

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Vyndaqel 20 mg mjuka kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje mjuk kapsel innehåller 20 mg mikroniserat tafamidismeglumin motsvarande 12,2 mg tafamidis.

Hjälpämnen med känd effekt

Varje mjuk kapsel innehåller upp till 44 mg sorbitol (E420).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Mjuk kapsel.

Gul, ogenomskinlig, avlång (ungefär 21 mm) kapsel tryckt med ”VYN20” i rött.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Vyndaqel är indikerad för behandling av transtyretinamyloidos (TTR-amyloidos) hos vuxna med symtomgivande polyneuropati i stadium 1, för att fördröja perifer neurologisk försämring.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling bör inledas och kvarstå under tillsyn av läkare med kunskap om behandling av patienter med TTR-amyloidos med polyneuropati.

Dosering

Rekommenderad dos tafamidismeglumin är 20 mg oralt en gång dagligen.

Om patienten kräks kort efter intaget och Vyndaqel kapseln återfinns, bör om möjligt en ny Vyndaqel-dos ges. Om ingen kapsel återfinns behövs ingen extra dos och Vyndaqel-doseringen kan fortsätta nästa dag som vanligt.

Särskilda populationer

Äldre patienter

Data från äldre patienter är mycket begränsad.
Ingen dosjustering krävs för äldre patienter (≥ 65 år).

Nedsatt lever- och njurfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med nedsatt njurfunktion eller lätt till måttligt nedsatt leverfunktion. Tafamidismeglumin har inte studerats hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion och försiktighet rekommenderas (se avsnitt 5.2).

Pediatrik population

Det finns ingen relevant användning av tafamidis för en pediatrik population.

Administreringssätt

För oral användning.

De mjuka kapslarna ska sväljas hela och inte krossas eller delas. De kan tas med eller utan föda.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Fertila kvinnor ska använda lämplig preventivmetod under behandling med tafamidismeglumin och fortsätta att använda lämplig preventivmetod i en månad efter att behandlingen med tafamidismeglumin har avslutats (se avsnitt 4.6).

Tafamidismeglumin bör läggas till standardbehandlingen vid behandling av patienter med familjär TTR-amyloidos med polyneuropati. Läkare bör övervaka patienterna och fortsätta utvärdera behovet av annan behandling, inklusive behovet av levertransplantation, som en del av denna standardbehandling. Eftersom det inte finns några tillgängliga data avseende användning av tafamidismeglumin efter levertransplantation bör tafamidismeglumin sättas ut hos patienter som genomgår levertransplantation.

Vyndaqel innehåller sorbitol (E420). Patienter med sällsynta ärftliga sjukdomar med fruktosintolerans bör inte ta detta läkemedel.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Tafamidismeglumin varken inducerade eller inhiberade cytokrom P450-enzymet CYP3A4 i en klinisk studie på friska frivilliga försökspersoner.

In vitro-data tyder även på att tafamidismeglumin inte hämmar cytokrom P450-enzymerna CYP1A2, CYP3A4, CYP3A5, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 och CYP2D6 på något avgörande sätt.

In vitro-studier med tafamidismeglumin tyder på att det är osannolikt att tafamidismeglumin orsakar läkemedelsinteraktioner vid kliniskt relevanta koncentrationer med substrat av UDP-glukuronosyltransferas (UGT), P-gp-transportörer eller organiska anjontransporterande polypeptidtransportörer (OATP1B1 och 1B3).

In vitro hämmar dock tafamidismeglumin effluxtransportören BCRP (bröstcancerresistent protein) med $IC_{50}=1,16 \mu M$ och kan orsaka läkemedelsinteraktioner vid kliniskt relevanta koncentrationer med substrat av denna transportör (t.ex. metotrexat, rosuvastatin, imatinib). På samma sätt hämmar tafamidismeglumin upptagtransportörerna OAT1 och OAT3 (organiska anjontransportörer) med $IC_{50}=2,9 \mu M$ respektive $IC_{50}=2,36 \mu M$, och kan orsaka läkemedelsinteraktioner vid kliniskt relevanta koncentrationer med substrat av dessa transportörer (t.ex. icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel, bumetanid, furosemid, lamivudin, metotrexat, oseltamivir, tenofovir, ganciklovir, adefovir, cidofovir, zidovudin, zalcitabin).

