

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Vyndaqel 20 mg capsule moi

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă moale conține 20 mg tafamidis meglumină micronizat echivalent la 12,2 mg tafamidis.

Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare capsulă moale conține sorbitol (E420) maximum 44 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă moale

Capsulă de culoare galbenă, opacă, alungită (aproximativ 21 mm), inscripționată „VYN 20” cu cerneală roșie.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Vyndaqel este indicat pentru tratamentul amiloidozei cu transtiretină la pacienți adulți cu polineuropatie simptomatică stadiul 1 pentru a întârzia progresia afectării neurologice periferice.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat și supravegheat de către un medic cu experiență în managementul pacienților cu polineuropatie determinată de amiloidoza cu transtiretină.

Doze

Doza recomandată de tafamidis meglumină este de 20 mg o dată pe zi, administrată oral.

Dacă apar vărsături după administrare, iar capsula intactă de Vyndaqel poate fi identificată, trebuie administrată o nouă doză de Vyndaqel, dacă este posibil. Dacă nu poate fi identificată capsula, atunci nu mai este necesară o doză suplimentară, iar administrarea medicamentului va continua ziua următoare, conform schemei stabilite.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Datele la pacienți vârstnici sunt foarte limitate.

Nu sunt necesare ajustări ale dozelor la pacienții vârstnici (≥ 65 ani).

Insuficiență hepatică și renală

Nu sunt necesare ajustări ale dozelor la pacienții cu insuficiență renală sau insuficiență hepatică ușoară și moderată. Administrarea tafamidis meglumină la pacienți cu insuficiență hepatică severă nu a fost studiată, ca urmare se recomandă prudență (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Nu există utilizare relevantă a tafamidis la copii și adolescenți.

Mod de administrare

Administrare orală.

Capsulele moi trebuie înghițite întregi, fără a fi zdrobite sau tăiate, și pot fi luate cu sau fără alimente.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive corespunzătoare atunci când utilizează tafamidis meglumină și să continue aceste măsuri contraceptive timp de 1 lună după întreruperea tratamentului cu tafamidis meglumină (vezi pct. 4.6).

Tafamidis meglumină trebuie asociat terapiei standard utilizate pentru tratamentul pacienților cu polineuropatie familială amiloidă cu transtiretină (TTR-FAP). În cadrul acestei terapii standard, medicii trebuie să monitorizeze pacienții și să continue să evalueze necesitatea instituirii altor tratamente, inclusiv necesitatea unui transplant hepatic. Deoarece nu există date disponibile cu privire la utilizarea tafamidis meglumină după transplant hepatic, tratamentul cu tafamidis meglumină trebuie întrerupt la pacienții supuși unui transplant hepatic.

Vyndaqel conține sorbitol (E420). Pacienții cu probleme ereditare rare de intoleranță la fructoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Într-un studiu clinic la voluntari sănătoși, tafamidis meglumină nu a determinat inducția sau inhibarea activității izoenzimei CYP3A4 a citocromului P450.

Datele *in vitro* au arătat de asemenea că tafamidis meglumină nu inhibă semnificativ activitatea izoenzimelor citocromului P450 CYP1A2, CYP3A4, CYP3A5, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 și CYP2D6.

Studiile *in vitro* cu tafamidis meglumină sugerează că este puțin probabil ca tafamidis meglumină să cauzeze interacțiuni medicamentoase la concentrații relevante clinic cu substraturi ale UDP-glucuronil transferazelor (UGT), transportori P-gp sau polipeptidele transportoare de anioni organici (OATP1B1 și 1B3).

