suggereren dat tafamidis bij klinisch relevante concentraties waarschijnlijk systemisch geen geneesmiddelinteracties veroorzaakt met substraten van uridinedifosfaat-glucuronosyltransferase (UGT). Tafamidis kan intestinale activiteiten van UGT1A1 remmen.

Tafamidis vertoonde een laag potentieel voor de remming van Multi-Drug-Resistant Protein (MDR1) (ook wel bekend als P-glycoproteïne; P-gp), zowel systemisch als in het gastro-intestinale (GI) kanaal, organisch kation-transporter 2 (OCT2), Multidrug And Toxin Extrusion transporter 1 (MATE1) en MATE2K, organisch anion-transporterende polypeptide 1B1 (OATP1B1), en OATP1B3 bij klinisch relevante concentraties.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, vruchtbaarheid en vroege embryonale ontwikkeling, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel. Bij onderzoek op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering en carcinogeniteit, bleek de lever het doelorgaan voor toxiciteit te zijn bij de verschillende geteste diersoorten. Effecten op de lever werden gezien bij blootstellingen van ongeveer het equivalent van de humane AUC bij steady-state bij de klinische dosis van 61 mg tafamidis.

In een ontwikkelingstoxiciteitsonderzoek bij konijnen werd bij blootstellingen van ongeveer  $\geq 2,1$  maal de steady-state AUC bij de mens een lichte toename waargenomen van skeletmisvormingen en -variëaties, abortussen bij een paar vrouwtjeskonijnen, verminderde embryo-foetale overleving, en verlaging van het foetale gewicht bij de klinische dosis van 61 mg tafamidis.

In het onderzoek met tafamidis naar pre- en postnatale ontwikkeling bij de rat daalde de overleving en het gewicht van de jongen na toediening bij het moederdier tijdens de dracht en lactatie met doses van 15 en 30 mg/kg/dag. Het lagere gewicht van de jongen bij mannelijke dieren werd in verband gebracht met een vertraagde seksuele rijping (separatie van de voorhuid) bij 15 mg/kg/dag. Een slechtere prestatie in een water-doolhoftest voor leervermogen en geheugen werd waargenomen bij 15 mg/kg/dag. Het NOAEL voor levensvatbaarheid en groei bij nakomelingen van de F1-generatie na toediening bij het moederdier tijdens de dracht en lactatie met tafamidis was 5 mg/kg/dag (equivalente dosis bij de mens = 0,8 mg/kg/dag). Deze dosis is ongeveer gelijk aan de klinische dosis van 61 mg tafamidis.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Omhuysel van de capsules

Gelatine (E 441)  
Glycerine (E 422)  
Rood ijzeroxide (E 172)

Sorbitaan  
Sorbitol (E 420)  
Mannitol (E 421)  
Gezuiverd water

#### Inhoud van de capsules

Macrogol 400 (E 1521)  
Polysorbaat 20 (E 432)  
Povidon (K-waarde 90)  
Butylhydroxytolueen (E 321)

#### Drukinkt (Opacode wit)

Ethanol  
Isopropylalcohol  
Gezuiverd water  
Macrogol 400 (E 1521)  
Polyvinylacetaatftalaat  
Propyleenglycol (E 1520)  
Titaandioxide (E 171)  
Ammoniumhydroxide (E 527) 28%

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Geen.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

PVC/PA/alu/PVC-alu geperforeerde eenheidsblisterverpakkingen.

Verpakkingsgrootten: een verpakking van 30 x 1 zachte capsules en een multipack van 90 (3 verpakkingen van 30 x 1) zachte capsules.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Brussel  
België



**8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/11/717/003

EU/1/11/717/004

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 16 november 2011

Datum van laatste verlenging: 22 juli 2016

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**
- E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VERGUNNING ONDER UITZONDERLIJKE OMSTANDIGHEDEN MOET WORDEN VOLDAAN**

## **A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

Pfizer Service Company BV  
Hoge Wei 10  
1930 Zaventem  
België

Of

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

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

## **B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

## **C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

## **D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

- **Extra risicobeperkende maatregelen**

De vergunninghouder dient, voordat Vyndaqel (tafamidis) op de markt komt in iedere lidstaat, de inhoud en het format van de informatiefolder voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg, inclusief wijze van communicatie, manier van distributie en andere aspecten van het programma, met de bevoegde nationale instantie af te stemmen.