Inga interaktionsstudier har utförts för att bedöma andra läkemedels effekt på tafamidismeglumin.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor

Fertila kvinnor ska använda lämpliga preventivmetoder under behandling med tafamidismeglumin och en månad efter behandlingens slut på grund av den långa halveringstiden.

Graviditet

Det finns inga data från användning av tafamidismeglumin hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat på utvecklingstoxicitet (se avsnitt 5.3). Tafamidismeglumin rekommenderas inte under graviditet eller till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel.

Amning

Tillgängliga farmakologiska/toxikologiska data från djur har visat att tafamidis utsöndras i bröstmjolk. Risker för nyfödda och spädbarn kan inte uteslutas. Tafamidismeglumin ska inte användas under amning.

Fertilitet

Ingen påverkan på fertiliteten har observerats vid icke-kliniska studier (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Baserat på den farmakodynamiska och farmakokinetiska profilen, förmodas tafamidismeglumin ha ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Övergripande klinisk data gäller 127 patienter med TTR-amyloidos med polyneuropati, vilka använt 20 mg tafamidismeglumin dagligen under i genomsnitt 538 dagar (varierande från 15 till 994 dagar). Biverkningarna var oftast av lindrig eller måttlig svårighetsgrad.

Tabell över biverkningar

Biverkningarna listas nedan indelade efter organsystem (MedDRA) och frekvenskategorier enligt de vanliga begreppen: mycket vanliga: ($\geq 1/10$), vanliga: ($\geq 1/100$ till $< 1/10$) och mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$). Inom varje frekvensgrupp redovisas biverkningarna efter fallande svårighetsgrad. De biverkningar som rapporterats från det kliniska programmet i tabellen nedan återspeglar den frekvens med vilka de förekom i den dubbelblinda, placebokontrollerade fas 3-studien (Fx-005).

Systemorganklass	Mycket vanliga
Infektioner och infestationer	Urinvägsinfektion
	Vaginal infektion
Magtarmkanalen	Diarré
	Smärtor i övre delen av buken

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Symtom

Inga fall av akut överdosering har rapporterats. I kliniska prövningar på friska frivilliga var den högsta dosen tafamidis som gavs 480 mg som en enkeldos och 60 mg en gång dagligen i två veckor. De rapporterade behandlingsrelaterade biverkningarna var lindriga till måttliga och inkluderade: huvudvärk, somnolens, myalgi, sömnlöshet, hordeolum, fotosensitivitetsreaktion och presynkope.

Behandling

Vid överdosering ska understödande standardbehandling sättas in efter behov.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga medel med verkan på nervsystemet, ATC-kod N07XX08.

Verkningsmekanism

Tafamidismeglumin är ett medel som specifikt stabiliserar transtyretin.

Farmakodynamisk effekt

TTR-amyloidosis med polyneuropati är en mångfasetterad, progressiv, axonal degenerativ neuropati med sensorisk, motorisk och autonom funktionsnedsättning. Dissociationen av transtyretintetrameren till monomerer är det steg som bestämmer progredieringshastigheten vid patogenesis av TTR-amyloidosis med polyneuropati, även kallad familjär amyloidosis med polyneuropati (FAP). De veckade monomererna denatureras delvis och producerar annorlunda vikta amyloidogena monomerintermediärer. Dessa intermediärer sätts därefter ihop på ett felaktigt sätt med lösliga oligomerer, profilament, filament och amyloidfibriller. Tafamidis binder (utan samband med varandra) till de två tyroxinbindande ställena på den nativa tetramerformen av transtyretin och förhindrar dissociationen till monomerer. Hämmningen av transtyretintetramerens dissociation är den logiska grunden till användning tafamidis för att hejda sjukdomsprogressionen.

