

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.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Hver myke kapsel inneholder maksimalt 44 mg sorbitol (E420).

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 Indikasjoner

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 og følges opp av en lege med kunnskap om behandling av pasienter med transtyretin amyloid polynevropati.

Dosering

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

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

Det foreligger svært begrensede data vedrørende bruk hos eldre pasienter. Ingen dosejustering er nødvendig hos eldre pasienter (≥ 65 år).

Nedsatt lever- og nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, eller med lett og moderat nedsatt leverfunksjon. 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, de skal ikke knuses eller deles. De kan tas med eller uten mat.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene 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 transtyretin familiær amyloid polyneuropati (TTR-FAP). 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.

Vyndaqel inneholder sorbitol (E420). Pasienter med sjeldne arvelige problemer med fruktoseintoleranse bør ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Tafamidismeglumin verken induserer eller hemmer cytokrom P450-enzymet CYP3A4 i en klinisk studie med friske frivillige.

In vitro-data indikerte også at tafamidismeglumin ikke signifikant hemmer cytokrom P450-enzymene CYP1A2, CYP3A4, CYP3A5, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 og CYP2D6.

In vitro-studier med tafamidismeglumin tyder på at det er usannsynlig at tafamidismeglumin, ved klinisk relevante konsentrasjoner, vil forårsake legemiddelinteraksjoner med substrater for UDP-glukuronosyltransferase (UGT), P-gp-transportører eller organisk-anion-transporterende polypeptidtransportører (OATP1B1 og 1B3).

Tafamidismeglumin hemmer imidlertid 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). Likeledes hemmer tafamidismeglumin 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).

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

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 utviklingstoksicitet (se pkt. 5.3). Tafamidismeglumin er ikke anbefalt ved graviditet og hos fertile kvinner som ikke bruker prevensjon.

Amming

Tilgjengelige farmakodynamiske/toksikologiske 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 ikke-kliniske 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 sikkerhetsprofil

De samlede kliniske data reflekterer eksponering av pasienter med 127 TTR amyloid polynevropati 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-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 ($\geq 1/1000$ 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).

Organklassesystem	Svært vanlige
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Urinveisinfeksjon
	Vaginal infeksjon
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 ikke rapportert tilfeller av akutt overdosering. I kliniske studier med friske frivillige var den høyeste dosen med tafamidis 480 mg gitt som en enkeltdose, og 60 mg én gang daglig i to uker. De rapporterte, behandlingsrelaterte bivirkningene var milde til moderate, og inkluderte: hodepine, søvnighet, myalgi, søvnløshet, hordeolum, fotosensitivitetsreaksjon og presynkope.

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

Tafamidismeglumin er en spesifikk stabilisator av transtyretin.

Farmakodynamiske effekter

TTR amyloid polyneuropati er en mangefasettert, progressiv, aksonal degenerativ nevropati karakterisert av sensorisk, motorisk og autonom ødeleggelse. Dissosiasjon av en transtyretin-tetramer til monomere er det hastighetsbestemmende trinnet i patogenesen ved TTR amyloid polyneuropati, også kjent som TTR familiær amyloid polyneuropati (TTR-FAP). 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 ikke-kooperativt til de to tyroksin-bindingstedene på den medfødte tetramere formen av transtyretin, og forhindrer dissosiasjon til monomere. Hemming av dissosiasjon av transtyretin-tetramer danner rasjonalet for bruk av tafamidis for å forsinke sykdomsprogresjon.

Klinisk effekt og sikkerhet

Den pivotale studien med tafamidismeglumin var en 18-måneders, randomisert, dobbelblindet placebokontrollert multisenter-studie som evaluerte sikkerhet og effekt av 20 mg tafamidismeglumin én gang daglig hos 128 pasienter med TTR amyloid polyneuropati med V30M mutasjon og primært sykdom i stadium 1 (trenger 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 (nervenenes ledningsevne, terskel for vibrasjon og hjerterytmesrespons 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 grunnlinje LSMean (SE)	7,2 (2,36)	2,0 (2,31)
Forskjell i LSMeans (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 grunnlinje LSMean (SE)	8,9 (3,08)	0,1 (2,98)
Forskjell i LSMeans (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 neurologisk funksjon og en forbedret ernæringsstatus (mBMI) sammenlignet med placebo, som vist i tabellen nedenfor.

Endringer av sekundære endepunkt fra grunnlinje 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 grunnlinje <i>LSMean (SE)</i>	5,8 (0,96)	2,8 (0,95)	0,027	-52 %
Store fibre endring fra grunnlinje <i>LSMean (SE)</i>	3,2 (0,63)	1,5 (0,62)	0,066	-53 %
Små fibre endring fra grunnlinje <i>LSMean (SE)</i>	1,6 (0,32)	0,3 (0,31)	0,005	-81 %
mBMI endring fra grunnlinje <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) NA: Not applicable (ikke relevant) 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.				

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.

