

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Vyndaqel 20 mg kapsler, myke

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver myke kapsel inneholder 20 mg mikronisert tafamidismeglumin, som tilsvarer 12,2 mg tafamidis.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver myke kapsel inneholder maksimalt 44 mg sorbitol (E 420).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Kapsel, myk.

Gul, ugjennomskinnelig, avlang (ca. 21 mm) kapsel merket med "VYN 20" i rødt.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon

Vyndaqel er indisert for behandling av transtyretin amyloidose hos voksne pasienter med stadium 1 symptomatisk polynevropati for å forsinke perifer neurologisk forverring.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling bør initieres under tilsyn av en lege med kunnskap om behandling av pasienter med transtyretin amyloid polynevropati (ATTR-PN).

Dosering

Anbefalt dose av tafamidismeglumin er 20 mg oralt én gang daglig.

Ved bytte mellom tafamidis og tafamidismeglumin må antall milligram justeres for å få samme dose.

Hvis pasienten kaster opp etter dosering og kan se den intakte Vyndaqel-kapselen, bør en ekstra dose Vyndaqel administreres hvis mulig. Dersom ingen kapsel oppdages er ingen ekstra dose nødvendig, og man fortsetter dosering med Vyndaqel neste dag som vanlig.

Spesielle populasjoner

Eldre

Ingen dosejustering er nødvendig hos eldre pasienter (≥ 65 år) (se pkt. 5.2).

Nedsatt lever- og nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, eller med lett og moderat nedsatt leverfunksjon. Det er begrensede data for pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 30 ml/min eller lavere). Tafamidismeglumin er ikke undersøkt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon, og forsiktighet anbefales (se pkt. 5.2).

Pediatrik populasjon

Det er ikke relevant å bruke tafamidis i den pediatrike populasjonen.

Administrasjonsmåte

Oral bruk.

De myke kapslene skal svelges hele og skal ikke knuses eller deles. Vyndaqel kan tas med eller uten mat.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor (noen av) hjelpestoffe(ne) listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Kvinner som kan bli gravide må bruke sikker prevensjon ved bruk av tafamidismeglumin, og fortsette å bruke sikker prevensjon i én måned etter avsluttet behandling med tafamidismeglumin (se pkt. 4.6).

Tafamidismeglumin bør gis i tillegg til standardbehandling til pasienter med ATTR-PN. Legen må følge opp pasienten og fortsatt vurdere behovet for annen behandling, inkludert behovet for levertransplantasjon, som en del av denne standardbehandlingen. Ingen data er tilgjengelig vedrørende bruk av tafamidismeglumin hos pasienter som har gjennomgått levertransplantasjon. Behandling med tafamidismeglumin bør derfor avbrytes hos pasienter som gjennomgår levertransplantasjon.

Dette legemidlet inneholder maksimalt 44 mg sorbitol i hver kapsel. Sorbitol er en kilde til fruktose.

Tilleggs effekt av samtidig administrerte legemidler som inneholder sorbitol (eller fruktose) og inntak av sorbitol (eller fruktose) gjennom dietten skal tas i betraktning.

Innholdet av sorbitol i legemidler til oral bruk kan påvirke biotilgjengeligheten av andre legemidler til oral bruk som administreres samtidig.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Tafamidismeglumin 20 mg ga verken induksjon eller hemming av cytokrom P450-enzymet CYP3A4 i en klinisk studie med friske frivillige.

Tafamidis hemmer efflukstransportøren BCRP (brystkreftresistensprotein) *in vitro* med $IC_{50} = 1,16$ mikrom, og kan forårsake legemiddelinteraksjoner ved klinisk relevante konsentrasjoner med substrater for denne transportøren (f.eks. metotreksat, rosuvastatin, imatinib). I en klinisk studie med friske deltakere økte eksponeringen av BCRP-substratet rosuvastatin omtrent 2 ganger etter flere doser med 61 mg tafamidis én gang daglig.

Likeledes hemmer tafamidis opptakstransportørene OAT1 og OAT3 (organiske aniontransportører) med henholdsvis $IC_{50} = 2,9$ mikrom og $IC_{50} = 2,36$ mikrom, og kan forårsake legemiddelinteraksjoner ved klinisk relevante konsentrasjoner med substrater for disse transportørene (f.eks. ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler, bumetanid, furosemid, lamivudin, metotreksat, oseltamivir, tenofovir, ganciklovir, adefovir, cidofovir, zidovudin, zalcitabin). På bakgrunn av *in*

vitro-data ble maksimal endring i AUC for OAT1- og OAT3-substrater anslått å være mindre enn 1,25 ved en dose tafamidismeglumin på 20 mg, og hemming av OAT1- eller OAT3-transportører ved bruk av tafamidis forventes derfor ikke å føre til klinisk signifikante interaksjoner.

Det er ikke utført noen interaksjonsstudier som undersøker effekten av andre legemidler på tafamidismeglumin.

Unormale laboratorieprøver

Tafamidis kan redusere serumkonsentrasjonen av totalt tyroksin, uten ledsagende endring i fritt tyroksin (T4) eller tyreoidestimulerende hormon (TSH). Denne endringen i totalt tyroksin skyldes sannsynligvis redusert binding av tyroksin til eller fortregning fra transtyretin (TTR) fordi tafamidis har høy bindingsaffinitet for TTR-tyroksinreseptoren. Kliniske funn som korresponderer med tyreoidedysfunksjon er ikke gjort.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner

Kvinner som kan bli gravide må bruke sikker prevensjon under behandling med tafamidismeglumin, samt i én måned etter avsluttet behandling, grunnet lang halveringstid.

Graviditet

Det foreligger ikke data vedrørende bruk av tafamidismeglumin hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist utviklingstoksisitet (se pkt. 5.3). Tafamidismeglumin er ikke anbefalt ved graviditet og hos fertile kvinner som ikke bruker prevensjon.

Amming

Tilgjengelige data fra dyr har vist utskillelse av tafamidis i melk. En risiko for nyfødte/spedbarn kan ikke utelukkes. Tafamidismeglumin skal ikke brukes ved amming.

Fertilitet

Det er ikke observert nedsatt fertilitet i prekliniske studier (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Basert på farmakodynamisk og farmakokinetisk profil er det antatt at tafamidismeglumin har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De samlede kliniske data reflekterer eksponering av 127 pasienter med ATTR-PN for 20 mg tafamidismeglumin, administrert daglig i gjennomsnittlig 538 dager (range fra 15 til 994 dager). Bivirkningene var vanligvis milde eller moderate i alvorlighetsgrad.

Bivirkningstabell

Bivirkningene er listet opp nedenfor etter MedDRA-organklasser (System Organ Class; SOC) og -frekvenskategorier, i henhold til standardkonvensjonen: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) og mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$). Innenfor hver frekvensgruppe angis bivirkningene etter synkende alvorlighetsgrad. Innrapporterte bivirkninger fra det kliniske programmet som er listet opp i tabellen nedenfor, reflekterer hyppigheten de forekom med i den placebokontrollerte dobbeltblindstudien på fase 3-nivå (Fx-005).

Organklasser	Svært vanlige
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Urinveisinfeksjon
Gastrointestinale sykdommer	Diaré
	Øvre abdominalsmerter

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Symptomer

Det er liten klinisk erfaring med overdosering. Under kliniske studier inntok to pasienter som var diagnostisert med transtyretinamyloid kardiomyopati (ATTR-CM), utilsiktet en enkeltdose tafamidismeglumin på 160 mg uten at det oppstod relaterte bivirkninger. I en klinisk studie med friske frivillige var den høyeste dosen med tafamidismeglumin 480 mg gitt som en enkeltdose. Det var én rapportert, behandlingsrelatert bivirkning i form av mild hordeolum ved denne dosen.

Håndtering

Ved overdose må standard støttetiltak iverksettes etter behov.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre midler med virkning på nervesystemet, ATC-kode: N07XX08

Virkningsmekanisme

Tafamidis er en selektiv stabilisator av TTR. Tafamidis bindes til TTR ved bindingsstedet for tyroksin, stabiliserer tetrameren og forsinket dissosiasjon til monomere, som er det hastighetsbestemmende trinnet i den amyloidogene prosessen.

Farmakodynamiske effekter

Transtyretinamyloidose er en svært svekkende tilstand som skyldes akkumulering av forskjellige uløselige fibrille proteiner, eller amyloid, i vevet i store nok mengder til at det svekker den normale funksjonen. Dissosiasjon av en transtyretin-tetramer til monomere er det hastighetsbestemmende trinnet i patogenesen ved transtyretinamyloidose. De foldede monomere gjennomgår partiell denaturering, noe som gir opphav til alternativt foldede monomere amyloidogene intermediater. Disse intermediatene blir dermed feil sammensatt til oppløselige oligomere, profilamenter, filamenter og amyloide fibriller. Tafamidis bindes med negativ kooperativitet til de to tyroksin-bindingsstedene på den medfødte tetramere formen av transtyretin, og forhindrer dissosiasjon til monomere. Hemming av dissosiasjon av TTR-tetramer danner rasjonalet for bruk av tafamidis for å forsinke sykdomsprogresjon hos ATTR-PN-pasienter i stadium 1.

En TTR-stabiliseringsanalyse ble brukt som en farmakodynamisk markør og for måling av stabiliteten til TTR-tetrameren.

Tafamidis stabiliserte både villtype TTR-tetrameren og tetramere av 14 TTR-varianter som ble testet klinisk etter administrering av tafamidis én gang daglig. Tafamidis stabiliserte også TTR-tetrameren

av 25 varianter som ble testet *ex vivo*, og viste TTR-stabilisering av 40 amyloidogene TTR-genotyper.