- De informatiefolder voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg is bedoeld om de bewustwording van voorschrijvers te vergroten rond het volgende:
  - De noodzaak om patiënten voor te lichten over geschikte voorzorgsmaatregelen bij gebruik van tafamidis, met in het bijzonder het vermijden van zwangerschap en de noodzaak om effectieve anticonceptiemethoden te gebruiken.
  - Vrouwelijke patiënten te adviseren om hun arts onmiddellijk te informeren in geval van blootstelling aan tafamidis tijdens (of binnen 1 maand voorafgaand aan) zwangerschap, voor “rapportage en beoordeling” door artsen.
  - Meedoen aan het Tafamidis Enhanced Surveillance for Pregnancy Outcomes (TESPO) programma in geval van blootstelling aan tafamidis tijdens de zwangerschap om aanvullende gegevens te verzamelen over zwangerschapsuitkomst, geboorte, gezondheid van neonat/baby en 12 maanden follow-up met bereikte mijlpalen; nadere informatie hoe zwangerschappen te rapporteren voor vrouwen die Vyndaqel (tafamidis) krijgen, zal worden verstrekt.
  - Patiënten te adviseren om contact op te nemen met hun arts over bijwerkingen tijdens het gebruik van tafamidis en artsen en apothekers te herinneren aan de verplichting om vermoedelijke bijwerkingen gerelateerd aan Vyndaqel (tafamidis) te melden.
  - De klinische criteria voor de diagnose van ATTR-CM voordat tafamidis wordt voorgeschreven, om toediening aan niet daarvoor in aanmerking komende patiënten te voorkomen.
  - Patiënten aan te moedigen om deel te nemen aan de Transthyretin-Associated Amyloidosis Outcome Survey (THAOS). Nadere informatie over hoe patiënten op te nemen in dit internationale register voor deze ziekte zal worden verstrekt via deelnemende centra (lijst van deelnemende centra in de EU zal worden verstrekt).

De vergunninghouder zorgt ervoor dat in elke lidstaat waar tafamidis op de markt is alle beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg van wie wordt verwacht dat zij tafamidis zullen voorschrijven toegang hebben tot/zullen worden voorzien van het volgende educatieve materiaal:

De informatiefolder voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg met een lijst van in de EU deelnemende centra voor de Transthyretin-Associated Amyloidosis Outcome Survey (THAOS).

**E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VERGUNNING ONDER UITZONDERLIJKE VOORWAARDEN MOET WORDEN VOLDAAN**

Dit is een vergunning onder uitzonderlijke voorwaarden en overeenkomstig artikel 14, lid 8 van Verordening (EG) nr. 726/2004 moet de vergunninghouder binnen het vastgestelde tijdschema de volgende verplichtingen nakomen:

Beschrijving	Uiterste datum
De houder van de vergunning voor het in de handel brengen zal jaarlijks updates aanleveren van alle nieuwe informatie over de effecten van Vyndaqel op de progressie van de ziekte en de langetermijn-veiligheid van Vyndaqel bij non-Val30Met-patiënten.	Jaarlijks, gelijktijdig met de indiening van de periodieke veiligheidsverslagen. (indien van toepassing)

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**DOOS**

**Verpakking van 30 x 1 zachte capsules – MET BLUE BOX**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Vyndaqel 20 mg zachte capsules  
tafamidismeglumine

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke zachte capsule bevat 20 mg gemicroniseerd tafamidismeglumine, equivalent aan 12,2 mg tafamidis.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

De capsule bevat sorbitol (E 420). Zie de bijsluiter voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