Cu toate acestea, *in vitro*, tafamidis meglumină inhibă transportorul de eflux BCRP (proteine rezistente la cancerul mamar) cu $CI_{50}=1,16 \mu\text{M}$ și poate cauza interacțiuni medicamentoase la concentrații relevante clinic cu substraturile acestui transportor (de exemplu, metotrexat, rosuvastatină, imatinib). De asemenea, tafamidis meglumină inhibă transportorii de captare OAT1 și OAT3 (transportori de anioni organici) cu $CI_{50}=2,9 \mu\text{M}$, respectiv $CI_{50}=2,36 \mu\text{M}$ și poate cauza interacțiuni medicamentoase la concentrații relevante clinic cu substraturi ale acestor transportori (de exemplu,

antiinflamatoare nesteroidiene, bumetanidă, furosemidă, lamivudină, metotrexat, oseltamivir, tenofovir, ganciclovir, adefovir, cidofovir, zidovudină, zalcitabină).

Nu au fost efectuate studii privind interacțiunile care să evalueze efectul altor medicamente asupra tafamidis meglumină.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă

În timpul tratamentului cu tafamidis meglumină, precum și o lună după oprirea acestuia femeile aflate la vârstă fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive din cauza timpului lung de înjumătățire plasmatică.

Sarcina

Nu există date privind utilizarea tafamidis meglumină la femeile gravide. Studiile la animale au arătat un efect toxic asupra dezvoltării (vezi pct. 5.3). Tafamidis meglumină nu este recomandat în timpul sarcinii și la femeile de vârstă fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive.

Alăptarea

Datele de farmacodinamie/toxicologie la animale au demonstrat excreția tafamidis în lapte. Un risc asupra nou-născutului/sugarului nu poate fi exclus. Tafamidis meglumină nu trebuie utilizat în cursul alăptării.

Fertilitatea

În cadrul studiilor non-clinice nu a fost observată afectarea fertilității (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Pe baza profilului farmacodinamic și farmacocinetic, se consideră că tafamidis meglumină nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Datele clinice generale reflectă expunerea a 127 pacienți cu polineuropatie amiloidă cu TTR la tafamidis meglumină 20 mg o dată pe zi, pe o perioadă medie de 538 de zile (variind de la 15 până la 994 de zile). Reacțiile adverse au fost în general de intensitate ușoară sau moderată.

Rezumatul reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse sunt enumerate mai jos conform clasificării MeDRA pe aparate, sisteme și organe și categorii de frecvență, conform convenției standard: Foarte frecvente ($\geq 1/10$), Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$) și Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$). În cadrul categoriei de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea scăderii gravității. Reacțiile adverse raportate în programul clinic prezentate în tabelul de mai jos reflectă frecvența apariției acestora în studiul de fază 3, dublu orb, controlat cu placebo (Fx-005).

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente
Infecții și infestări	Infecții ale tractului urinar
	Infecții vaginale
Tulburări gastro-intestinale	Diaree
	Durere în etajul abdominal superior

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Simptome

Nu au fost raportate cazuri de supradozaj acut. În studiile clinice la voluntari sănătoși, cea mai mare doză de tafamidis administrată a fost de 480 mg în doză unică și respectiv de 60 mg o dată pe zi, timp de două săptămâni. Reacțiile adverse raportate, asociate tratamentului, au fost ușoare până la moderate și au inclus: cefalee, somnolență, mialgie, insomnie, orjelet, reacție de fotosensibilitate și presincopă.

Tratament

În caz de supradozaj, trebuie instituite măsurile terapeutice standard de susținere, în funcție de caz.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Alte medicamente pentru sistemul nervos, codul ATC: N07XX08

Mecanism de acțiune

Tafamidis meglumină este un stabilizator specific al transtiretinei.