Klinisk effekt og sikkerhet

Den pivotale studien med tafamidismeglumin hos ATTR-PN-pasienter i stadium 1 var en 18-måneders, randomisert, dobbelblindet placebokontrollert multisenterstudie. Studien evaluerte sikkerhet og effekt av 20 mg tafamidismeglumin én gang daglig hos 128 pasienter med ATTR-PN med Val30Met-mutasjon og primært sykdom i stadium 1; 126 av de 128 pasientene trengte ikke rutinemessig assistanse til å bevege seg. Primære endepunkt var Neuropathy Impairment Score of the Lower Limb (NIS-LL – legens vurdering ved nevrologisk undersøkelse av underekstremitetene) og Norfolk Quality of Life - Diabetic Neuropathy (Norfolk QOL-DN – pasientens vurdering, total livskvalitetsscore (total quality of life score [TQOL])). Andre endepunkt inkluderte samlet score for lange nervefibre (nervenes ledningsevne, terskel for vibrasjon og hjerterytmerespons til dyp pusting (HRDB) og små nervefibres funksjon (varme-, smerte- og kuldeterskel og HRDB) og ernæringsmessige vurderinger ved hjelp av modifisert kroppsmasseindeks (modified Body Mass Index; mBMI – BMI multiplisert med serum albumin i g/L). Åttiseks av de 91 pasientene som fullførte den 18 måneder lange behandlingsperioden deltok deretter i en åpen forlengelsesstudie hvor alle pasientene fikk 20 mg tafamidismeglumin én gang daglig i ytterligere 12 måneder.

Etter 18 måneders behandling var det flere pasienter som fikk tafamidismeglumin som var NIS-LL-respondere (mindre enn 2 poeng på NIS-LL). Resultater fra pre-spesifiserte analyser av primære endepunkt er vist i følgende tabell:

Vyndaqel versus placebo: NIS-LL og TQOL ved måned 18 (Studie Fx-005)		
	Placebo	Vyndaqel
Pre-spesifisert ITT-analyse	N=61	N=64
NIS-LL-respondere (% pasienter)	29,5 %	45,3 %
Forskjell (Vyndaqel minus placebo)	15,8 %	
95 % CI av forskjell (p-verdi)	-0,9 %, 32,5 % (0,068)	
TQOL Endring fra baseline LSMean (SE)	7,2 (2,36)	2,0 (2,31)
Forskjell i LSMean (SE)	-5,2 (3,31)	
95 % CI av forskjell (p-verdi)	-11,8, 1,3 (0,116)	
Pre-spesifikke evaluerbare effektanalyser	N=42	N=45
NIS-LL Respondere (% pasienter)	38,1 %	60,0 %
Forskjell (Vyndaqel minus placebo)	21,9 %	
95 % CI av forskjell (p-verdi)	1,4 %, 42,4 % (0,041)	
TQOL Endring fra baseline LSMean (SE)	8,9 (3,08)	0,1 (2,98)
Forskjell i LSMean (SE)	-8,8 (4,32)	
95 % CI av forskjell (p-verdi)	-17,4, -0,2 (0,045)	
I den pre-spesifiserte ITT NIS-LL Responder-analysen ble pasienter som avbrøt før 18 måneder var gått, på grunn av levertransplantasjon, kategorisert som ikke-respondere. Den pre-spesifiserte evaluerbare effektanalysen brukte observerte data for de pasientene som fullførte 18 måneders behandling i henhold til protokoll.		
CI: Confidence Interval (konfidensintervall)		
LSMean: Least Squares Mean (gjennomsnitt minste kvadraters metode)		
SE: Standard Error (standardfeil)		

De sekundære endepunktene viste at behandling med tafamidismeglumin resulterte i mindre forverring av nevrologisk funksjon og en forbedret ernæringsstatus (mBMI) sammenlignet med placebo, som vist i tabellen nedenfor.

Endringer av sekundære endepunkt fra baseline til måned 18 LSMean (Standardfeil) («Intent-to-treat»-populasjon) (Studie Fx-005)				
	Placebo N = 61	Vyndaqel N = 64	P-verdi	Vyndaqel % endring relativt til Placebo
NIS-LL endring fra baseline <i>LSMean (SE)</i>	5,8 (0,96)	2,8 (0,95)	0,027	-52 %
Store fibre, endring fra baseline <i>LSMean (SE)</i>	3,2 (0,63)	1,5 (0,62)	0,066	-53 %
Små fibre, endring fra baseline <i>LSMean (SE)</i>	1,6 (0,32)	0,3 (0,31)	0,005	-81 %
mBMI, endring fra baseline <i>LSMean (SE)</i>	-33,8 (11,8)	39,3 (11,5)	< 0,0001	NA

mBMI er avledet som produkt av serumalbumin og kroppsmasseindeks

CI: Confidence Interval (konfidensintervall)
 LSMean: Least Squares Mean (gjennomsnitt minste kvadraters metode)
 SE: Standard Error (standardfeil)
 Basert på variansanalyse for gjentatte målinger, med endring fra utgangsverdi som avhengig variabel, en ustrukturert kovariansmatrise, behandling, måned og behandling etter måned som faste effekter, og individ som en tilfeldig effekt i modellen.
 NA: Not applicable (ikke relevant)

I den åpne forlengelsesstudien var endringsraten i NIS-LL i løpet av 12 måneders behandling tilsvarende som det som ble observert hos de pasientene som ble randomisert og behandlet med tafamidis i den foregående dobbeltblindede 18-månedersperioden.

Effekten av tafamidis er undersøkt hos pasienter med non-Val30Met ATTR-PN i en åpen støttestudie med 21 pasienter og en observasjonsstudie etter markedsføring med 39 pasienter. Basert på resultatene av disse studiene, virkningsmekanismen av tafamidis og resultatene på TTR-stabilisering, er tafamidismeglumin forventet å være gunstig hos pasienter med stadium 1 ATTR-PN som skyldes andre mutasjoner enn Val30Met.

Effekten av tafamidis er undersøkt i en dobbelblindet, placebokontrollert, randomisert 3-armet studie med 441 pasienter med villtype eller arvelig transtyretin amyloid kardiomyopati (ATTR-CM). Primæranalysen av samlet tafamidismeglumin (20 mg og 80 mg) versus placebo viste en signifikant reduksjon ($p=0,0006$) i mortalitet uansett årsak og frekvens av kardiovaskulært relaterte sykehusinnleggelse.

En supraterapeutisk, 400 mg, oral enkeltdose tafamidis-oppløsning hos friske frivillige viste ingen forlengelse av QTc-intervallet.

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med tafamidis i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved transtyretinamyloidose (se pkt 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

Dette legemidlet har blitt godkjent på særskilt grunnlag. Det innebærer at det ikke har vært mulig å få fullstendig dokumentasjon for legemidlet på grunn av lav sykdomsinsidens. Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) vil årlig evaluere all ny tilgjengelig informasjon om legemidlet og denne preparatomtalen vil bli oppdatert etter behov.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter peroral administrering av den myke kapselen én gang daglig oppnås maksimal plasmakonsentrasjon (C_{max}) i løpet av en median tid (t_{max}) på 4 timer etter dosering i fastende tilstand. Samtidig administrering av et fettrikt, kaloririkt måltid endret absorpsjonshastigheten, men ikke omfanget av absorpsjonen. Disse resultatene støtter administrering av tafamidis med eller uten mat.

Distribusjon

Tafamidis er sterkt proteinbundet (> 99 %) i plasma. Tilsynelatende distribusjonsvolum ved steady state er 16 liter.

Tafamidis' bindingsgrad til plasmaproteiner har vært evaluert ved bruk av plasma fra dyr og mennesker. Tafamidis har høyere affinitet for TTR enn for albumin. I plasma vil derfor tafamidis fortrinnsvis bindes til TTR, til tross for signifikant høyere konsentrasjon av albumin (600 mikrom) i forhold til TTR (3,6 mikrom).

Biotransformasjon og eliminasjon

Det er ingen klare bevis på at tafamidis utskilles i galle hos mennesker. Basert på prekliniske data, antas det at Vyndaqel metaboliseres ved glukuronidering og utskilles via gallen. Biotransformasjon via denne ruten er sannsynlig hos mennesker, siden ca. 59 % av total administrert dose gjenfinnes i fæces, og ca. 22 % gjenfinnes i urin. På bakgrunn av resultater fra farmakokinetiske populasjonsstudier er tilsynelatende oral clearance av tafamidismeglumin 0,228 liter/time, og gjennomsnittlig halveringstid i populasjonen er cirka 49 timer.

Dose- og tidslinearitet

Ved administrering av tafamidismeglumin én gang daglig økte eksponeringen med økende dose opptil en enkeltdose på 480 mg og gjentatte doser opptil 80 mg/dag. Generelt var økningen proporsjonal eller nesten proporsjonal med dosen, og clearance av tafamidis var stabil over tid.

Farmakokinetiske parametre var tilsvarende etter enkel og gjentatt administrering av 20 mg tafamidismeglumin, noe som indikerer fravær av indusering eller hemming av metabolismen av tafamidis.

Resultater fra dosering én gang daglig med 15 mg til 60 mg tafamidismeglumin i form av mikstur, oppløsning i 14 dager viste at steady state var oppnådd innen dag 14.

Spesielle populasjoner

Nedsatt leverfunksjon

Farmakokinetiske data indikerte redusert systemisk eksponering (ca. 40 %) og økt total clearance (0,52 l/t versus 0,31 l/t) av tafamidismeglumin hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh-score på 7-9 inkludert), sammenlignet med friske personer. Dette skyldes en høyere ubundet fraksjon av tafamidis. Siden pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon har lavere TTR-nivåer enn friske personer, er dosejustering ikke nødvendig da tafamidis' støkiometri med sitt målprotein TTR vil være tilstrekkelig for stabilisering av TTR-tetrameren. Eksponering av tafamidis hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon er ikke kjent.