Klinisk effekt och säkerhet

Den pivotala studien av tafamidismeglumin var en 18 månader lång, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad multicenterstudie där man utvärderade säkerhet och effekt av tafamidismeglumin 20 mg en gång dagligen hos 128 patienter med TTR-amyloidosis med polyneuropati med V30M-mutation och huvudsakligen sjukdom i stadium 1 (som inte rutinmässigt behöver hjälp med förflyttning). Primära resultatmått var Neuropathy Impairment Score of the Lower Limb (NIS-LL – en läkarbedömning av neurologisk undersökning av de nedre extremiteterna), samt Norfolk Quality of Life - Diabetic Neuropathy (Norfolk QOL-DN – en skala för total livskvalitet (TQOL, total quality of life) rapporterad av patienterna). Andra resultatmått var totalpoäng för funktionen hos tjocka nervfibrer (nervledning, vibrationströskel och hjärtfrekvensrespons vid djupandning – HRDB) och funktionen hos tunna nervfibrer (värmesmärtröskel och tröskel för köldstimulering samt HRDB) och nutritionsutvärderingar med användning av modifierat BMI (mBMI, dvs. BMI multiplicerat med serumalbumin i g/l). Av de 91 patienterna som fullföljde den 18 månader långa behandlingen fortsatte 86 stycken i en öppen förlängningsstudie där samtliga fick 20 mg tafamidismeglumin en gång dagligen i ytterligare 12 månader.

Efter den 18 månader långa behandlingen var fler tafamidismeglumin-behandlade patienter, NIS-LL-responders (förändring av mindre än 2 poängar på NIS-LL). Utfallen för de i förväg specificerade analyserna av de primära effektmåtten finns i följande tabeller:

Vyndaqel kontra Placebo: NIS-LL och TQOL vid månad 18 (Studie Fx-005)		
	Placebo	Vyndaqel
I förväg specificerad ITT-analys	N=61	N=64
NIS-LL-responders (% av patienterna)	29,5%	45,3%
Skillnaden (Vyndaqel minus Placebo)	15,8%	
95% konfidensintervall för skillnaden (p-värde)	-0,9%, 32,5% (0,068)	
TQOL förändring från Baseline LSMean (SE)	7,2 (2,36)	2,0 (2,31)
Skillnaden i LSMean (SE)	-5,2 (3,31)	
95% konfidensintervall för skillnaden (p-värde)	-11,8, 1,3 (0,116)	
I förväg specificerad utvärderbar effektanalys	N=42	N=45
NIS-LL-responders (% av patienterna)	38,1%	60,0%
Skillnaden (Vyndaqel minus Placebo)	21,9%	
95% konfidensintervall för skillnaden (p-värde)	1,4%, 42,4% (0,041)	
TQOL förändring från Baseline LSMean (SE)	8,9 (3,08)	0,1 (2,98)
Skillnaden i LSMean (SE)	-8,8 (4,32)	
95% konfidensintervall för skillnaden (p-värde)	-17,4, -0,2 (0,045)	
I den i förväg specificerade analysen av ITT NIS-LL-responders kategoriserades patienter, som avbrutit på grund av levertransplantation före 18-månaderstidpunkten, som icke-responders. Den i förväg specificerade utvärderbara effektanalysen som användes observerade data för de patienter som fullföljde 18 månaders behandling per protokoll.		

De sekundära effektmåtten visade att behandling med tafamidismeglumin gav mindre försämring av neurologiska funktioner och förbättrade patienternas nutritionsstatus (mBMI) jämfört med placebo, som visas i följande tabell.

Sekundära effektmått förändringar från baseline till månad 18 LSMean (standardfel) (ITT-population) (studie Fx-005)				
	Placebo N=61	Vyndaqel N=64	P-värde	Vyndaqel % förändring relativt till Placebo
NIS-LL-förändring från BL <i>LSMean (SE)</i>	5,8 (0,96)	2,8 (0,95)	0,027	-52%
Tjocka fibrer, förändring från BL <i>LSMean (SE)</i>	3,2 (0,63)	1,5 (0,62)	0,066	-53%
Tunna fibrer, förändring från BL <i>LSMean (SE)</i>	1,6 (0,32)	0,3 (0,31)	0,005	-81%
mBMI-förändring från BL <i>LSMean (SE)</i>	-33,8 (11,8)	39,3 (11,5)	<0,0001	Ej tillämpligt
mBMI härleddes som en produkt av serumalbumin och Body Mass Index. Baserat på variansanalys för upprepade mätningar med förändring från baseline som den beroende variabeln, en ostrukturerad kovariansmatris, behandling, månad och behandling per månad som fasta effekter och försöksperson som en slumpmässig effekt i modellen.				