30 x 1 zachte capsules

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik

Om de capsule te verwijderen: scheur een individuele blister af en duw door de aluminiumfolie.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 25°C.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Brussel  
België

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/11/717/001

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Vyndaqel 20 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC {nummer}  
SN {nummer}  
NN {nummer}



**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**OMDOOS**

**Multipack van 90 (3 verpakkingen van 30 x 1) zachte capsules – MET BLUE BOX**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Vyndaqel 20 mg zachte capsules  
tafamidismeglumine

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke zachte capsule bevat 20 mg gemicroniseerd tafamidismeglumine, equivalent aan 12,2 mg tafamidis

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

De capsule bevat sorbitol (E 420). Zie de bijsluiter voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Multipack: 90 (3 verpakkingen van 30 x 1) zachte capsules.

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik

Om de capsule te verwijderen: scheur een individuele blister af en duw door de aluminiumfolie.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 25°C.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Brussel  
België

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/11/717/002

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Vyndaqel 20 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC {nummer}  
SN {nummer}  
NN {nummer}

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**BINNENDOOS**

**Verpakking van 30 – voor multipack van 90 (3 verpakkingen van 30 x 1) zachte capsules – ZONDER BLUE BOX**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Vyndaqel 20 mg zachte capsules  
tafamidismeglumine

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke zachte capsule bevat 20 mg gemicroniseerd tafamidismeglumine, equivalent aan 12,2 mg tafamidis

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

De capsule bevat sorbitol (E 420). Zie de bijsluiter voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

30 x 1 zachte capsules. Onderdeel van een multipack, kan niet afzonderlijk worden verkocht.

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik

Om de capsule te verwijderen: scheur een individuele blister af en duw door de aluminiumfolie.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 25°C.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Brussel  
België

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/11/717/002

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Vyndaqel 20 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

Niet van toepassing.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

Niet van toepassing.

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS  
MOETEN WORDEN VERMELD**

**BLISTERVERPAKKING**

**Geperforeerde eenheidsblisterverpakkingen met 10 x 20 mg Vyndaqel zachte capsules**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Vyndaqel 20 mg zachte capsules  
tafamidismeglumine

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL  
BRENGEN**

Pfizer Europe MA EEIG (als logo van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen).

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**DOOS**

Verpakking van 30 x 1 zachte capsules – MET BLUE BOX

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Vyndaqel 61 mg zachte capsules  
tafamidis

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke zachte capsule bevat 61 mg gemicroniseerd tafamidis.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

De capsule bevat sorbitol (E 420). Zie de bijsluiter voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

30 x 1 zachte capsules

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik

Om de capsule te verwijderen: scheur een individuele blister af en duw door de aluminiumfolie.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEbruIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE  
HANDEL BRENGEN**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Brussel  
België

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/11/717/003

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Vyndaqel 61 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC {nummer}  
SN {nummer}  
NN {nummer}

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**OMDOOS**

**Multipack van 90 (3 verpakkingen van 30 x 1) zachte capsules – MET BLUE BOX**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Vyndaqel 61 mg zachte capsules  
tafamidis

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke zachte capsule bevat 61 mg gemicroniseerd tafamidis.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

De capsule bevat sorbitol (E 420). Zie de bijsluiter voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Multipack: 90 (3 verpakkingen van 30 x 1) zachte capsules.

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik

Om de capsule te verwijderen: scheur een individuele blister af en duw door de aluminiumfolie.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEbruIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**



**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE  
HANDEL BRENGEN**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Brussel  
België

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/11/717/004

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Vyndaqel 61 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC {nummer}  
SN {nummer}  
NN {nummer}

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**BINNENDOOS**

**Verpakking van 30 – voor multipack van 90 (3 verpakkingen van 30 x 1) zachte capsules – ZONDER BLUE BOX**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Vyndaqel 61 mg zachte capsules  
tafamidis

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke zachte capsule bevat 61 mg gemicroniseerd tafamidis.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

De capsule bevat sorbitol (E 420). Zie de bijsluiter voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

30 x 1 zachte capsules. Onderdeel van een multipack, kan niet afzonderlijk worden verkocht.