Nedsatt nyrefunksjon

Tafamidis er ikke spesifikt undersøkt i en dedikert studie av pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Innvirkningen av kreatininclearance på farmakokinetikken til tafamidis ble undersøkt i en farmakokinetisk populasjonsanalyse av pasienter med kreatininclearance over 18 ml/min. Farmakokinetiske estimater indikerte ingen forskjell i tilsynelatende oral clearance av tafamidis hos pasienter med kreatininclearance under 80 ml/min, sammenlignet med pasienter med kreatininclearance 80 ml/min eller høyere. Dosejustering hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon anses ikke som nødvendig.

Eldre

Basert på populasjonsfarmakokinetiske resultater, hadde personer ≥ 65 år gjennomsnittlig 15 % lavere estimert tilsynelatende oral clearance ved steady state sammenlignet med personer under 65 år.

Forskjellen i clearance resulterer imidlertid i < 20 % økning i gjennomsnittlig C_{max} og AUC sammenlignet med yngre personer, og er ikke klinisk signifikant.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

In vitro-data indikerte at tafamidis ikke medfører signifikant hemming av cytokrom P450-enzymene CYP1A2, CYP3A4, CYP3A5, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 og CYP2D6. Det forventes ikke at tafamidis vil forårsake noen klinisk relevant legemiddelinteraksjon på grunn av induksjon av CYP1A2, CYP2B6 eller CYP3A4.

In vitro-studier tyder på at tafamidis i klinisk relevante konsentrasjoner sannsynligvis ikke vil forårsake legemiddelinteraksjoner med substrater for UDP-glukuronosyltransferase (UGT) systemisk. Tafamidis kan hemme virkningene av UGT1A1 i tarmen.

Tafamidis viste et lavt potensial for hemming av MDR1 (Multi-Drug Resistant Protein, også kalt P-glykoprotein; P-gp) systemisk og gastrointestinalt, OCT2 (organisk kationtransportør 2), MATE1 og MATE2K (Multidrug And Toxin Extrusion Transporter), OATP1B1 og OATP1B3 (organisk aniontransporterende polypeptid 1B1 og 1B3) i klinisk relevante konsentrasjoner.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerte ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, fertilitet og tidlig fosterutvikling, gentoksisitet og karsinogenitet. I toksisitetsstudier med gjentatt dosering og karsinogenitetsstudier fremstod lever som et målorgan for toksisitet i de ulike artene som ble testet. Levereffekter ble sett ved eksponeringer på omtrent $\geq 2,5$ ganger human AUC ved steady state ved den kliniske dosen på 20 mg tafamidismeglumin.

I en studie på utviklingstoksisitet hos kaniner ble det observert en liten økning i skjelett-misdannelser og -endringer, abort hos noen få hunnkaniner, redusert embryo-/fosteroverlevelse samt redusert fostervekt ved eksponeringer omtrent $\geq 7,2$ ganger human AUC ved steady state ved den kliniske dosen på 20 mg tafamidismeglumin.

I den pre- og postnatale utviklingsstudien med tafamidis til rotter, ble det registrert redusert overlevelse og vekt hos avkommet etter maternell administrering under drektighet og laktasjon med doser på 15 og 30 mg/kg/dag. Redusert vekt av mannlig avkom ble assosiert med forsinket kjønnsmodning (preputial separasjon) ved 15 mg/kg/dag. Dårligere prestasjoner i en vannlabyrinttest som måler læring og hukommelse ble observert ved 15 mg/kg/dag. NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) for levedyktighet og vekst hos F1-generasjonens avkom etter maternell administrering av tafamidis under drektighet og laktasjon var 5 mg/kg/dag (tilsvarende dose til mennesker = 0,8 mg/kg/dag), en dose som tilsvarer ca. 4,6 ganger den kliniske dosen på 20 mg tafamidismeglumin.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Kapselskall

Gelatin (E 441)
Glyserol (E 422)
Gult jernoksid (E 172)
Sorbitan
Sorbitol (E 420)
Mannitol (E 421)
Titandioksid (E 171)
Renset vann

Kapselinnhold

Makrogol 400 (E 1521)
Sorbitanmonooleat (E 494)
Polysorbat 80 (E 433)

Trykkfarge (Opacode fiolett)

Etanol
Isopropanol
Renset vann
Makrogol 400 (E 1521)
Polyvinylacetatftalat
Propylenglykol (E 1520)
Karmin (E 120)
Briljantblå FCF (E 133)
Ammoniumhydroksid (E 527) 28 %

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

PVC/PA/alu/PVC-alu perforerte endoseblistere.

Pakningsstørrelser: En pakning med 30 × 1 myke kapsler og en flerpakning som inneholder 90 (3 pakninger med 30 × 1) myke kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 16. november 2011

Dato for siste fornyelse: 22. juli 2016

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>.

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Vyndaqel 61 mg myke kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver myke kapsel inneholder 61 mg mikronisert tafamidis.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver myke kapsel inneholder maksimalt 44 mg sorbitol (E 420).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Kapsel, myk.

Rødbrun, ugjennomsiktig, avlang (ca. 21 mm) kapsel merket med "VYN 61" i hvitt.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Vyndaqel er indisert for behandling av voksne pasienter med villtype eller arvelig transtyretin amyloid kardiomyopati (ATTR-CM).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling bør initieres under tilsyn av en lege med kunnskap om behandling av pasienter med amyloidose eller kardiomyopati.

Ved mistanke hos pasienter med tegn på hjertesvikt eller kardiomyopati i anamnesen, må en etiologisk diagnose stilles av en lege med kunnskap om behandling av pasienter med amyloidose eller kardiomyopati, for å bekrefte ATTR-CM og utelukke AL amyloidose før behandlingen med tafamidis igangsettes. Dette gjøres ved bruk av hensiktsmessige vurderingsverktøy som: skjelettscintigrafi og blod-/urinprøver og/eller histologisk undersøkelse (biopsi), og transtyretin (TTR)-genotyping for klassifisering som villtype eller arvelig variant.

Dosering

Anbefalt dose er én kapsel Vyndaqel 61 mg (tafamidis) oralt én gang daglig (se pkt. 5.1).

Vyndaqel 61 mg (tafamidis) tilsvarer 80 mg tafamidismeglumin.

Ved bytte mellom tafamidis og tafamidismeglumin må antall milligram justeres for å få samme dose. (se pkt. 5.2).

Behandling med Vyndaqel bør starte så tidlig som mulig i sykdomsforløpet, når den kliniske effekten på sykdomsprogresjonen kan være mer åpenbar. Dersom det foreligger mer fremskreden

amyloid-relatert hjerteskaade, som ved NYHA klasse III, skal imidlertid beslutningen om å starte eller opprettholde behandlingen foretas av en lege med kunnskap om behandling av pasienter med amyloidose eller kardiomyopati (se pkt. 5.1). Det er begrenset mengde kliniske data for pasienter med NYHA klasse IV.

Hvis pasienten kaster opp etter dosering og kan se den intakte Vyndaqel-kapselen, bør en ekstra dose Vyndaqel administreres hvis mulig. Dersom ingen kapsel oppdages er ingen ekstra dose nødvendig, og man fortsetter dosering med Vyndaqel neste dag som vanlig.

Spesielle populasjoner

Eldre

Ingen dosejustering er nødvendig hos eldre pasienter (≥ 65 år) (se pkt. 5.2).

Nedsatt lever- og nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, eller med lett og moderat nedsatt leverfunksjon. Det er begrensede data for pasienter med nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 30 ml/min eller lavere). Tafamidis er ikke undersøkt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon, og forsiktighet anbefales (se pkt. 5.2).

Pediatrik populasjon

Det er ikke relevant å bruke tafamidis i den pediatrike populasjonen.

Administrasjonsmåte

Oral bruk.

De myke kapslene skal svelges hele og skal ikke knuses eller deles. Vyndaqel kan tas med eller uten mat.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor (noen av) hjelpestoffet(ne) listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Fertile kvinner må bruke sikker prevensjon ved bruk av tafamidis, og fortsette å bruke sikker prevensjon i én måned etter avsluttet behandling med tafamidis (se pkt. 4.6).

Tafamidis bør gis i tillegg til standardbehandling til pasienter med transtyretinamyloidose. Legen må følge opp pasienten og fortsette å vurdere behovet for annen behandling, inkludert behovet for organtransplantasjon, som en del av denne standardbehandlingen. Ingen data er tilgjengelig vedrørende bruk av tafamidis ved organtransplantasjon. Behandling med tafamidis bør derfor avbrytes hos pasienter som gjennomgår organtransplantasjon.

Økte verdier i leverfunksjonsprøver og reduksjon i tyroksin kan forekomme (se pkt. 4.5 og 4.8).

Dette legemidlet inneholder maksimalt 44 mg sorbitol i hver kapsel. Sorbitol er en kilde til fruktose.

Tilleggs effekt av samtidig administrerte legemidler som inneholder sorbitol (eller fruktose), samt inntak av sorbitol (eller fruktose) gjennom dietten, skal tas i betraktning.

Innholdet av sorbitol i legemidler til oral bruk kan påvirke biotilgjengeligheten av andre legemidler til oral bruk som administreres samtidig.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Tafamidismeglumin 20 mg ga verken induksjon eller hemming av cytokrom P450-enzymet CYP3A4 i en klinisk studie med friske frivillige.

Tafamidis hemmer efflukstransportøren BCRP (brystkreftresistensprotein) *in vitro* i en dose på 61 mg/dag med $IC_{50} = 1,16$ mikroM, og kan forårsake legemiddelinteraksjoner ved klinisk relevante konsentrasjoner med substrater for denne transportøren (f.eks. metotreksat, rosuvastatin, imatinib). I en klinisk studie med friske deltakere økte eksponeringen av BCRP-substratet rosuvastatin omtrent 2 ganger etter flere doser med 61 mg tafamidis én gang daglig.