I den öppna förlängningsstudien var förändringstakten i NIS-LL under den 12-månader långa behandlingen liknande den som observerats hos patienter som randomiserats och behandlats med tafamidis i den föregående dubbelblinda 18-månadersperioden.

Även om data är begränsade (en öppen studie på 21 patienter), med hänsyn till verkningsmekanismen för tafamidis och resultaten på TTR-stabilisering, förväntas tafamidismeglumin vara fördelaktig hos patienter med TTR-amyloidosis med polyneuropati i stadium 1 på grund av muteringar andra än V30 M.

Effekterna av tafamidis på progressionen av hjärtsjukdom har ännu inte beskrivits fullständigt.

En supratherapeutisk, oral enkeldos på 400 mg tafamidislösning hos friska frivilliga visade ingen förlängning av QTc-intervallet.

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för tafamidismeglumin för alla grupper av den pediatrika populationen för behandling av familjär amyloid polyneuropati (se avsnitt 4.2 för information om pediatrik användning).

Detta läkemedel har godkänts enligt förfarandet för undantagsfall.

Detta innebär att det inte varit möjligt att få fullständig information om detta läkemedel eftersom sjukdomen är sällsynt.

Europeiska läkemedelsmyndigheten går varje år igenom eventuell ny information som kan ha kommit fram och aktualiserar denna produktresumé när så behövs .

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter oral administrering av den mjuka kapseln uppnås maximal plasmakoncentration (C_{max}) efter i genomsnitt (t_{max}) 2 timmar efter dosering vid fastande. Samtidig administrering av föda minskar absorptionshastigheten men inte omfattningen av absorptionen. Dessa resultat stöder administrering av tafamidis såväl med som utan föda.

Distribution

Tafamidis har hög plasmaproteinbindningsgrad (99,9 %). Distributionsvolymen vid steady state är 25,7 liter.

Metabolism och eliminering

Det finns inga belägg för biliär utsöndring av tafamidis hos människa. Prekliniska data tyder på att tafamidis metaboliseras genom glukuronidering och utsöndras via gallan. Detta metaboliseringssätt är tänkbart hos människa eftersom ungefär 59 % av den totalt administrerade dosen återfinns i feces och ungefär 22 % i urinen. Efter daglig administrering av 20 mg tafamidismeglumin i 14 dagar hos friska försökspersoner var genomsnittlig halveringstid i steady state 59 timmar och genomsnittlig total clearance 0,42 l/tim.

Dos- och tidslinjäritet

Resultat vid en daglig dosering med tafamidismeglumin 15, 30 eller 60 mg under 14 dagar visade dosberoende ökning av C_{max} och AUC mellan doserna på 15 mg och 30 mg och mindre än dosproportionella ökning mellan 30 mg och 60 mg, vilket tyder på att absorptionen är mättad vid doser över 30 mg.

Farmakokinetiska parametrar var likartade efter engångs- respektive upprepad administrering av en 20 mg-dos, vilket tyder på att nedbrytningen av tafamidis varken induceras eller inhiberas.

Resultat från dosering av tafamidismeglumin 20 mg en gång dagligen i 14 dagar visade att steady state hade uppnåtts dag 14. $C_{max(ss)}$ och $C_{min(ss)}$ var 2,7 respektive 1,6 $\mu\text{g/ml}$.

Särskilda populationer

Nedsatt leverfunktion

Farmakokinetiska data tyder på sänkt systemisk exponering (cirka 40 %) och ökad total clearance (0,52 l/tim jämfört med 0,31 l/tim) av tafamidis hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh 7-9) jämfört med hos friska försökspersoner på grund av en större obunden fraktion av tafamidis. Eftersom patienter med måttligt nedsatt leverfunktion har lägre TTR-nivåer än friska

personer är dosjustering inte nödvändig eftersom tafamidis stökiometri med sitt målprotein TTR torde vara tillräckligt för att stabilisera TTR-tetrameren. Exponeringen för tafamidis hos patienter med nedsatt leverfunktion är okänd.