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik

Om de capsule te verwijderen: scheur een individuele blister af en duw door de aluminiumfolie.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TEGEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Brussel  
België

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/11/717/004

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Vyndaqel 61 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

Niet van toepassing.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

Niet van toepassing.

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS  
MOETEN WORDEN VERMELD**

**BLISTERVERPAKKING**

**Geperforeerde eenheidsblisterverpakkingen met 10 x 61 mg Vyndaqel zachte capsules**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Vyndaqel 61 mg zachte capsules  
tafamidis

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL  
BRENGEN**

Pfizer Europe MA EEIG (als logo van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen).

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

## **B. BIJSLUITER**

## **Bijsluiter: informatie voor de gebruiker**

### **VYND AQEL 20 mg zachte capsules** tafamidismeglumine

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

#### **Inhoud van deze bijsluiter:**

1. Wat is Vyndaqel en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is Vyndaqel en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

Vyndaqel bevat het werkzame bestanddeel tafamidis.

Vyndaqel is een geneesmiddel voor de behandeling van een ziekte die transthyretineamyloïdose wordt genoemd. Transthyretineamyloïdose wordt veroorzaakt door een eiwit dat niet goed werkt. Dit eiwit heet transthyretine (TTR). TTR is een eiwit dat andere stoffen, zoals hormonen, door het lichaam vervoert.

Bij patiënten met deze aandoening valt het TTR uiteen. De eiwitfragmenten kunnen vezels vormen die amyloïd worden genoemd. Het amyloïd kan worden afgezet rondom zenuwen (bekend als transthyretineamyloïde polyneuropathie of ATTR-PN) en op andere plaatsen in het lichaam. Het amyloïd veroorzaakt de ziekteverschijnselen. Wanneer dit optreedt, kunnen de zenuwen en organen niet meer normaal werken.

Vyndaqel kan voorkomen dat het TTR uiteenvalt en dat amyloïd wordt gevormd. Dit geneesmiddel wordt gebruikt voor de behandeling van volwassen patiënten met deze aandoening bij wie de zenuwen zijn aangetast (mensen met symptomatische polyneuropathie) om verdere progressie te vertragen.

#### **2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

##### **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

## **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt.

- Vrouwen die zwanger kunnen worden moeten een voorbehoedsmiddel gebruiken tijdens de behandeling met Vyndaqel en moeten hiermee doorgaan tot een maand na het stoppen met de behandeling met Vyndaqel. Er zijn geen gegevens over het gebruik van Vyndaqel bij zwangere vrouwen.

## **Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

Kinderen en jongeren tot 18 jaar vertonen geen verschijnselen van transthyretineamyloïdose. Om die reden wordt Vyndaqel niet bij kinderen en adolescenten toegepast.

## **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast Vyndaqel nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

U moet uw arts of apotheker informeren als u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt:

- niet-steroïde ontstekingsremmers
- diuretica (bijvoorbeeld furosemide, bumetanide)
- geneesmiddelen tegen kanker (bijvoorbeeld methotrexaat, imatinib)
- statines (bijvoorbeeld rosuvastatine)
- antivirale middelen (bijvoorbeeld oseltamivir, tenofovir, ganciclovir, adefovir, cidofovir, lamivudine, zidovudine, zalcitabine)

## **Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid**

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

- U mag Vyndaqel niet innemen als u zwanger bent of borstvoeding geeft.
- Als u zwanger kunt worden, moet u een voorbehoedsmiddel gebruiken tijdens de behandeling en gedurende een maand nadat u gestopt bent met de behandeling.

## **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Er wordt aangenomen dat Vyndaqel geen of een verwaarloosbare invloed heeft op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

## **Vyndaqel bevat sorbitol**

Dit geneesmiddel bevat niet meer dan 44 mg sorbitol in elke capsule. Sorbitol is een bron van fructose.