Likeledes hemmer tafamidis opptakstransportørene OAT1 og OAT2 (organiske aniontransportører) med henholdsvis $IC_{50} = 2,9$ mikroM og $IC_{50} = 2,36$ mikroM, og kan forårsake legemiddelinteraksjoner ved klinisk relevante konsentrasjoner med substrater for disse transportørene (f.eks. ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler, bumetanid, furosemid, lamivudin, metotreksat, oseltamivir, tenofovir, ganciklovir, adefovir, cidofovir, zidovudin, zalcitabin). På bakgrunn av *in vitro*-data ble maksimal endring i AUC for OAT1- og OAT3-substrater anslått å være mindre enn 1,25 ved en dose tafamidis på 61 mg, og hemming av OAT1- eller OAT3-transportører ved bruk av tafamidis forventes derfor ikke å føre til klinisk signifikante interaksjoner.

Ingen interaksjonsstudier som undersøker effekten av andre legemidler på tafamidis har blitt utført.

Unormale laboratorieprøver

Tafamidis kan redusere serumkonsentrasjonen av totalt tyroksin, uten ledsagende endring i fritt tyroksin (T4) eller tyreoidestimulerende hormon (TSH). Denne endringen i totalt tyroksin skyldes sannsynligvis redusert binding av tyroksin til eller fortrenning fra transtyretin (TTR) fordi tafamidis har høy bindingsaffinitet for TTR-tyroksinreseptoren. Kliniske funn som korresponderer med tyreoidadysfunksjon er ikke gjort.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner

Fertile kvinner må bruke sikker prevensjon under behandling med tafamidis, samt i én måned etter avsluttet behandling, grunnet lang halveringstid.

Graviditet

Det foreligger ikke data vedrørende bruk av tafamidis hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist utviklingstoksitet (se pkt. 5.3). Tafamidis er ikke anbefalt ved graviditet og hos fertile kvinner som ikke bruker prevensjon.

Amming

Tilgjengelige data fra dyr har vist utskillelse av tafamidis i melk. En risiko for nyfødte/spedbarn kan ikke utelukkes. Tafamidis skal ikke brukes ved amming.

Fertilitet

Det er ikke observert nedsatt fertilitet i prekliniske studier (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Basert på farmakodynamisk og farmakokinetisk profil er det antatt at tafamidis har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Sikkerhetsdataene er basert på 176 pasienter med ATTR-CM som fikk 80 mg (administrert som 4×20 mg) tafamidismeglumin daglig i en 30 måneders placebokontrollert studie med pasienter diagnostisert med ATTR-CM (se pkt. 5.1).

Frekvensen av bivirkninger hos pasienter behandlet med 80 mg tafamidismeglumin, var generelt lik og sammenlignbar med placebo.

Følgende bivirkninger ble rapportert hyppigere hos pasienter som ble behandlet med tafamidismeglumin 80 mg sammenlignet med placebo: flatulens [8 pasienter (4,5 %) versus 3 pasienter (1,7 %)] og økte leverfunksjonsverdier [6 pasienter (3,4 %) versus 2 pasienter (1,1 %)]. En årsakssammenheng har ikke blitt fastslått.

Sikkerhetsdata for tafamidis 61 mg er tilgjengelige fra den åpne, langvarige forlengelsesstudien.

Bivirkningstabell

Bivirkningene er listet opp nedenfor etter MedDRA-organklassesystem (System Organ Class; SOC) og -frekvenskategorier, i henhold til standardkonvensjonen: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) og mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$). Innenfor hver frekvensgruppe angis bivirkningene etter synkende alvorlighetsgrad. Bivirkningene i tabellen under er fra kumulative kliniske data fra ATTR-CM-deltakere.

Organklassesystem	Vanlige
Gastrointestinale sykdommer	Diaré
Hud- og underhudssykdommer	Utslett Kløe

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Symptomer

Det er liten klinisk erfaring med overdosering. Under kliniske studier inntok to pasienter som var diagnostisert med ATTR-CM, utilsiktet en enkeltdose tafamidismeglumin på 160 mg uten at det oppstod relaterte bivirkninger. I en klinisk studie med friske frivillige var den høyeste dosen med tafamidismeglumin 480 mg gitt som en enkeltdose. Det var én rapportert, behandlingsrelatert bivirkning i form av mild hordeolum ved denne dosen.

Håndtering

Ved overdose må standard støttetiltak iverksettes etter behov.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre midler med virkning på nervesystemet, ATC-kode: N07XX08

Virkningsmekanisme

Tafamidis er en selektiv stabilisator av TTR. Tafamidis bindes til TTR ved bindingsstedet for tyroksin, stabiliserer tetrameren og forsinket dissosiasjon til monomere, som er det hastighetsbestemmende trinnet i den amyloidogene prosessen.

Farmakodynamiske effekter

Transtyretinamyloidose er en svært svekkende tilstand som skyldes akkumulering av forskjellige uløselige fibrilleproteiner, eller amyloid, i vevet i store nok mengder til at det svekker den normale funksjonen. Dissosiasjon av en transtyretin-tetramer til monomere er det hastighetsbestemmende trinnet i patogenesen ved transtyretinamyloidose. De foldede monomere gjennomgår partiell denaturering, noe som gir opphav til alternativt foldede monomere amyloidogene intermediater. Disse intermediatene blir dermed feil sammensatt til oppløselige oligomerer, profilamenter, filamenter og amyloide fibriller. Tafamidis bindes med negativ kooperativitet til de to tyroksin-bindingsstedene på den medfødte tetramere formen av transtyretin, og forhindrer dissosiasjon til monomere. Hemming av dissosiasjon av TTR-tetramer danner rasjonalet for bruk av tafamidis hos ATTR-CM-pasienter.

Et TTR-stabiliseringsassay ble brukt som en farmakodynamisk markør og for måling av stabiliteten til TTR-tetrameren.

Tafamidis stabiliserte både villtype TTR-tetrameren og tetramerer av 14 TTR-varianter som ble testet klinisk etter administrering av tafamidis én gang daglig. Tafamidis stabiliserte også TTR-tetrameren av 25 varianter som ble testet *ex vivo*, og viste TTR-stabilisering av 40 amyloidogene TTR-genotyper.

I en internasjonal, dobbeltblindet, placebokontrollert, randomisert multisenterstudie (se avsnittet Klinisk effekt og sikkerhet) ble TTR-stabilisering observert ved måned 1 og ble opprettholdt til og med måned 30.

Biomarkører som er forbundet med hjertesvikt (NT-proBNP og Troponin I), var i favør av Vyndaqel i forhold til placebo.

Klinisk effekt og sikkerhet

Det ble viste effekt i en internasjonal, dobbeltblindet, placebokontrollert, randomisert, 3-armet multisenterstudie med 441 pasienter med villtype eller arvelig ATTR-CM.

Pasientene ble randomisert til enten tafamidismeglumin 20 mg (n = 88) eller 80 mg [administrert som fire kapsler med 20 mg tafamidismeglumin] (n = 176) eller matchende placebo (n = 177) én gang daglig, i tillegg til standardbehandling (f.eks. diuretika) i 30 måneder. Tildelt behandling ble stratifisert etter nærvær eller fravær av en variant TTR-genotype samt alvorlighetsgraden av sykdommen ved baseline (NYHA-klasse). Tabell 1 beskriver pasientdemografien og baselinekarakteristikker.

Tabell 1: Pasientdemografi og baselinekarakteristika

Karakteristika	Tafamidis – sammenslått N = 264	Placebo N = 177
Alder – år		
Gj.snitt (standardavvik)	74,5 (7,2)	74,1 (6,7)
Median (minimum, maksimum)	75 (46, 88)	74 (51, 89)
Kjønn – antall (%)		
Mann	241 (91,3)	157 (88,7)
Kvinne	23 (8,7)	20 (11,3)
TTR-genotype – antall (%)		
ATTRm	63 (23,9)	43 (24,3)
ATTRwt	201 (76,1)	134 (75,7)
NYHA klasse – antall (%)		
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)

Forkortelser: ATTRm = variant transtyretinamyloid, ATTRwt = villtype transtyretinamyloid, NYHA = New York Heart Association.

I primæranalysen ble det brukt en hierarkisk kombinasjon der Finkelstein-Schoenfelds metode (F-S-metoden) ble brukt på mortalitet uansett årsak og frekvens av kardiovaskulært relaterte sykehusinnleggelser, som er definert som antall ganger en pasient ble hospitalisert (dvs. innlagt på sykehus) på grunn av kardiovaskulært relatert morbiditet. Med denne metoden ble hver pasient sammenlignet med hver av de andre pasientene innenfor hvert stratum, parvis og hierarkisk ved bruk av mortalitet uansett årsak, etterfulgt av frekvens av kardiovaskulært relaterte sykehusinnleggelser dersom pasienten ikke kunne differensieres på bakgrunn av mortalitet.

Denne analysen viste en signifikant reduksjon ($p = 0,0006$) i mortalitet uansett årsak og frekvens av kardiovaskulært relaterte sykehusinnleggelser i den sammenslåtte gruppen for 20 mg og 80 mg tafamidis, versus placebo (Tabell 2).