Efecte farmacodinamice

Polineuropatia datorată amiloidozei TTR este o neuropatie degenerativă, axonală, progresivă, cu aspecte multiple, caracterizată prin afectare senzorială, motorie și vegetativă. Disocierea tetramerilor de transtiretină în monomeri reprezintă faza limitantă a patogenezei polineuropatiei amiloide TTR, cunoscută de asemenea și ca polineuropatia amiloidă familială TTR (TTR-FAP). Monomerii pliați suferă o denaturare parțială producând intermediari monomerici amiloidogeni pliați alternativ. Acești intermediari se asamblează apoi într-o manieră anormală în oligomeri solubili, profilamente, filamente și fibrile de amiloid. Tafamidis se leagă nespecific de cele două situsuri de legare a tiroxinei din forma nativă tetramerică a transtiretinei, prevenind disocierea în monomeri. Inhibarea disocierii tetramerului de transtiretină reprezintă motivul utilizării tafamidis pentru încetinirea progresiei bolii.

Eficacitate și siguranță clinică

Studiul pivot al tafamidis meglumină a fost un studiu de 18 luni, multicentric, randomizat, dublu-orb, controlat placebo, care a evaluat siguranța și eficacitatea tafamidis meglumină 20 mg administrat o dată pe zi la 128 de pacienți cu polineuropatie amiloidă TTR care prezentau mutația V30M și se aflau în stadiul 1 al bolii (nu necesită asistență de rutină pentru deplasare). Criteriile finale principale de evaluare au fost reprezentate de determinarea scorurilor Neuropathy Impairment Score of the Lower Limb (NIS-LL – o evaluare făcută de medic în urma examinării neurologice a membrelor inferioare) și a Norfolk Quality of Life - Diabetic Neuropathy (Norfolk QOL-DN – rezultate raportate de pacienți, scor total al calității vieții [TQOL]). Alte criterii evaluate au inclus scorurile compuse ale funcției traectelor nervoase mari (conducere nervoasă, pragul de sensibilitate la vibrații și răspunsul frecvenței cardiace la respirația profundă – HRDB) și ale funcției traectelor nervoase mici (pragul sensibilității la durere, pragul sensibilității termice și HRDB), precum și evaluări nutriționale utilizând indicii de masă corporală modificat (IMCm – IMC multiplicat cu valoarea albuminei serice exprimată în g/l). Optzeci și șase dintre cei 91 de pacienți care au terminat perioada de tratament de 18 luni au fost înrolați într-o extensie deschisă a studiului în care li s-a administrat timp de încă 12 luni tafamidis meglumină 20 mg o dată pe zi.

După perioada de tratament de 18 luni, mai mulți pacienți tratați cu tafamidis meglumină răspundeau din punct de vedere al evaluării NIS-LL (modificare mai mică de 2 puncte pe scara NIS-LL). Rezultatele analizelor prestabilite altele criteriilor finale principale sunt prezentate în tabelul următor:

Vyndaqel comparativ cu Placebo: NIS-LL și TQOL la nivelul lunii a 18-a (Studiul FX-005)		
	Placebo	Vyndaqel
Analiza prestabilită a ITT	N=61	N=64
NIS-LL Respondenți (% Pacienți)	29,5%	45,3%
Diferența (Vyndaqel minus Placebo)	15,8%	
Î (Interval de Încredere) 95% al diferenței (valoarea p)	-0,9%, 32,5% (0,068)	
Modificarea TQOL față de momentul inițial conform mediei celor mai mici pătrate (ES)	7,2 (2,36)	2,0 (2,31)
Diferența pentru Mediile celor mai mici pătrate (ES)	-5,2 (3,31)	
Î 95% al diferenței (valoarea p)	-11,8 1,3 (0,116)	
Analiza prestabilită a Eficacității Evaluabile	N=42	N=45
NIS-LL Respondenți (% Patients)	38,1%	60,0%
Diferența (Vyndaqel minus Placebo)	21,9%	
Î 95% al diferenței (valoarea p)	1,4%, 42,4% (0,041)	
Modificarea TQOL față de momentul inițial conform mediei celor mai mici pătrate (ES)	8,9 (3,08)	0,1 (2,98)
Diferența pentru Mediile celor mai mici pătrate (ES)	-8,8 (4,32)	
Î 95% al diferenței (valoarea p)	-17,4, -0,2 (0,045)	
În analiza prestabilită a ITT (intenție de a trata) de răspuns la NIS-LL, pacienții care au întrerupt tratamentul înainte de termenul de 18 luni datorită transplantului hepatic au fost clasificați ca non-respondenți. În analiza prestabilită a Eficacității Evaluabile s-au utilizat datele de la acei pacienți care au finalizat tratamentul de 18 luni conform protocolului.		