## **3. Hoe gebruikt u dit middel?**

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

De aanbevolen dosering is één capsule Vyndaqel 20 mg (tafamidismeglumine) eenmaal per dag.

Als u braakt nadat u uw medicatie heeft ingenomen en de capsule Vyndaqel intact in het braaksel aantreft, moet u nog op dezelfde dag een extra dosis Vyndaqel innemen. Als u geen capsule in het

braaksel aantreft, hoeft u geen extra dosis Vyndaqel in te nemen en kunt u de volgende dag uw medicatie gewoon innemen zoals u gewend bent.

### Wijze van toediening

Vyndaqel is voor oraal (via de mond) gebruik.

De zachte capsule moet in zijn geheel worden doorgeslikt, zonder deze fijn te maken of door te snijden.

De capsule mag met of zonder voedsel worden ingenomen.

### **Instructies voor het openen van de blisters**

- Scheur langs de geperforeerde lijn één individuele blister van de blisterkaart af.
- Duw de capsule door de aluminiumfolie.

### **Heeft u te veel van dit middel ingenomen?**

U mag niet meer capsules innemen dan voorgeschreven door uw arts. Neem contact op met uw arts als u meer capsules heeft ingenomen dan voorgeschreven.

### **Bent u vergeten dit middel in te nemen?**

Bent u vergeten een dosis in te nemen? Neem de capsule dan in zodra u eraan denkt. Als het minder dan 6 uur duurt voordat u de volgende dosis moet innemen, sla dan de gemiste dosis over en neem de volgende dosis op het gebruikelijke tijdstip in. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

### **Als u stopt met het innemen van dit middel**

Stop niet met het innemen van Vyndaqel zonder dit eerst met uw arts te bespreken. Omdat Vyndaqel werkt middels het stabiel maken van het TTR-eiwit, zal dit eiwit niet langer worden gestabiliseerd als u stopt met het innemen van Vyndaqel waardoor uw ziekte dan kan verergeren.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

## **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Zeer vaak: kunnen bij meer dan 1 op de 10 mensen voorkomen:

- Diarree
- Urineweginfectie (met verschijnselen zoals pijn of een branderig gevoel bij het plassen of vaak moeten plassen)
- Vaginale infectie bij vrouwen
- Maagpijn of buikpijn

### **Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.



## 5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de blisterkaart en de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren beneden 25°C.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

## 6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

### Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is tafamidis. Elke capsule bevat 20 mg gemicroniseerd tafamidismeglumine, equivalent aan 12,2 mg tafamidis.
- De andere stoffen in dit middel zijn: gelatine (E 441), glycerine (E 422), sorbitol (E 420) [zie rubriek 2 “Vyndaqel bevat sorbitol”], mannitol (E 421), sorbitaan, geel ijzeroxide (E 172), titaandioxide (E 171), gezuiverd water, macrogol 400 (E 1521), sorbitaanmono-oleaat (E 494), polysorbaat 80 (E 433), ethanol, isopropylalcohol, polyvinylacetaatftalaat, propyleenglycol (E 1520), karmijnzuur (E 120), briljantblauw FCF (E 133) en ammoniumhydroxide (E 527).

### Hoe ziet Vyndaqel eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Vyndaqel zachte capsules zijn gele, ondoorschijnende, langwerpige (ongeveer 21 mm) capsules, rood bedrukt met ‘VYN 20’. Vyndaqel is verkrijgbaar in 2 verpakkingsgrootten van PVC/PA/alu/PVC-alu geperforeerde eenheidsblisterverpakkingen: een verpakking met 30 x1 zachte capsules en een multipack van 90 zachte capsules bestaande uit 3 dozen met elk 30 x 1 zachte capsules. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

#### Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Brussel  
België

#### Fabrikant

Pfizer Service Company BV  
Hoge Wei 10  
1930 Zaventem  
België

Of

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

**België/Belgique/Belgien**  
**Luxembourg/Luxemburg**  
Pfizer NV/SA  
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