Tabell 2: Primæranalyse ved bruk av Finkelstein-Schoenfelds metode (F-S-metoden) på mortalitet uansett årsak og frekvens av kardiovaskulært relaterte sykehusinnleggelser

Primæranalyse	Tafamidis – sammenslått N = 264	Placebo N = 177
Antall (%) personer i live* ved måned 30	186 (70,5)	101 (57,1)
Gjennomsnittlig antall kardiovaskulært relaterte sykehusinnleggelser i løpet av 30 måneder (per pasient per år) blant dem som var i live ved måned 30†	0,297	0,455
p-verdi fra F-S-metoden	0,0006	

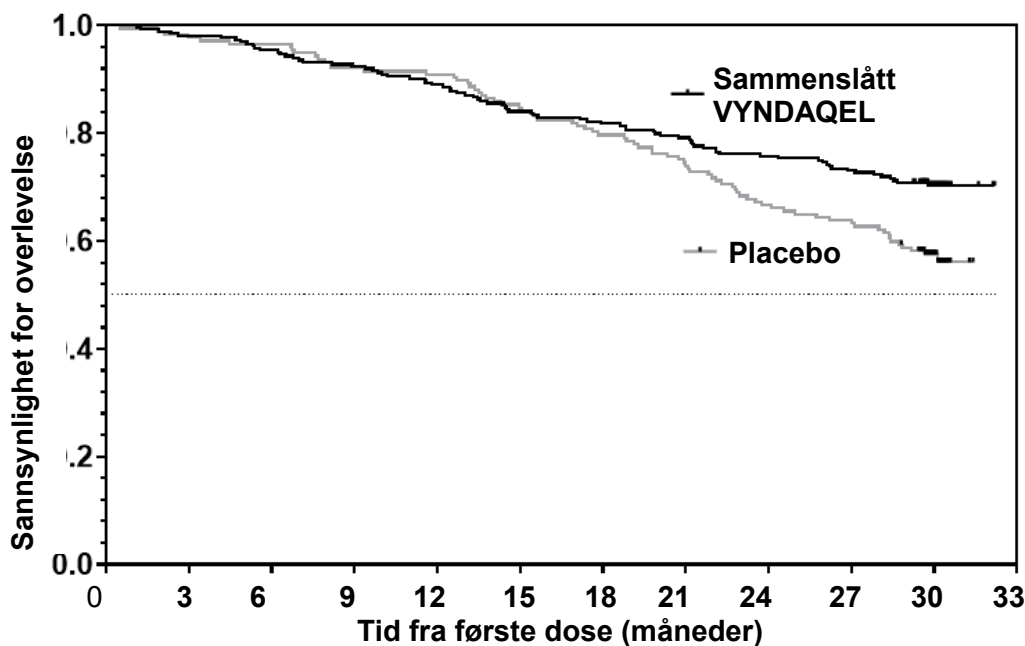
* Hjertetransplantasjon og implantasjon av mekanisk hjertestøtte betraktes som indikatorer på endefase. I analysen ble disse deltakerne behandlet analogt med død. Disse deltakerne er derfor ikke inkludert i "Antall personer i live* ved måned 30", selv om personen var i live basert på status ved oppfølging ved 30 måneder.

† Deskriptivt gjennomsnitt for dem som overlevde i minst 30 måneder.

En analyse av de individuelle komponentene av primæranalysen (mortalitet uansett årsak og kardiovaskulært relatert sykehusinnleggelse) viste også signifikante reduksjoner ved bruk av tafamidis versus placebo.

Hazardratio fra Cox-proporsjonal hazard-modellen for mortalitet uansett årsak for sammenslått tafamidis var 0,698 (95 % CI 0,508, 0,958), som indikerer 30,2 % redusert risiko for død i forhold til placebogruppen ($p = 0,0259$). Et Kaplan-Meier-plott av tid til mortalitet uansett årsak er presentert i Figur 1.

Figur 1: Mortalitet uansett årsak*



Forsøkspersoner fremdeles i risiko
(kumulative hendelser)

Sammenslått	264	259	252	244	235	222	216	209	200	193	99	0
VYNDAQEL	0	5	12	20	29	42	48	55	64	71	78	78
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

* Hjertetransplantasjon og mekanisk hjertestøtte ble vurdert analogt med død. Hazardratio fra Cox-proporsjonal hazard-modell med behandling, TTR-genotype (variant og villtype) og New York Heart Association (NYHA)-klassifisering ved baseline (NYHA klasse I og II kombinert og NYHA klasse III) som faktorer.

Det var signifikant færre kardiovaskulært relaterte sykehusinnleggelses med tafamidis sammenlignet med placebo, med en reduksjon i risiko på 32,4 % (Tabell 3).

Tabell 3: Frekvens av kardiovaskulært relatert sykehusinnleggelse

	Tafamidis – sammenslått N = 264	Placebo N = 177
Totalt (%) antall personer med kardiovaskulært relatert sykehusinnleggelse	138 (52,3)	107 (60,5)
Kardiovaskulært relaterte sykehusinnleggelses per år*	0,4750	0,7025
Behandlingsforskjell mellom sammenslått tafamidis og placebo (relativ risiko-forhold)*	0,6761	
p-verdi*	< 0,0001	

Forkortelse: NYHA = New York Heart Association.

* Denne analysen var basert på en Poisson regresjonsmodell med behandling, TTR-genotype (variant og villtype), New York Heart Association (NYHA)-klassifisering ved baseline (NYHA klasse I og II kombinert og NYHA klasse III), behandling iht. TTR-genotype-interaksjon samt interaksjonstermer for behandling iht. baseline NYHA-klassifisering, som faktorer.

Behandlingseffekten av tafamidis på funksjonell kapasitet og helsestatus ble undersøkt ved bruk av testen 6MWT (6-Minute Walk Test) og KCCQ-OS-score (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-Overall Summary, som omfatter domeneene Total Symptom, Physical Limitation, Quality of Life og Social Limitations). Ved måned 6 ble det observert en signifikant behandlingseffekt

i favør av tafamidis, som ble opprettholdt til og med måned 30 i henhold til både distanse i 6MWT og KCCQ-OS-score (Tabell 4).

Tabell 4: 6MWT og KCCQ-OS og domene-score for komponenter

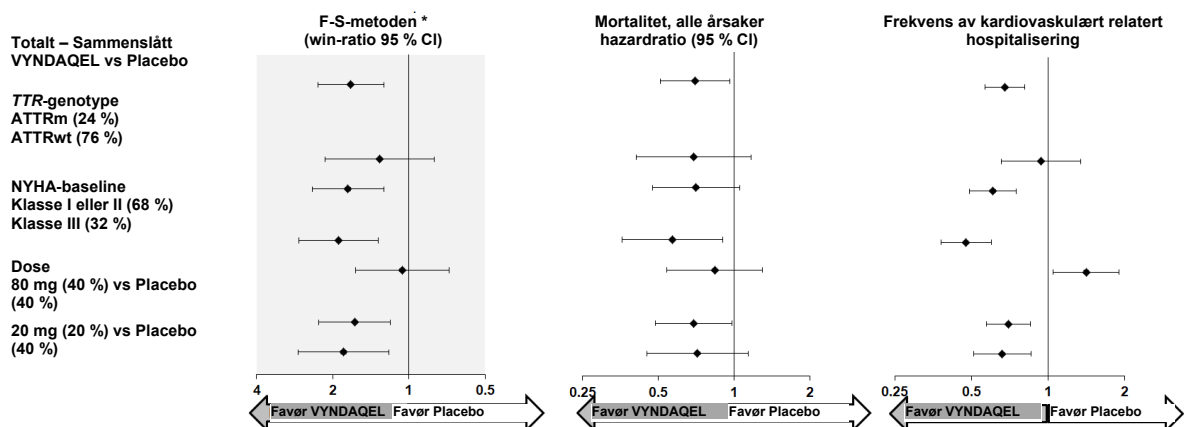
Endepunkter	G.snitt ved baseline (SD)		Endring fra baseline til måned 30, LSMean (SE)		Behandlingsforskjell fra placebo, LSMean (95 % CI)	p-verdi
	Tafamidis sammenlutt N = 264	Placebo N = 177	Tafamidis sammenlutt	Placebo		
6MWT* (meter)	350,55 (121,30)	353,26 (125,98)	-54,87 (5,07)	-130,55 (9,80)	75,68 (57,56, 93,80)	p< 0,0001
KCCQ-OS*	67,27 (21,36)	65,90 (21,74)	-7,16 (1,42)	-20,81 (1,97)	13,65 (9,48, 17,83)	p< 0,0001

* Høyere verdi angir bedre helsestatus.

Forkortelser: 6MWT = 6-Minute Walk Test; KCCQ-OS = Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-Overall Summary; LSMean = Least Squares Mean (gjennomsnitt minste kvadraters metode); CI = Confidence Interval (konfidensintervall).

Resultatene fra F-S-metoden representert ved win-ratio for det kombinerte endepunktet og dets komponenter (mortalitet uansett årsak og frekvens av kardiovaskulært relatert sykehusinnleggelse), viste konsekvent en fordel ved begge doser av tafamidis i forhold til placebo i alle undergrupper (villtype, variant og NYHA klasse I og II, samt III), bortsett fra frekvensen av kardiovaskulært relatert sykehusinnleggelse i NYHA klasse III (Figur 2), som var høyere i den tafamidis-behandlede gruppen enn i placebogruppen (se pkt. 4.2). Analyser av 6MWT and KCCQ-OS var også i favør av tafamidis i forhold til placebo i hver undergruppe.

Figur 2: Resultater fra F-S-metoden og komponenter iht. undergruppe og dose



Forkortelser: ATTRm = variant transtyretinamyloid, ATTRwt = villtype transtyretinamyloid, F-S = Finkelstein-Schoenfeld, CI = Confidence Interval (konfidensintervall).

* F-S-resultatene er presentert ved bruk av win-ratio (basert på mortalitet uansett årsak og frekvens av kardiovaskulært relatert sykehusinnleggelse). Win-ratio er antall par av behandlede pasienters "wins" dividert med antall par av placebo-pasienters "wins." Hjertetransplantasjoner og mekanisk hjertestøtte behandles analogt med død.

Ved bruk av F-S-metoden på hver enkelt dosegruppe, reduserte tafamidis kombinasjonen av mortalitet uansett årsak og frekvens av kardiovaskulært relatert sykehusinnleggelse for både 80 mg og 20 mg doser, sammenlignet med placebo (henholdsvis p=0,0030 og p=0,0048). Resultatene av den primære analysen, 6MWT ved måned 30 og KCCQ-OS ved måned 30 var statistisk signifikante for både 80 mg og 20 mg doser av tafamidismeglumin versus placebo, med tilsvarende resultater for begge doser.