Criteriile finale secundare au demonstrat că tratamentul cu tafamidis meglumină a determinat o deteriorare mai mică a funcțiilor neurologice și a îmbunătățit statusul nutrițional (IMCm) față de placebo, așa cum se poate vedea în tabelul de mai jos.

Criterii finale secundare Media celor mai Mici Pătrate (Eroare standard) a Modificărilor de la Momentul Inițial la Luna 18 (Populația cu intenție de tratament) (Studiul FX-005)				
	Placebo N=61	Vyndaqel N=64	Valoarea p	Vyndaqel modificare % relativă față de Placebo
Modificarea NIS-LL față de momentul inițial <i>Media celor mai mici pătrate (ES)</i>	5,8 (0,96)	2,8 (0,95)	0,027	-52%
Modificarea funcției traectelor nervoase mari față de momentul inițial <i>Media celor mai mici pătrate (ES)</i>	3,2 (0,63)	1,5 (0,62)	0,066	-53%
Modificarea funcției traectelor nervoase mici față de momentul inițial <i>Media celor mai mici pătrate (ES)</i>	1,6 (0,32)	0,3 (0,31)	0,005	-81%
Modificarea IMCm față de momentul inițial <i>Media celor mai mici pătrate (ES)</i>	-33,8 (11,8)	39,3 (11,5)	<0,0001	NA
IMCm a fost obținut ca produsul dintre albumina serică și Indicele de Masă Corporală. NA=Nu se aplică Bazat pe analiza determinărilor repetate de varianță cu schimbare de la valoarea inițială ca variabilă dependentă, o matrice de covarianță nestructurată, tratament, lună și tratament pe lună ca efecte fixe și supusă modelului efectelor aleatorii.				

În extensia deschisă a studiului, rata de modificare a NIS-LL pe parcursul celor 12 luni de tratament a fost asemănătoare cu cea observată la acei pacienți randomizați și tratați cu tafamidis în perioada precedentă de 18 luni dublu-orb.

Cu toate că datele sunt limitate (un studiu deschis la 21 de pacienți), luând în considerare mecanismul de acțiune al tafamidis și rezultatele asupra stabilizării TTR, este de așteptat ca tafamidis meglumină să fie benefic pentru pacienții cu polineuropatie amiloidă TTR stadiu 1 determinată de alte mutații decât cele V30M.

Efectele tafamidis asupra progresiei bolii cardiace nu au fost încă evaluate în mod corespunzător.

Administrarea unei supradoze terapeutice, unice, de 400 mg soluție de tafamidis, pe cale orală, la voluntari sănătoși nu a determinat alungirea intervalului QTc.

Agenția Europeană a Medicamentului a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu tafamidis meglumină la toate subgrupele de copii și adolescenți în polineuropatia amiloidă familială (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

Acest medicament a fost autorizat în „condiții excepționale” Aceasta înseamnă că din cauza rarității bolii nu a fost posibilă obținerea informațiilor complete privind acest medicament.

Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui în fiecare an orice informații noi disponibile și acest RCP va fi actualizat, după cum va fi necesar.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrarea orală a capsulei moi, concentrația plasmatică maximă (C_{max}) este atinsă după un timp median (t_{max}) de 2 ore după administrarea în stare de repaus alimentar. Administrarea concomitentă de alimente a scăzut viteza de absorbție, dar nu cantitatea absorbită. Aceste rezultate susțin administrarea tafamidis cu sau fără alimente.