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

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

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

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

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

**Ελλάδα**  
Pfizer Ελλάς Α.Ε.  
Τηλ: +30 210 6785800

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

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

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

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

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

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

**Lietuva**  
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  
Tel: +370 5 251 4000

**Magyarország**  
Pfizer Kft.  
Tel.: +36 1 488 37 00

**Malta**  
Vivian Corporation Ltd.  
Tel: +356 21344610

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

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

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

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

**Portugal**  
Laboratórios Pfizer, Lda.  
Tel: +351 21 423 5500

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

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

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

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

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

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

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

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

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {MM/JJJJ}.**

Dit geneesmiddel is geregistreerd met als kanttekening dat er uitzonderlijke voorwaarden waren. Het was tijdens de registratie niet mogelijk om volledige informatie over dit geneesmiddel te verkrijgen vanwege de zeldzaamheid van de ziekte waar het voor bedoeld is.

Het Europees Geneesmiddelenbureau zal ieder jaar mogelijke nieuwe informatie over het geneesmiddel beoordelen. Als dat nodig is, zal deze bijsluiter worden aangepast.

**Andere informatiebronnen**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>. Hier vindt u ook verwijzingen naar andere websites over zeldzame ziektes en hun behandelingen.

Als u moeite heeft om de tekst in deze bijsluiter te zien of te lezen, of u wilt de bijsluiter in een ander formaat ontvangen, neem dan contact op met de lokale vestiging van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen. Het telefoonnummer kunt u hierboven vinden.

## **Bijsluiter: informatie voor de gebruiker**

### **Vyndaqel 61 mg zachte capsules** tafamidis

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

#### **Inhoud van deze bijsluiter:**

1. Wat is Vyndaqel en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is Vyndaqel en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

Vyndaqel bevat het werkzame bestanddeel tafamidis.

Vyndaqel is een geneesmiddel voor de behandeling van een ziekte die transthyretineamyloïdose wordt genoemd. Transthyretineamyloïdose wordt veroorzaakt door een eiwit dat niet goed werkt. Dit eiwit heet transthyretine (TTR). TTR is een eiwit dat andere stoffen, zoals hormonen, door het lichaam vervoert.

Bij patiënten met deze aandoening valt het TTR uiteen. De eiwitfragmenten kunnen vezels vormen die amyloïd worden genoemd. Het amyloïd kan zich ophopen tussen cellen in uw hart (bekend als transthyretineamyloïde cardiomyopathie of ATTR-CM) en op andere plaatsen in uw lichaam. Het amyloïd veroorzaakt de ziekteverschijnselen. Wanneer dit optreedt in uw hart, kan uw hart niet meer normaal werken.

Vyndaqel kan voorkomen dat het TTR uiteenvalt en dat amyloïd wordt gevormd. Dit geneesmiddel wordt gebruikt voor de behandeling van volwassen patiënten bij wie het hart is aangedaan (mensen met symptomatische cardiomyopathie).

#### **2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

##### **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

## **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt.

- Vrouwen die zwanger kunnen worden moeten een voorbehoedsmiddel gebruiken tijdens de behandeling met Vyndaqel en moeten hiermee doorgaan tot een maand na het stoppen met de behandeling met Vyndaqel. Er zijn geen gegevens over het gebruik van Vyndaqel bij zwangere vrouwen.

## **Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

Kinderen en jongeren tot 18 jaar vertonen geen verschijnselen van transthyretineamyloïdose. Om die reden wordt Vyndaqel niet bij kinderen en adolescenten toegepast.