Nedsatt njurfunktion

Tafamidis har inte specifikt utvärderats hos patienter med nedsatt njurfunktion men någon dosjustering för dessa patienter anses inte nödvändig.

Äldre

Grundat på populationsfarmakokinetiska resultat hade personer över 60 år i genomsnitt 19 % lägre beräknad clearance vid steady state jämfört med personer under 60 år. Emellertid skulle skillnaden i clearance inte vara kliniskt signifikant eller resultera i kliniskt relevanta skillnader i steady state-nivåer jämfört med hos yngre individer.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Icke-kliniska data visade inte på några särskilda risker för människa grundat på konventionella studier av säkerhetsfarmakologi, fertilitet och tidig embryonal utveckling, genotoxicitet och karcinogen potential. I toxicitetsstudier med upprepade doser framstod levern som målorgan för toxicitet hos de olika arterna som testats. Leverpåverkan sågs vid doser högre (>3) än vid humanexponering och har generellt visats vara reversibla.

I en studie av utvecklingstoxicitet hos kanin sågs en lätt ökning av skelettmissbildningar och -variationer, aborter hos några honor samt lägre fostervikt vid en AUC₀₋₂₄ som var 3,2 gånger human AUC vid steady state.

I en studie av peri- och postnatal utveckling hos råttor sågs lägre överlevnad och vikt hos avkomman efter att moderdjuret behandlats med tafamidis under dräktighet och digivning med doser om 15 och 30 mg/kg. Sänkt fostervikt hos handjur stod i samband med sen sexuell mognad (preputial separation) och försämrade prestationsförmåga i ett vattenlabyrinttest av inlärning och minne. NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) för livskraftighet och tillväxt hos avkomman i F1-generationen efter behandling av moderdjuret med tafamidis under dräktighet och digivning var 5 mg/kg (HED, Human Equivalent Dose = 0,8 mg/kg), en dos som är ungefär 4,6 gånger den rekommenderade dosen.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselns hölje

Gelatin (E441)
Glycerin (E422)
Gul järnoxid (E172)
Sorbitan
Sorbitol (E420)
Mannitol (E421)
Titandioxid (E171)
Renat vatten

Kapselns innehåll

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

Tryckfärg (Opacode purple)
Etanol
Isopropylalkohol
Renat vatten
Makrogol 400 (E1521)
Polyvinylacetatftalat
Propylenglykol (E1520)
Karmin (E120)
Briljantblått FCF (E133)
Ammoniumhydroxid (E527) 28 %

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

18 månader.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Två polyvinylklorid/aluminium-blister, vardera innehållande 15 mjuka kapslar, i en plånboksförpackning.

Förpackningsstorlekar: 30 eller 90 mjuka kapslar

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 16 november 2011
Datum för den senaste förnyelsen: 22 juli 2016.

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**
- E. SÄRSKILD SKYLDIGHET ATT VIDTA ÅTGÄRDER EFTER GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING I UNDANTAGSFALL**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

eller

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

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatsen anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel..

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

- **Ytterligare riskminimeringsåtgärder**

Informationsmaterialet för läkare bör innehålla följande information:

- Behovet av att informera patienter om viktiga risker med Vyndaqel-behandling och lämpliga försiktighetsåtgärder vid användning av läkemedlet, särskilt för att undvika graviditet och behov av att använda effektiva preventivmedel.
- Att patienterna ska uppmanas att kontakta sin läkare om biverkningar och att läkare/apotekspersonal bör rapportera misstänkta biverkningar av Vyndaqel eftersom det finns begränsad kunskap om klinisk säkerhet på grund av det ovanliga tillståndet av TTR-amyloidos.
- Att uppmuntra läkare att inkludera patienter i Transthyretin Amyloidosis Outcome Survey (THAOS) och instruktioner hur patienter enrolleras i detta internationella sjukdomsregister.
- Information om och omfattningen av Tafamidis Enhanced Surveillance for Pregnancy Outcomes (TESPO) och information om hur man rapporterar graviditeter hos kvinnor som behandlas med Vyndaqel.