Distribuție

Tafamidis se leagă în proporție mare de proteinele plasmatică (99,9%). Volumul aparent de distribuție la starea de echilibru este de 25,7 litri.

Metabolizare și eliminare

Nu există dovezi directe privind excreția biliară a tafamidis la om. Pe baza datelor non-clinice se sugerează că tafamidis este metabolizat prin glucuroconjugare și este excretat prin bilă. Această cale de metabolizare este plauzibilă la om, deoarece aproximativ 59% din doza totală administrată este regăsită în fecale și aproximativ 22% în urină. În urma administrării zilnice a unei doze de tafamidis meglumină 20 mg timp de 14 zile la subiecți sănătoși, timpul de înjumătățire plasmatică la starea de echilibru a fost de 59 ore, iar clearance-ul total a fost de 0,42 l/oră.

Liniaritatea doză-timp

Rezultatele studiului de administrare zilnică unică de tafamidis meglumină 15, 30 sau 60 mg timp de 14 zile au demonstrat creșteri dependente de doză ale C_{max} și ASC în intervalul de doze 15 mg și 30 mg și o mai mică proporționalitate cu doza în intervalul 30 mg și 60 mg, aceasta indicând un proces de saturare a procesului de absorbție după doza de 30 mg.

Parametrii farmacocinetici au fost similari după administrarea unică sau repetată a dozei de 20 mg, indicând lipsa inducției sau a inhibării metabolizării tafamidis.

Rezultatele studiului de administrare zilnică unică de tafamidis meglumină 20 mg timp de 14 zile au demonstrat că starea de echilibru a fost atinsă la ziua 14. $C_{\max (se)}$ și $C_{\min (se)}$ au fost de 2,7 $\mu\text{g/ml}$ și respectiv de 1,6 $\mu\text{g/ml}$.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență hepatică

Datele farmacocinetice au evidențiat scăderea expunerii sistemice (aproximativ 40%) și creșterea clearance-ului total (0,52 l/oră față de 0,31 l/oră) al tafamidis la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (scor Child-Pugh de 7-9 inclusiv) față de subiecții sănătoși datorită unei fracții mai mari de tafamidis nelegată de proteinele plasmatiche. Deoarece pacienții cu insuficiență hepatică moderată au nivele mai scăzute ale TTR față de subiecții sănătoși, nu este necesară ajustarea dozelor pentru că stoichiometria tafamidisului cu proteina TTR țintă este suficientă pentru a asigura stabilizarea tetramerului TTR. Expunerea pacienților cu insuficiență hepatică severă la tafamidis este necunoscută.

Insuficiență renală

Tafamidis nu a fost evaluat în mod specific la pacienții cu insuficiență renală, dar o ajustare a dozelor la pacienții cu insuficiență renală nu este considerată necesară.

Pacienți în vârstă

Pe baza datelor de farmacocinetică la nivelul populației, subiecții cu vârsta mai mare de 60 ani au avut în medie un clearance cu 19% mai mic decât al subiecților cu vârsta sub 60 ani. Cu toate acestea, diferența în clearance nu este semnificativă din punct de vedere clinic și nu va determina nivele diferite și relevante din punct de vedere clinic ale valorilor la starea de echilibru față de subiecții mai tineri.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale privind siguranța farmacologică, fertilitatea și dezvoltarea embrionară precoce, genotoxicitatea și potențialul carcinogen. În studiile de evaluare a toxicității după doze repetate la diferitele specii testate ficatul a părut a fi organul țintă pentru toxicitate. Efectele hepatice au fost observate la doze mai mari (>3) decât expunerea la om și în general s-au dovedit a fi reversibile.

Într-un studiu de toxicitate asupra dezvoltării la iepuri, la valori ale ASC de 3,2 ori mai mari față de ASC la om la starea de echilibru, au fost observate o ușoară creștere a malformațiilor și deformărilor la nivelul scheletului, avorturi în cazul câtorva femele și scăderi ale greutateii fetale.