Effektdata for tafamidis 61 mg er ikke tilgjengelig, da denne formuleringen ikke ble undersøkt i den dobbeltblindede, placebokontrollerte randomiserte fase 3-studien. Relativ biotilgjengelighet av tafamidis 61 mg tilsvarer den for tafamidismeglumin 80 mg ved steady-state (se pkt. 5.2).

En supratherapeutisk, 400 mg, oral enkeltdose tafamidismeglumin-oppløsning hos friske frivillige viste ingen forlengelse av QTc-intervallet.

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med tafamidis i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen ved transtyretinamyloidose (se pkt. 4.2 for informasjon om bruk i den pediatriske populasjonen).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter peroral administrering av den myke kapselen én gang daglig, oppnås maksimal plasmakonsentrasjon (C_{max}) i løpet av en median tid (t_{max}) på 4 timer for tafamidis 61 mg og 2 timer for tafamidismeglumin 80 mg (4×20 mg) etter dosering i fastende tilstand. Samtidig administrering av et fettrikt, kaloririkt måltid endret absorpsjonshastigheten, men ikke omfanget av absorpsjonen. Disse resultatene støtter administrering av tafamidis med eller uten mat.

Distribusjon

Tafamidis er sterkt proteinbundet (> 99 %) i plasma. Tilsynelatende distribusjonsvolum ved steady state er 18,5 liter.

Tafamidis' bindingsgrad til plasmaproteiner har vært vurdert ved bruk av plasma fra dyr og mennesker. Tafamidis har høyere affinitet for TTR enn for albumin. I plasma vil derfor tafamidis fortrinnsvis bindes til TTR, til tross for signifikant høyere konsentrasjon av albumin (600 mikrom) i forhold til TTR (3,6 mikrom).

Biotransformasjon og eliminasjon

Det er ingen klare bevis på at tafamidis utskilles i galle hos mennesker. Basert på prekliniske data, antas det at tafamidis metaboliseres ved glukuronidering og utskilles via gallen. Biotransformasjon via denne ruten er sannsynlig hos mennesker, siden ca. 59 % av total administrert dose gjenfinnes i fæces, og ca. 22 % gjenfinnes i urin. På bakgrunn av resultater fra farmakokinetiske populasjonsstudier er tilsynelatende oral clearance av tafamidis 0,263 liter/time, og gjennomsnittlig halveringstid i populasjonen er cirka 49 timer.

Dose- og tidslinearitet

Ved administrering av tafamidismeglumin én gang daglig økte eksponeringen med økende dose opptil enkeltdose på 480 mg og gjentatte doser opptil 80 mg/dag. Generelt var økningen proporsjonal eller nesten proporsjonal med dosen, og clearance av tafamidis var stabil over tid.

Den relative biotilgjengeligheten til tafamidis 61 mg (tafamidis) er lik biotilgjengeligheten til tafamidismeglumin 80 mg ved steady state.

Ved bytte mellom tafamidis og tafamidismeglumin må antall milligram justeres for å få samme dose.

Farmakokinetiske parametre var like etter enkel og gjentatt administrering av 20 mg tafamidismeglumin, noe som indikerer fravær av indusering eller hemming av metabolismen av tafamidis.

Resultater fra dosering én gang daglig med 15 mg til 60 mg tafamidismeglumin i form av mikstur, oppløsning i 14 dager viste at steady state var oppnådd innen dag 14.

Spesielle populasjoner

Nedsatt leverfunksjon

Farmakokinetiske data indikerte redusert systemisk eksponering (ca. 40 %) og økt total clearance (0,52 l/t versus 0,31 l/t) av tafamidismeglumin hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh-score på 7-9 inkludert), sammenlignet med friske personer. Dette skyldes en høyere ubundet fraksjon av tafamidis. Siden pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon har lavere TTR-nivåer enn friske personer, er dosejustering ikke nødvendig da tafamidis' støkiometri med sitt målprotein TTR vil være tilstrekkelig for stabilisering av TTR-tetrameren. Eksponering av tafamidis hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon er ikke kjent.

Nedsatt nyrefunksjon

Tafamidis er ikke spesifikt undersøkt i en dedikert studie av pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Innvirkningen av kreatininclearance på farmakokinetikken til tafamidis ble undersøkt i en farmakokinetisk populasjonsanalyse av pasienter med kreatininclearance over 18 ml/min. Farmakokinetiske estimater indikerte ingen forskjell i tilsynelatende oral clearance av tafamidis hos pasienter med kreatininclearance under 80 ml/min, sammenlignet med pasienter med kreatininclearance 80 ml/min eller høyere. Dosejustering hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon anses ikke som nødvendig.

Eldre

Basert på populasjonsfarmakokinetiske resultater hadde personer ≥ 65 år gjennomsnittlig 15 % lavere estimert tilsynelatende oral clearance ved steady state, sammenlignet med personer under 65 år. Forskjellen i clearance resulterer imidlertid i < 20 % økning i gjennomsnittlig C_{max} og AUC sammenlignet med yngre personer og er ikke klinisk signifikant.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

In vitro-data indikerte at tafamidis ikke medfører signifikant hemming av cytokrom P450-enzymene CYP1A2, CYP3A4, CYP3A5, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 og CYP2D6. Det forventes ikke at tafamidis vil forårsake noen klinisk relevant legemiddelinteraksjon på grunn av induksjon av CYP1A2, CYP2B6 eller CYP3A4.

In vitro-studier tyder på at tafamidis i klinisk relevante konsentrasjoner sannsynligvis ikke vil forårsake legemiddelinteraksjoner med substrater for UDP-glukuronosyltransferase (UGT) systemisk. Tafamidis kan hemme virkningene av UGT1A1 i tarmen.

Tafamidis viste et lavt potensial for hemming av MDR1 (Multi-Drug Resistant Protein, også kalt P-glykoprotein; P-gp) systemisk og gastrointestinalt, OCT2 (organisk kationtransportør 2), MATE1 og MATE2K (Multidrug And Toxin Extrusion Transporter), OATP1B1 og OATP1B3 (organisk aniontransporterende polypeptid 1B1 og 1B3) i klinisk relevante konsentrasjoner.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerte ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, fertilitet og tidlig fosterutvikling, gentoksisitet og karsinogenitet. I toksisitetsstudier med gjentatt dosering og karsinogenitetsstudier fremstod lever som et målorgan for toksisitet i de ulike artene som ble testet. Levereffekter ble sett ved eksponeringer som omtrent tilsvarte AUC hos mennesker ved steady state ved den kliniske dosen på 61 mg tafamidis.

I en studie på utviklingstoksitet hos kaniner ble det observert en liten økning i skjelett-misdannelser og -endringer, abort hos noen få hunnkaniner, redusert embryo-/fosteroverlevelse samt redusert fostervekt ved eksponeringer omtrent $\geq 2,1$ ganger human AUC ved steady state ved den kliniske dosen på 61 mg tafamidis.

I den pre- og postnatale utviklingsstudien med tafamidis hos rotter, ble det registrert redusert overlevelse og vekt hos avkommet etter maternell administrering under drektighet og laktasjon med doser på 15 og 30 mg/kg/dag. Redusert vekt av mannlige avkom ble assosiert med forsinket kjønnsmodning (preputial separasjon) ved 15 mg/kg/dag. Dårligere prestasjoner i en vannlabyrinttest som måler læring og hukommelse ble observert ved 15 mg/kg/dag. NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) for levedyktighet og vekst hos F1-generasjonens avkom etter maternell administrering av tafamidis under drektighet og laktasjon var 5 mg/kg/dag (tilsvarende dose tafamidis til mennesker = 0,8 mg/kg/dag), en dose som omtrent tilsvarer den kliniske dosen på 61 mg tafamidis.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Kapselskall

Gelatin (E 441)
Glyserol (E 422)
Rødt jernoksid (E 172)
Sorbitan
Sorbitol (E 420)
Mannitol (E 421)
Renset vann

Kapselinnhold

Makrogol 400 (E 1521)
Polysorbat 20 (E 432)
Povidon (K-verdi 90)
Butylhydroksytoluol (E 321)

Trykkfarge (Opacode White)

Etanol
Isopropanol
Renset vann
Makrogol 400 (E 1521)
Polyvinylacetatftalat
Propylenglykol (E 1520)
Titandioksid (E 171)
Ammoniumhydroksid (E 527) 28 %

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Ingen.

6.5 Emballasje (type og innhold)

PVC/PA/alu/PVC-alu perforerte endoseblistere.

Pakningsstørrelser: En pakning med 30 × 1 myke kapsler og en flerpakning som inneholder 90 (3 pakninger med 30 × 1) myke kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 16. november 2011
Dato for siste fornyelse: 22. juli 2016

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG
EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**
- E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK
ETTER AUTORISASJON FOR
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN GITT PÅ SÆRSKILT
GRUNNLAG**

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Belgia

Eller

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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (Se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

• Andre risikominimeringsaktiviteter

Før markedsføring av Vyndaqel (tafamidis) i hvert enkelt medlemsland må innehaver av markedsføringstillatelsen komme til enighet med nasjonale myndigheter om innhold og format av opplæringsmateriellet, inkludert kommunikasjonsmedier, distribusjonsmetoder, samt ethvert annet aspekt av opplæringsprogrammet.