Selv om dataene er begrenset (en åpen studie med 21 pasienter), tatt i betraktning virkningsmekanismen av tafamidis og resultatene på TTR-stabilisering, er tafamidismeglumin forventet å være gunstig hos pasienter med stadium 1 TTR amyloid polyneuropati som skyldes andre mutasjoner enn V30M.

Påvirkningen av tafamidis på progresjon av hjertesykdom har foreløpig ikke blitt tilstrekkelig kartlagt.

En supratherapeutisk, 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 tafamidismeglumin i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen med familiær amyloid polyneuropati (se pkt 4.2 for informasjon vedrørende pediatrisk bruk).

Dette legemidlet er 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 oppnås maksimal plasmakonsentrasjon (C_{max}) etter en median tid (t_{max}) på 2 timer etter dosering i fastende tilstand. Samtidig administrering av mat forsinket absorpsjonshastigheten, men ikke omfanget av absorpsjonen. Disse resultatene støtter administrering av tafamidis med eller uten mat.

Distribusjon

Tafamidis er sterkt proteinbundet (99,9 %) i plasma. Tilsynelatende distribusjonsvolum ved steady state er 25,7 liter.

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. Etter daglig administrering av en 20 mg dose tafamidismeglumin i 14 dager hos friske individer, var gjennomsnittlig halveringstid ved steady state 59 timer og gjennomsnittlig total clearance 0,42 l/t.

Dose- og tidslinearitet

Resultater fra dosering én gang daglig med tafamidismeglumin 15, 30 eller 60 mg i 14 dager viste doseavhengig økning i C_{max} og AUC mellom doser på 15 mg og 30 mg og mindre enn doseproporsjonal mellom 30 og 60 mg, noe som indikerer metning av absorpsjonsprosessen utover 30 mg.

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

Resultater fra dosering én gang daglig med tafamidismeglumin 20 mg i 14 dager viste at steady state var oppnådd innen Dag 14. $C_{\max(ss)}$ og $C_{\min(ss)}$ var henholdsvis 2,7 og 1,6 mikrogram/ml.

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 tafamidis 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 har ikke blitt spesifikt undersøkt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, men en dosejustering hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon anses ikke som nødvendig.

Eldre

Basert på populasjonsfarmakokinetiske resultater, hadde personer eldre enn 60 år gjennomsnittlig 19 % lavere estimert clearance ved steady state sammenlignet med personer under 60 år. Forskjellen i clearance vil imidlertid ikke være klinisk signifikant, og vil ikke resultere i klinisk relevante forskjellige steady state-nivåer sammenlignet med yngre personer.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Ikke-kliniske 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 fremstod lever som et målorgan for toksisitet i de ulike artene som ble testet. Levereffekter ble sett ved doser over (> 3) human eksponering og har generelt vist seg å være reversible.

I en studie på utviklingstoksitet hos kaniner ble det observert en liten økning i skjelett-misdannelser og -endringer, abort hos noen få hunnkaniner, samt redusert fostervekt ved et AUC_{0-24} -forhold på 3,2, basert på human AUC ved steady state.

I den peri- og postnatale utviklingsstudien med tafamidis til rotter, ble det registrert redusert overlevelse og vekt hos avkommet etter at mødre ble behandlet under graviditet og amming med doser på 15 og 30 mg/kg. Redusert fostervekt hos hanner ble assosiert med forsinket kjønnsmodning (preputial separasjon) og dårligere prestasjoner i en vannlabyrinttest som måler læring og hukommelse. NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) for levedyktighet og vekst hos F1-generasjonens avkom etter at mødre ble behandlet med tafamidis under graviditet og amming var 5 mg/kg (HED= 0,8 mg/kg), en dose som tilsvarer ca. 4,6 ganger anbefalt dose.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Kapselskall

Gelatin (E441)

Glyserin (E422)

Gult jernoksid (E172)

Sorbitan

Sorbitol (E420)
Mannitol (E421)
Titandioksid (E171)
Vann, rensset

Kapselinnhold

Makrogol 400 (E1521)
Sorbitanmonooleat (E494)
Polysorbat 80 (E433)

Trykkfarge (Opacode fiolett)

Etylalkohol
Isopropylalkohol
Vann, rensset
Makrogol 400 (E1521)
Polyvinylacetatftalat
Propylenglykol (E1520)
Karmin (E120)
Briljantblå FCF (E133)
Ammoniumhydroksid (E527) 28 %

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

18 måneder.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

To polyvinylklorid/aluminiumsblistere som hver inneholder 15 myke kapsler i en pakke.

Pakningsstørrelser: 30 eller 90 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/>.