În studiul de urmărire a dezvoltării peri- și post-natale cu tafamidis, după tratamentul matern pe perioada sarcinii și a alăptării cu doze de 15 mg/kg și 30 mg/kg, s-a constatat scăderea ratei de supraviețuire și scăderea greutateii la naștere a puilor. Scăderea greutateii fetale la masculi a fost asociată cu întârzierea maturării sexuale (separarea prepuțului) și diminuarea performanțelor de învățare și memorie la testul labirintului cu apă. Nivelul NOAEL pentru viabilitate și creștere al primei generații de urmași, după tratamentul matern pe perioada sarcinii și alăptării cu tafamidis, a fost de 5 mg/kg (doză echivalentă la om (HED)=0,8 mg/kg), doză de aproximativ 4,6 ori mai mare decât doza recomandată.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Capsula:

Gelatină (E441)

Glicerină (E422)
Oxid galben de fer (E172)
Sorbitan
Sorbitol (E420)
Manitol (E421)
Dioxid de titan (E171)
Apă purificată

Conținutul capsulei:

Macrogol 400 (E1521)
Monooleat de sorbitan (E494)
Polisorbat 80 (E433)

Cerneală pentru inscripționare (Opacode purple):

Alcool etilic
Alcool izopropilic
Apă purificată
Macrogol 400 (E1521)
Polivinil acetat ftalat
Propilenglicol (E1520)
Carmin (E120)
Albastru briliant FCF (E133)
Hidroxid de amoniu (E527) 28%

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

18 luni

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Două blistere din policlorură de vinil/aluminiu conținând fiecare câte 15 capsule moi care sunt conținute într-un portofel.

Mărimea ambalajului: 30 sau 90 capsule moi.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/717/001

EU/1/11/717/002

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 16 noiembrie 2011

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 22 iulie 2016

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>

ANEXA II

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**
- E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII ÎN CONDIȚII EXCEPȚIONALE**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

sau

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

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament cu eliberare pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca

urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

- **Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

Prospectul cu informații destinate medicilor trebuie să conțină următoarele mesaje cheie:

- Necesitatea consilierii pacienților cu privire la riscurile importante asociate terapiei cu Vyndaqel și la precauțiile adecvate utilizării medicamentului, în mod special evitarea sarcinii și necesitatea unei metode de contracepție eficiente.
- Pacienții trebuie sfătuiți să se adreseze medicului pentru evenimentele adverse observate și medicii/farmacii trebuie să raporteze posibile reacții adverse la Vyndaqel, deoarece informațiile cu privire la siguranța clinică sunt limitate din cauza rarității amiloidozei cu transtiretină.
- Medicii sunt încurajați să înscrie pacienți în programul de supraveghere a evoluției amiloidozei cu transtiretină (Transthyretin Amyloidosis Outcome Survey – THAOS) și sunt informați cu privire la detaliile modului de înrolare a pacienților în acest registru internațional dedicat bolii.
- Existența și domeniul de aplicare a programului de monitorizare a efectelor Tafamidis asupra sarcinii (Tafamidis Enhanced Surveillance for Pregnancy Outcomes -TESPO) și detaliile referitoare la modul de raportare a sarcinilor la femeile care sunt tratate cu Vyndaqel.