Opplæringsmateriell til helsepersonell har som formål å øke forskrivers oppmerksomhet rundt:

- Behovet for å gi råd til pasienter om nødvendige forholdsregler ved bruk av tafamidis, særlig om at de må unngå graviditet, og om nødvendigheten av å bruke sikker prevensjon.
- Å informere kvinnelige pasienter om at de må kontakte legen sin umiddelbart hvis de bruker tafamidis under graviditet eller i løpet av den siste måneden før de ble gravide, slik at legen kan vurdere og rapportere dette.
- At tilfeller der pasienter eksponeres for tafamidis under graviditet bør registreres i Tafamidis Enhanced Surveillance for Pregnancy Outcomes (TESPO)-programmet, for innsamling av tilleggsdata om graviditetsutfall, fødsel, helsestatus hos nyfødte/spedbarn og oppfølging ved 12 måneders alder med informasjon om oppnådde milepæler. Informasjon om hvordan graviditeter hos kvinner som blir behandlet med Vyndaqel (tafamidis) skal rapporteres vil bli gitt.
- Å råde pasientene til å ta kontakt med legen sin hvis de opplever bivirkninger mens de bruker tafamidis, og minne leger og apotek på at de skal rapportere mistenkte bivirkninger relatert til Vyndaqel (tafamidis).
- De kliniske kriteriene for diagnosen ATTR-CM før forskrivning av tafamidis, for å unngå administrering til pasienter som ikke oppfyller kriteriene.
- Oppfordre pasienter til å delta i Transthyretin-Associated Amyloidosis Outcome Survey (THAOS). Detaljer vil bli gitt om hvordan pasienter kan meldes inn i dette internasjonale sykdomsregisteret via deltakende sentre (liste over slike sentre i EU vil bli fremskaffet).

Innehaveren av markedsføringstillatelsen skal sikre at alt helsepersonell som kan forventes å forskrive tafamidis har tilgang til/har fått utlevert følgende opplæringsmateriell:

Opplæringsmateriell til helsepersonell med en liste over sentre i EU som deltar i Transthyretin-Associated Amyloidosis Outcome Survey (THAOS)-studien.

E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK ETTER AUTORISASJON FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN GITT PÅ SÆRSKILT GRUNNLAG

Ettersom dette er en godkjenning gitt på særskilt grunnlag som følger artikkel 14(8) av forordning (EF) 726/2004, skal innehaver av markedsføringstillatelsen utføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
Innehaveren av markedsføringstillatelsen skal gi årlige oppdateringer på ny informasjon om effektene av Vyndaqel på sykdomsprogresjon og langtidssikkerhet hos non-Val30Met-pasienter.	Årlig, samtidig med innsending av de periodiske sikkerhetsoppdaterings rapportene (PSUR) (hvis aktuelt)

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

KARTONG

Pakning med 30 × 1 myke kapsler – MED BLUE BOX

1. LEGEMIDLETS NAVN

Vyndaqel 20 mg myke kapsler
tafamidismeglumin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver myke kapsel inneholder 20 mg mikronisert tafamidismeglumin, som tilsvarer 12,2 mg tafamidis.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Kapselen inneholder sorbitol (E 420). Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 × 1 myke kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

Ta ut kapselen ved å rive av én blisterlomme og trykke gjennom aluminiumsfolien.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/717/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Vyndaqel 20 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG

Flerpakning med 90 (3 pakninger med 30 × 1) myke kapsler – MED BLUE BOX

1. LEGEMIDLETS NAVN

Vyndaqel 20 mg myke kapsler
tafamidismeglumin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver myke kapsel inneholder 20 mg mikronisert tafamidismeglumin, som tilsvarer 12,2 mg tafamidis.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Kapselen inneholder sorbitol (E420). Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Flerpakning: 90 (3 pakninger med 30 × 1) myke kapsler.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

Ta ut kapselen ved å rive av én blisterlomme og trykke gjennom aluminiumsfolien.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/717/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Vyndaqel 20 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

INDRE KARTONG

Kartong med 30 - for flerpakning med 90 (3 pakninger med 30× 1) myke kapsler – UTEN BLUE BOX

1. LEGEMIDLETS NAVN

Vyndaqel 20 mg myke kapsler
tafamidismeglumin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver myke kapsel inneholder 20 mg mikronisert tafamidismeglumin, som tilsvarer 12,2 mg tafamidis.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Kapselen inneholder sorbitol (E420). Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30× 1 myke kapsler. Del av en flerpakning, kan ikke selges separat.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

Ta ut kapselen ved å rive av én blisterlomme og trykke gjennom aluminiumsfolien.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C.

**10. EVENTUELLE SPESELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/717/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Vyndaqel 20 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Ikke relevant.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

Ikke relevant.

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP
BLISTER**

Perforert endose blisterbrett med 10 x 20 mg Vyndaqel myke kapsler

1. LEGEMIDLETS NAVN

Vyndaqel 20 mg myke kapsler
tafamidismeglumin

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Pfizer Europe MA EEIG (som innehaber av markedsføringstillatelsens logo)

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**KARTONG****Pakning med 30 x 1 myke kapsler – MED BLUE BOX****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Vyndaqel 61 mg myke kapsler
tafamidis

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver myke kapsel inneholder 61 mg mikronisert tafamidis.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Kapselen inneholder sorbitol (E 420). Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 x 1 myke kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

Ta ut kapselen ved å rive av én blisterlomme og trykke gjennom aluminiumsfolien.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/717/003

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Vyndaqel 61 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

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

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG

Flerpakning med 90 (3 pakninger med 30 x 1) myke kapsler – MED BLUE BOX

1. LEGEMIDLETS NAVN

Vyndaqel 61 mg myke kapsler
tafamidis

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver myke kapsel inneholder 61 mg mikronisert tafamidis.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Kapselen inneholder sorbitol (E 420). Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Flerpakning: 90 (3 pakninger med 30 x 1) myke kapsler.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

Ta ut kapselen ved å rive av én blisterlomme og trykke gjennom aluminiumsfolien.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/717/004

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Vyndaqel 61 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

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

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

INNERKARTONG

Pakning med 30 – for flerpakning med 90 (3 pakninger med 30 x 1) myke kapsler – UTEN BLUE BOX

1. LEGEMIDLETS NAVN

Vyndaqel 61 mg myke kapsler
tafamidis

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver myke kapsel inneholder 61 mg mikronisert tafamidis.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Kapselen inneholder sorbitol (E 420). Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 x 1 myke kapsler. Del av en flerpakning, kan ikke selges separat.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

Ta ut kapselen ved å rive av én blisterlomme og trykke gjennom aluminiumsfolien.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/717/004

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Vyndaqel 61 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Ikke relevant.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

Ikke relevant.

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

Perforerte endose blisterbrett med 10 x 61 mg Vyndaqel myke kapsler

1. LEGEMIDLETS NAVN

Vyndaqel 61 mg myke kapsler
tafamidis

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Pfizer Europe MA EEIG (som logo for MT-innehaver)

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Vyndaqel 20 mg myke kapsler tafamidismeglumin

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.

- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Vyndaqel er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Vyndaqel
3. Hvordan du bruker Vyndaqel
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Vyndaqel
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Vyndaqel er og hva det brukes mot

Vyndaqel inneholder virkestoffet tafamidis.

Vyndaqel er et legemiddel til behandling av sykdommen transtyretinamyloidose. Transtyretinamyloidose er forårsaket av et protein som kalles transtyretin (TTR) som ikke fungerer som det skal. TTR er et protein som transporterer andre stoffer, for eksempel hormoner, rundt i kroppen.

Hos pasienter med denne sykdommen spaltes TTR og det kan dannes fibre som kalles amyloid. Amyloid kan hoppe opp rundt nervene dine (dette kalles transtyretinamyloid polyneuropati eller ATTR-PN) og andre steder i kroppen din. Amyloid forårsaker symptomene på denne sykdommen. Når dette skjer, hindrer det nervene i å fungere normalt.

Vyndaqel kan hindre at TTR spaltes og danner amyloid. Dette legemidlet brukes til behandling av voksne pasienter med denne sykdommen hvor nervene har blitt påvirket (personer med symptomatisk polyneuropati), for å forsinke ytterligere forverring av sykdommen.

2. Hva du må vite før du bruker Vyndaqel

Bruk ikke Vyndaqel:

- dersom du er allergisk overfor tafamidismeglumin eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Vyndaqel.

- Kvinner som kan bli gravide må bruke prevensjon mens de tar Vyndaqel, og bør fortsette å bruke prevensjon i en måned etter avsluttet behandling med Vyndaqel. Det finnes ingen data om bruk av Vyndaqel hos gravide kvinner.

Barn og ungdom

Barn og ungdom har ikke symptomer på transtyretinamyloidose. Vyndaqel brukes derfor ikke til barn og ungdom.

Andre legemidler og Vyndaqel

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Informér lege eller apotek dersom du bruker noen av følgende legemidler:

- ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAID-er)
- vanddrivende legemidler (diuretika) (f.eks. furosemid, bumetanid)
- legemidler til kreftbehandling (f.eks. metotreksat, imatinib)
- statiner (f.eks. rosuvastatin)
- antivirale legemidler (f.eks. oseltamivir, tenofovir, ganciklovir, adefovir, cidofovir, lamivudin, zidovudin, zalcitabin)

Graviditet, amming og fertilitet

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

- Du skal ikke bruke Vyndaqel hvis du er gravid eller ammer
- Hvis du kan bli gravid, må du bruke prevensjon under behandlingen og i én måned etter avsluttet behandling

Kjøring og bruk av maskiner

Det antas at Vyndaqel har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Vyndaqel inneholder sorbitol

Dette legemidlet inneholder maksimalt 44 mg sorbitol i hver kapsel. Sorbitol er en kilde til fruktose.

3. Hvordan du bruker Vyndaqel

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Den anbefalte dosen er én kapsel Vyndaqel 20 mg (tafamidismeglumin) én gang daglig.

Hvis du kaster opp etter å ha tatt denne medisinen og kan se den intakte Vyndaqel-kapselen, bør en ekstra dose Vyndaqel tas på samme dag. Dersom du ikke kan se Vyndaqel-kapselen, så er ingen ekstra dose av Vyndaqel nødvendig, og du kan fortsette å ta Vyndaqel neste dag som vanlig.

Administrasjonsmåte

Vyndaqel skal tas via munnen (oralt).

Den myke kapselen skal svelges hel og skal ikke knuses eller deles.

Kapselen kan tas med eller uten mat.

Bruksanvisning for åpning av blister

- Riv av én blisterlomme fra blisterbrettet langs den perforerte linjen.
- Trykk kapselen gjennom aluminiumsfolien.