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

Penn Pharmaceutical Services Limited
Units 23-24, Tafarnaubach Industrial Estate
Tafarnaubach
Tredegar
Gwent
NP22 3AA
Storbritannia

eller

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

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter 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**

Informasjonsbrosjyren til leger bør inneholde følgende nøkkelinformasjon:

- Behovet for å gi råd til pasienter om viktige risikoer forbundet med Vyndaqel-behandling og nødvendige forholdsregler ved bruk av legemiddelet, særlig å unngå graviditet og behovet for effektiv prevensjon.
- Pasientene skal rådes til å ta kontakt med legen sin angående uønskede hendelser, og leger/apotek skal rapportere mistenkte bivirkninger av Vyndaqel siden det foreligger begrenset kunnskap om klinisk sikkerhet siden transtyretin amyloidose er en sjelden sykdom.
- Leger skal oppfordres til å melde inn pasienter i Transthyretin Amyloidosis Outcome Survey (THAOS) og skal gis informasjon om hvordan pasienter kan meldes inn i dette internasjonale sykdomsregisteret.
- Eksistensen og omfanget av Tafamidis Enhanced Surveillance for Pregnancy Outcomes (TESPO) program og informasjon om hvordan graviditeter hos kvinner som blir behandlet med Vyndaqel skal rapporteres

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
Innenfor den planlagte substudien av THAOS registeret etter autorisasjon, skal innehaveren av markedsføringstillatelsen evaluere effektene av Vyndaqel på sykdomsprogresjon og dens langsiktige sikkerhet hos ikke-V30M pasienter, som beskrevet i en protokoll godkjent av CHMP, og skal gi årlige oppdateringer på innsamlede data innenfor den årlige revurderingen.	Årlig revurdering

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE OG DEN INDRE EMBALLASJE

KARTONG

1. LEGEMIDLETS NAVN

Vyndaqel 20 mg kapsler, myke
tafamidismeglumin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver myke kapsel inneholder 20 mg 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 kapsler, myke
90 kapsler, myke

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.
Åpnes her

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Vyndaqel

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

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

PC:
SN:
<NN:>

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

Varmeforseglet blisterbrett med 30 x 20 mg Vyndaqel myke kapsler

1. LEGEMIDLETS NAVN

Vyndaqel 20 mg kapsler, myke
tafamidismeglumin

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Pfizer Europe MA EEIG (som innehaber av markedsføringstillatelsens logo)

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Press gjennom fra denne siden for å få ut kapselen

Brett sammen og lukk etter å ha tatt ut kapselen

Dra her

Dag 1 til Dag 30

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.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege, apotek eller sykepleier.
- Dette legemidlet er skrevet ut til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek 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 som er til behandling for sykdommen transtyrelin (TTR) amyloid polyneuropati, også kjent som TTR familiær amyloid polyneuropati (TTR-FAP). TTR amyloid polyneuropati er forårsaket av et protein som kalles 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 og andre steder i kroppen din; dette hindrer dem i å fungere normalt. Opphopningen av amyloid fører etter hvert til symptomer på denne sykdommen.

Vyndaqel kan hindre at TTR spaltes og danner amyloide avleiringer. 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

Rådfør deg 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 TTR amyloid polynevropati. Vyndaqel brukes derfor ikke til barn og ungdom.

Andre legemidler og Vyndaqel

Rådfør deg 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)
- vandrivende 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

Rådfør deg 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

Dersom legen din har fortalt deg at du har en intoleranse overfor noen sukkertyper, bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.

3. Hvordan du bruker Vyndaqel

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

Den anbefalte dosen er én kapsel (20 mg tafamidismeglumin) av Vyndaqel 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 oralt.

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

Kapselen kan tas med eller uten mat.

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 en dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

Dersom du avbryter behandling med Vyndaqel

Du må ikke slutte 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)
- vaginal infeksjon hos kvinner
- magesmerter

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette 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/EXP som er angitt på blisterbrettet og esken.

Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den 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 tafamidismeglumin, som tilsvarer 12,2 mg tafamidis.
- Andre innholdsstoffer er: gelatin (E441), glyserin (E422), sorbitol (E420), mannitol (E421), sorbitan, gult jernoksid (E172), titandioksid (E171), rensset vann, makrogol 400 (E1521), sorbitanmonooleat (E494), polysorbat 80 (E433), etylalkohol, isopropylalkohol, polyvinylacetatftalat, propylenglykol (E1520), karmin (E120), briljantblå FCF (E133) og ammoniumhydroksid (E527).

Hvordan Vyndaqel ser ut og innholdet i pakningen

Vyndaqel myke kapsler er gule, ugjennomskinnelige, avlange (ca. 21 mm) og merket med ”VYN 20” i rødt. De leveres i et blisterbrett som inneholder 15 myke kapsler. Det er 2 blisterbrett i hver pakke. De er tilgjengelig i pakninger på 30 og 90 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

Penn Pharmaceutical Services Limited
Units 23-24, Tafarnaubach Industrial Estate
Tafarnaubach
Tredegar
Gwent
NP22 3AA
Storbritannia

eller

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká Republika
Pfizer PFE, 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 ΕΛΛΑΣ Α.Ε.,
Τηλ.: +30 210 67 85 800

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

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

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

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

Ísland
Icepharma hf.
Tel: +354 540 8000

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

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

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

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Malta
V.J. Salomone Pharma Ltd.
Tel: +356 21220174

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

Norge
Pfizer Norge 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
Pfizer Biofarmacêutica, Sociedade
Unipessoal 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 Innovations AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Dette legemidlet er 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 dette pakningsvedlegget vil bli oppdatert etter behov.

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (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.