## **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast Vyndaqel nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

U moet uw arts of apotheker informeren als u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt:

- niet-steroïde ontstekingsremmers
- diuretica ('plasmiddelen', bijvoorbeeld furosemide, bumetanide)
- geneesmiddelen tegen kanker (bijvoorbeeld methotrexaat, imatinib)
- statines ('cholesterolverlagers', bijvoorbeeld rosuvastatine)
- antivirale middelen (bijvoorbeeld oseltamivir, tenofovir, ganciclovir, adefovir, cidofovir, lamivudine, zidovudine, zalcitabine)

## **Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid**

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

- U mag Vyndaqel niet innemen als u zwanger bent of borstvoeding geeft.
- Als u zwanger kunt worden, moet u een voorbehoedsmiddel gebruiken tijdens de behandeling en gedurende een maand nadat u gestopt bent met de behandeling.

## **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Er wordt aangenomen dat Vyndaqel geen of een verwaarloosbare invloed heeft op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

## **Vyndaqel bevat sorbitol**

Dit geneesmiddel bevat niet meer dan 44 mg sorbitol in elke capsule. Sorbitol is een bron van fructose.

## **3. Hoe gebruikt u dit middel?**

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

De aanbevolen dosering is één capsule Vyndaqel 61 mg (tafamidis) eenmaal per dag.

Als u braakt nadat u dit geneesmiddel heeft ingenomen en de capsule Vyndaqel intact in het braaksel aantreft, moet u nog op dezelfde dag een extra dosis Vyndaqel innemen. Als u geen capsule in het

braaksel aantreft, hoeft u geen extra dosis Vyndaqel in te nemen en kunt u Vyndaqel de volgende dag gewoon innemen zoals u gewend bent.

### Wijze van toediening

Vyndaqel is voor oraal (via de mond) gebruik.

De zachte capsule moet in zijn geheel worden doorgeslikt, zonder deze fijn te maken of door te snijden.

De capsule mag met of zonder voedsel worden ingenomen.

### **Instructies voor het openen van de blisterverpakkingen**

- Scheur langs de geperforeerde lijn één individuele blister van de blisterkaart af.
- Duw de capsule door de aluminiumfolie.

### **Heeft u te veel van dit middel ingenomen?**

U mag niet meer capsules innemen dan voorgeschreven door uw arts. Neem contact op met uw arts als u meer capsules heeft ingenomen dan voorgeschreven.

### **Bent u vergeten dit middel in te nemen?**

Bent u vergeten een dosis in te nemen? Neem de capsule dan in zodra u eraan denkt. Als het minder dan 6 uur duurt voordat u de volgende dosis moet innemen, sla dan de gemiste dosis over en neem de volgende dosis op het gebruikelijke tijdstip in. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

### **Als u stopt met het innemen van dit middel**

Stop niet met het innemen van Vyndaqel zonder dit eerst met uw arts te bespreken. Omdat Vyndaqel werkt middels het stabielere maken van het TTR-eiwit, zal dit eiwit niet langer worden gestabiliseerd als u stopt met het innemen van Vyndaqel waardoor uw ziekte dan kan verergeren.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

## **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Vaak: kunnen bij maximaal 1 op de 10 mensen voorkomen

- Diarree
- Huiduitslag, jeuk

In klinische onderzoeken waren de bijwerkingen bij patiënten die Vyndaqel gebruikten over het algemeen vergelijkbaar met die van patiënten die geen Vyndaqel gebruikten. Winderigheid en verhoogde uitslagen van bloedonderzoek voor de werking van de lever werden vaker gemeld bij ATTR-CM-patiënten die werden behandeld met Vyndaqel.

### **Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## 5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de blisterkaart en de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

## 6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

### Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is tafamidis. Elke capsule bevat 61 mg gemicroniseerd tafamidis.
- De andere stoffen in dit middel zijn: gelatine (E 441), glycerine (E 422), sorbitol (E 420) [zie rubriek 2 “Vyndaqel bevat Sorbitol”], mannitol (E 421), sorbitaan, rood ijzeroxide (E 172), gezuiverd water, macrogol 400 (E 1521), polysorbaat 20 (E 432), povidon (K-waarde 90), butylhydroxytolueen (E 321), ethanol, isopropylalcohol, polyvinylacetaatfalaat, propyleenglycol (E 1520), titaandioxide (E 171), en ammoniumhydroxide (E 527).