Dersom du tar for mye av Vyndaqel

Du skal ikke ta flere kapsler enn det legen forteller deg. Hvis du tar flere kapsler enn du er blitt bedt om, kontakt legen din.

Dersom du har glemt å ta Vyndaqel

Hvis du har glemt en dose, må du ta kapselen med én gang du husker det. Dersom det er mindre enn 6 timer til neste dose, skal du ikke ta den glemte dosen, men ta neste dose til vanlig tid. Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemte dose.

Dersom du avbryter behandling med Vyndaqel

Ikke slutt å ta Vyndaqel uten først å ha snakket med legen din. Siden Vyndaqel virker ved å stabilisere TTR-proteinet, vil proteinet ikke lenger være stabilisert hvis du slutter å ta Vyndaqel, og sykdommen din kan utvikle seg.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Svært vanlige: kan påvirke flere enn 1 av 10 personer, er listet opp nedenfor:

- diaré
- urinveisinfeksjon (symptomer kan være: smerte eller en brennende følelse når du tisser, eller hyppig behov for å tisse)
- magesmerter

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Vyndaqel

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på blisterbrettet og esken etter «EXP».

Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Vyndaqel

- Virkestoff er tafamidis. Hver kapsel inneholder 20 mg mikronisert tafamidismeglumin, som tilsvarer 12,2 mg tafamidis.
- Andre innholdsstoffer er: gelatin (E 441), glyserol (E 422), sorbitol (E 420) [se avsnitt 2 «Vyndaqel inneholder sorbitol»], mannitol (E 421), sorbitan, gult jernoksid (E 172), titandioksid (E 171), rensset vann, makrogol 400 (E 1521), sorbitanmonooleat (E 494), polysorbat 80 (E 433), etanol, isopropanol, polyvinylacetatfatlat, propylenglykol (E 1520), karmin (E 120), briljantblå FCF (E 133) og ammoniumhydroksid (E 527).

Hvordan Vyndaqel ser ut og innholdet i pakningen

Vyndaqel myke kapsler er gule, ugjennomskinnelige, avlange (ca. 21 mm) og med "VYN 20" trykket i rødt. Vyndaqel er tilgjengelig i to pakningsstørrelser med perforerte endose blistere i PVC/PA/alu/PVC-alu: En pakning med 30 × 1 myke kapsler og en flerpakning med 90 myke kapsler. Flerpakningen består av 3 pakninger som hver inneholder 30 × 1 myke kapsler. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Belgia

Eller

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Deutschland

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

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

Pfizer Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 6785800

España

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

France

Pfizer
Tél +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Nederland

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

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Dette legemidlet har blitt godkjent på særskilt grunnlag. Det innebærer at det ikke har vært mulig å få fullstendig dokumentasjon for legemidlet på grunn av at sykdommen forekommer svært sjeldent. Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) vil årlig evaluere all ny tilgjengelig informasjon om legemidlet og dette pakningsvedlegget vil bli oppdatert etter behov.

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>. Der kan du også finne lenker til andre nettsteder med informasjon om sjeldne sykdommer og behandlingsregimer.

Dersom dette pakningsvedlegget er vanskelig å se eller lese, eller dersom du ønsker det i et annet format, vennligst kontakt det lokale kontoret til innehaveren av markedsføringstillatelsen; telefonnummer finnes i dette pakningsvedlegget.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Vyndaqel 61 mg myke kapsler tafamidis

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Vyndaqel er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Vyndaqel
3. Hvordan du bruker Vyndaqel
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Vyndaqel
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Vyndaqel er og hva det brukes mot

Vyndaqel inneholder virkestoffet tafamidis.

Vyndaqel er et legemiddel til behandling av sykdommen transtyretinamyloidose.

Transtyretinamyloidose er forårsaket av et protein som kalles transtyretin (TTR) som ikke fungerer som det skal. TTR er et protein som transporterer andre stoffer, for eksempel hormoner, rundt i kroppen.

Hos pasienter med denne sykdommen spaltes TTR og det kan dannes fibre som kalles amyloid. Amyloid kan hoppe opp mellom cellene i hjertet (dette kalles transtyretinamyloid kardiomyopati eller ATTR-CM) og andre steder i kroppen din. Amyloid forårsaker symptomene på denne sykdommen. Når dette skjer i hjertet, hindrer det hjertet i å fungere normalt.

Vyndaqel kan hindre at TTR spaltes og danner amyloid. Dette legemidlet brukes til behandling av voksne pasienter hvor hjertet har blitt påvirket (personer med symptomatisk kardiomyopati).

2. Hva du må vite før du bruker Vyndaqel

Bruk ikke Vyndaqel

Dersom du er allergisk overfor tafamidis eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Vyndaqel.

- Kvinner som kan bli gravide må bruke prevensjon mens de tar Vyndaqel, og bør fortsette å bruke prevensjon i en måned etter avsluttet behandling med Vyndaqel. Det finnes ingen data om bruk av Vyndaqel hos gravide kvinner.

Barn og ungdom

Barn og ungdom har ikke symptomer på transtyretinamyloidose. Vyndaqel brukes derfor ikke til barn og ungdom.

Andre legemidler og Vyndaqel

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Informér lege eller apotek dersom du bruker noen av følgende legemidler:

- ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAID-er)
- vanddrivende legemidler (diuretika) (f.eks. furosemid, bumetanid)
- legemidler til kreftbehandling (f.eks. metotreksat, imatinib)
- statiner (f.eks. rosuvastatin)
- antivirale legemidler (f.eks. oseltamivir, tenofovir, ganciklovir, adefovir, cidofovir, lamivudin, zidovudin, zalcitabin)

Graviditet, amming og fertilitet

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

- Du skal ikke bruke Vyndaqel hvis du er gravid eller ammer
- Hvis du kan bli gravid, må du bruke prevensjon under behandlingen og i én måned etter avsluttet behandling

Kjøring og bruk av maskiner

Det antas at Vyndaqel har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Vyndaqel inneholder sorbitol

Dette legemidlet inneholder maksimalt 44 mg sorbitol i hver kapsel. Sorbitol er en kilde til fruktose.

3. Hvordan du bruker Vyndaqel

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Den anbefalte dosen er én kapsel Vyndaqel 61 mg (tafamidis) én gang daglig.

Hvis du kaster opp etter å ha tatt denne medisinen og kan se den intakte Vyndaqel-kapselen, bør en ekstra dose Vyndaqel tas på samme dag. Dersom du ikke kan se Vyndaqel-kapselen, så er ingen ekstra dose av Vyndaqel nødvendig, og du kan fortsette å ta Vyndaqel neste dag som vanlig.

Administrasjonsmåte

Vyndaqel skal tas via munnen (oralt).

Den myke kapselen skal svelges hel og skal ikke knuses eller deles.

Kapselen kan tas med eller uten mat.

Bruksanvisning for åpning av blister

- Riv av én blisterlomme fra blisterbrettet langs den perforerte linjen.
- Trykk kapselen gjennom aluminiumsfolien.

Dersom du tar for mye av Vyndaqel

Du skal ikke ta flere kapsler enn det legen forteller deg. Kontakt lege hvis du tar flere kapsler enn du har blitt bedt om.

Dersom du har glemt å ta Vyndaqel

Hvis du har glemt en dose, må du ta kapselen med én gang du husker det. Dersom det er mindre enn 6 timer til neste dose, skal du ikke ta den glemte dosen, men ta neste dose til vanlig tid. Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

Dersom du avbryter behandling med Vyndaqel

Ikke slutt å ta Vyndaqel uten først å ha snakket med legen din. Siden Vyndaqel virker ved å stabilisere TTR-proteinet, vil proteinet ikke lenger være stabilisert hvis du slutter å ta Vyndaqel, og sykdommen din kan utvikle seg.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Vanlige: kan påvirke opptil 1 av 10 personer

- diaré
- utslett, kløe

I kliniske studier var bivirkningene hos pasienter som fikk Vyndaqel generelt like de som ble sett hos pasienter som ikke fikk Vyndaqel. Tarmgass og unormale verdier for leverfunksjon i blodprøver ble rapportert oftere hos pasienter med ATTR-CM som fikk behandling med Vyndaqel.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Vyndaqel

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på blisterbrettet og esken etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Vyndaqel

- Virkestoff er tafamidis. Hver kapsel inneholder 61 mg mikronisert tafamidis.
- Andre innholdsstoffer er: gelatin (E 441), glyserol (E 422), sorbitol (E 420) [se avsnitt 2 «Vyndaqel inneholder sorbitol»], mannitol (E 421), sorbitan, rødt jernoksid (E 172), rensset vann, makrogol 400 (E 1521), polysorbat 20 (E 432), povidon (K-verdi 90), butylert hydroksytoluen (E321), etanol, isopropanol, polyvinylacetatftalat, propylenglykol (E 1520), titandioksid (E 171) og ammoniumhydroksid (E 527).

Hvordan Vyndaqel ser ut og innholdet i pakningen

Vyndaqel myke kapsler er rødbrune, ugjennomskinnelige, avlange (ca. 21 mm) og med “VYN 61” trykket i hvitt. Vyndaqel er tilgjengelig i to pakningsstørrelser med perforerte endose blistere i PVC/PA/alu/PVC-alu: En pakning med 30 × 1 myke kapsler og en flerpakning med 90 myke kapsler. Flerpakningen består av 3 pakninger som hver inneholder 30 × 1 myke kapsler. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Belgia

Eller

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet.

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

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

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

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

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

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Deutschland

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

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

Pfizer Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 6785800

España

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

France

Pfizer
Tél +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

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

Irland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Nederland

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

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>. Der kan du også finne lenker til andre nettsteder med informasjon om sjeldne sykdommer og behandlingsregimer.

Dersom dette pakningsvedlegget er vanskelig å se eller lese, eller dersom du ønsker det i et annet format, vennligst kontakt det lokale kontoret til innehaveren av markedsføringstillatelsen; telefonnummer finnes i dette pakningsvedlegget.