E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII ÎN CONDIȚII EXCEPȚIONALE

Aceasta fiind o autorizare în “condiții excepționale” și în conformitate cu articolul 14 alineatul (8) din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, dAPP trebuie să pună în aplicare, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descriere	Data de finalizare
În cadrul substudiului postautorizare planificat a registrului THAOS, dAPP va evalua efectele Vyndaqel asupra progresiei boli la pacienți non-V30M și siguranța utilizării pe termen lung așa cum este detaliat într-un protocol agreat de CHMP și va depune actualizări în fiecare an în cadrul reevaluării anuale.	Reevaluare anuală

ANEXA III
ETICHETARE ȘI PROSPECT

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Vyndaqel 20 mg capsule moi
tafamidis meglumină

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCES

Fiecare capsulă moale conține 20 mg tafamidis meglumină echivalent la 12,2 mg tafamidis.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Capsula conține sorbitol (E420). Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

30 capsule moi
90 capsule moi

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală
Ridicați aici

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Vyndaqel

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC: {număr}
SN: {număr}
NN: {număr}

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

Blister sigilat la cald cu 30 capsule moi de Vyndaqel 20 mg

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Vyndaqel 20 mg capsule moi
Tafamidis meglumină

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Pfizer Europe MA EEIG (sigla Deținătorului APP)

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. OTHER

Pentru a extrage capsula apăsați de pe această parte.

Împăturiți și reînchideți după ce ați extras capsula.

Trageți aici.

Ziua 1 până la Ziua 30

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Vyndaqel 20 mg capsule moi Tafamidis meglumină

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect (vezi pct. 4).

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Vyndaqel și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Vyndaqel
3. Cum să luați Vyndaqel
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Vyndaqel
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Vyndaqel și pentru ce se utilizează

Vyndaqel conține substanța activă tafamidis.

Vyndaqel este un medicament ce tratează o boală numită polineuropatia amiloidă cu transtiretină (TTR), cunoscută și ca polineuropatia familială amiloidă cu transtiretină (TTR-FAP). Polineuropatia amiloidă cu TTR este cauzată de o proteină denumită TTR care nu funcționează așa cum ar trebui. TTR este o proteină care transportă prin organism substanțe precum hormoni.

La pacienții care suferă de această afecțiune, TTR se descompune și poate forma fibre numite amiloid. Amiloidul se poate acumula în jurul nervilor și în alte locuri din organism, împiedicându-le funcționarea normală. În cele din urmă, amiloidul determină simptomele acestei afecțiuni.

Vyndaqel poate să împiedice descompunerea TTR și formarea depozitelor de amiloid. Acest medicament este utilizat pentru tratamentul pacienților adulți care suferă de această afecțiune ai căror nervi au fost afectați (persoane care suferă de polineuropatie simptomatică) pentru a întârzia progresia bolii.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Vyndaqel

Nu luați Vyndaqel

Dacă sunteți alergic la tafamidis meglumină sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Atenționări și precauții

Înainte să luați Vyndaqel, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

- Femeile care pot rămâne gravide trebuie să utilizeze o metodă de contracepție în timpul tratamentului cu Vyndaqel și trebuie să continue să utilizeze o metodă de contracepție timp de o lună de la întreruperea tratamentului cu Vyndaqel. Nu există date privind utilizarea Vyndaqel la femeile gravide.

Copii și adolescenți

Copii și adolescenții nu prezintă simptomele polineuropatiei amiloide cu TTR. De aceea, Vyndaqel nu este utilizat la copii și adolescenți.

Vyndaqel împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Trebuie să informați imediat medicul sau farmacistul dacă luați oricare dintre următoarele:

- medicamente antiinflamatoare nesteroidiene
- medicamente diuretice (de exemplu furosemidă, bumetanidă)
- medicamente anticanceroase (de exemplu metotrexat, imatinib)
- statine (de exemplu rosuvastatină)
- medicament antivirale (de exemplu oseltamivir, tenofovir, ganciclovir, adefovir, cidofovir, lamivudină, zidovudină, zalcitabină)

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

- Nu trebuie să luați Vyndaqel dacă sunteți gravidă sau alăptați.
- Dacă puteți rămâne gravidă, trebuie să utilizați o metodă de contracepție în timpul tratamentului și timp de o lună după întreruperea tratamentului.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Vyndaqel nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Vyndaqel conține sorbitol

Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la anumite categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament.