### Hoe ziet Vyndaqel eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Vyndaqel zachte capsules zijn roodachtig bruine, ondoorschijnende, langwerpige (ongeveer 21 mm) capsules, wit bedrukt met ‘VYN 61’. Vyndaqel is verkrijgbaar in twee verpakkingsgrootten van PVC/PA/alu/PVC-alu geperforeerde eenheidsblisterverpakkingen: een verpakking met 30 x 1 zachte capsules en een multipack van 90 zachte capsules bestaande uit 3 dozen met elk 30 x 1 zachte capsules. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

#### Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Brussel  
België

#### Fabrikant

Pfizer Service Company BV  
Hoge Wei 10  
1930 Zaventem  
België

Of

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

**België/Belgique/Belgien**  
**Luxembourg/Luxemburg**  
Pfizer NV/SA  
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

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

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

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

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

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

**Ελλάδα**  
Pfizer Ελλάς Α.Ε.  
Τηλ: +30 210 6785800

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

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

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

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

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

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

**Lietuva**  
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  
Tel: +370 5 251 4000

**Magyarország**  
Pfizer Kft.  
Tel.: +36 1 488 37 00

**Malta**  
Vivian Corporation Ltd.  
Tel: +356 21344610

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

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

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

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

**Portugal**  
Laboratórios Pfizer, Lda.  
Tel: +351 21 423 5500

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

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

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

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

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



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

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

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

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in <{MM/JJJ}>.**

#### **Andere informatiebronnen**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>. Hier vindt u ook verwijzingen naar andere websites over zeldzame ziektes en hun behandelingen.

Als u moeite heeft om de tekst in deze bijsluiter te zien of te lezen, of u wilt de bijsluiter in een ander formaat ontvangen, neem dan contact op met de lokale vestiging van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen. Het telefoonnummer kunt u hierboven vinden.

**BIJLAGE IV**

**WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE  
VOORWAARDEN  
VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

## Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor tafamidis, heeft het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

De bijwerking “diarree” wordt vermeld met de frequentie “zeer vaak” in rubriek 4.8 van de samenvatting van de productkenmerken van Vyndaqel 20 mg, en er is sprake van onevenredigheid bij de voorkeursterm “diarree” en tafamidis in EudraVigilance. Bovendien, gezien de beschikbare gegevens over gevallen van diarree uit spontane meldingen en klinische onderzoeksgegevens, waaronder een temporeel verband in 3 gevallen met een hoge dosering tafamidis (61 mg of 80 mg), en gezien de ernst van één geval (diarree die nierinsufficiëntie en overlijden tot gevolg had), heeft het PRAC geconcludeerd dat de productinformatie van **Vyndaqel 61 mg** dienovereenkomstig dient te worden gewijzigd.

Gezien de beschikbare gegevens over gevallen van huiduitslag en pruritus uit spontane meldingen en klinische onderzoeksgegevens, waaronder in 19 gevallen een nauw temporeel verband, in 4/19 gevallen een positieve dechallenge en in 1/19 gevallen een rechallenge, is het PRAC van mening dat het causaal verband tussen een hoge dosering tafamidis en de voorvallen van huiduitslag of pruritus op zijn minst een redelijke mogelijkheid is. In 3/19 gevallen traden deze cutane voorvallen op toen de doses tafamidis werden verhoogd van 20 mg/dag naar 61 mg/dag of 80 mg/dag. Bij de meeste van deze gemelde gevallen (17/19) ging het om een hoge dosering tafamidis (61 mg of 80 mg); bij 10/19 ging het om tafamidis 61 mg. In het licht van deze gegevens heeft het PRAC geconcludeerd dat de productinformatie van **Vyndaqel 61 mg** dienovereenkomstig dient te worden gewijzigd.

Het CHMP stemt in met de door het PRAC getrokken wetenschappelijke conclusies.

### **Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen**

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor tafamidis is het CHMP van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) tafamidis bevat(ten) ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

Het CHMP beveelt aan de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen te wijzigen.