3. Cum să luați Vyndaqel

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doza recomandată este de o capsulă (20 mg tafamidis meglumină) de Vyndaqel o dată pe zi.

Dacă după administrare medicamentului aveți vărsături, iar capsula de Vyndaqel poate fi identificată în stare intactă, trebuie să luați o nouă doză de Vyndaqel în aceeași zi; dacă nu poate fi identificată

capsula de Vyndaqel, atunci nu mai este necesară o doză suplimentară și puteți continua administrarea normală a medicamentului în ziua următoare.

Mod de administrare

Vyndaqel se administrează oral.

Capsula moale trebuie înghițită întreagă și nu zdrobită sau tăiată.

Capsula poate fi luată cu sau fără alimente.

Dacă luați mai mult Vyndaqel decât trebuie

Nu trebuie să luați mai multe capsule decât v-a fost recomandat de către medicul dumneavoastră. Dacă ați luat mai multe capsule decât v-a fost recomandat, adresați-vă medicului dumneavoastră.

Dacă uitați să luați Vyndaqel

Dacă uitați să luați o doză, luați capsulele imediat ce vă amintiți. Dacă sunt mai puțin de 6 ore până să luați următoarea doză, luați-o doar pe aceasta la momentul corect și nu mai luați doza pe care ați uitat-o. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă încetați să luați Vyndaqel

Nu întrerupeți tratamentul cu Vyndaqel înainte de a vă adresa medicului dumneavoastră. Deoarece Vyndaqel funcționează prin stabilizarea unei proteine TTR, dacă încetați să luați Vyndaqel, acea proteină nu va mai fi stabilizată și afecțiunea dumneavoastră poate să progreseze.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest produs, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Foarte frecvente: pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane sunt enumerate mai jos:

- Diaree
- Infecție a căilor urinare (simptomele pot include: durere sau o senzație de arsură atunci când urinați sau nevoia frecventă de a urina).
- Infecții vaginale la femei
- Dureri de stomac sau dureri abdominale

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Vyndaqel

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe blistere și pe cutie. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Vyndaqel

- Substanța activă este tafamidis. Fiecare capsulă conține tafamidis 20 mg meglumină echivalent la 12,2 mg tafamidis.
- Celelalte componente sunt: gelatină (E441), glicerină (E422), sorbitol (E420), manitol (E421), sorbitan, oxid galben de fer (E172), dioxid de titan (E171), apă purificată, macrogol 400 (E1521), monooleat de sorbitan (E494), polisorbitat 80 (E433), alcool etilic, alcool izopropilic, polivinil acetat ftalat, propilenglicol (E1520), carmin (E120), albastru briliant FCF (E133) și hidroxid de amoniu (E527).

Cum arată Vyndaqel și conținutul ambalajului

Capsulele moi de Vyndaqel sunt de culoare galbenă, opace, alungite (aproximativ 21 mm), inscripționate „VYN 20” cu cerneală roșie. Sunt disponibile în blistere a câte 15 capsule moi. Există 2 blistere în fiecare portofel. Cutie cu 30 sau 90 capsule moi. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață:

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

Fabricantul:

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

sau

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

Acest prospect a fost revizuit în {LL/AAAA}.

Acest medicament a fost autorizat în „condiții excepționale”.

Aceasta înseamnă că din cauza rarității bolii nu a fost posibilă obținerea informațiilor complete privind acest medicament.

Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui în fiecare an orice informații noi disponibile despre acest medicament și acest prospect va fi actualizat, după cum va fi necesar.

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>. Există, de asemenea, link-uri cu alte site-uri despre boli rare și tratamente.

Dacă acest prospect este dificil de văzut sau de citit sau dacă îl doriți în alt format, vă rugăm să contactați reprezentantul local al Deținătorului Autorizației de Punere pe Piață menționat în acest prospect.