E. SÄRSKILDA VILLKOR SOM SKA KOMPLETTERA ÅTAGANDEN EFTER GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING FÖR GODKÄNNANDET I UNDANTAGSFALL

Då detta läkemedel har godkänts i enlighet med reglerna om ”godkännande i undantagsfall” i artikel 14(8) förordning (EG) nr 726/2004, ska innehavaren av godkännandet för försäljning, inom den fastställda tidsfristen, genomföra följande åtgärder:

Beskrivning	Sista datum
I den planerade sub-studien av THAOS-registret, efter godkännandet för försäljning, ska innehavaren av godkännandet för försäljning utvärdera effekten av Vyndaqel på sjukdomsprogression hos non-V30M patienter och säkerheten på lång sikt såsom beskrivet i ett CHMP-godkänt protokoll. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska ge årliga uppdateringar på insamlad data i den årliga omprövningen.	Årlig omprövning

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Vyndaqel 20 mg mjuka kapslar

tafamidismeglumin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje mjuk kapsel innehåller 20 mg tafamidismeglumin motsvarande 12,2 mg tafamidis.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Kapseln innehåller sorbitol (E420). Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

30 mjuka kapslar

90 mjuka kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning

Öppnas här

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25 °C.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Vyndaqel

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

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

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

VÄRMEFÖRSEGLAD BLISTERKARTA MED 30 X 20 MG VYNDAQUEL MJUKA KAPSLAR

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Vyndaquel 20 mg mjuka kapslar

tafamidismeglumin

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pfizer Europe MA EEIG (innehavarens logotyp)

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Tryck från denna sida för att ta ut kapseln.

Vik och återförslut när kapseln tagits ut.

Öppnas här

Dag 1 till dag 30

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Vyndaqel 20 mg mjuka kapslar tafamidismeglumin

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. (se avsnitt 4).

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Vyndaqel är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Vyndaqel
3. Hur du tar Vyndaqel
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Vyndaqel ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Vyndaqel är och vad det används för

Vyndaqel innehåller den aktiva substansen tafamidis.

Vyndaqel är ett läkemedel för behandling av sjukdomen transtyretinamyloidos (TTR-amyloidos) med polyneuropati, även kallad familjär TTR-amyloidos med polyneuropati. TTR-amyloidos med polyneuropati orsakas av att ett protein kallat TTR inte fungerar som det ska. TTR är ett protein som transporterar andra ämnen, t.ex. hormoner, genom kroppen.

Hos patienter som har denna sjukdom bryts TTR upp och kan bilda fibrer som kallas amyloid. Amyloid kan ansamlas runt dina nerver och på andra ställen i kroppen och hindra dem från att fungera normalt. Amyloidansamlingarna orsakar med tiden symtomen vid denna sjukdom.

Vyndaqel kan förhindra att TTR bryts upp och bildar amyloidavlagringar. Läkemedlet används för att behandla vuxna patienter som har denna sjukdom och vars nerver har drabbats (personer med symptomgivande polyneuropati) för att fördröja progression.

2. Vad du behöver veta innan du tar Vyndaqel

Ta inte Vyndaqel

Om du är allergisk mot tafamidismeglumin eller mot något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar Vyndaqel.

- Kvinnor som kan bli gravida ska använda preventivmedel när de tar Vyndaqel och ska fortsätta med detta under en månad efter att behandling med Vyndaqel har upphört. Det finns inga data från användning av Vyndaquel hos gravida kvinnor.

Barn och ungdomar

Barn och ungdomar har inga symtom på TTR-amyloidos med polyneuropati. Vyndaqel används därför inte till barn och ungdomar.

Andra läkemedel och Vyndaqel

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Du ska informera läkare eller apotekspersonal om du tar något av följande:

- icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel
- diuretika (t.ex. furosemid, bumetanid)
- läkemedel mot cancer (t.ex. metotrexat, imatinib)
- statiner (t.ex. rosuvastatin)
- antivirala läkemedel (t.ex. oseltamivir, tenofovir, ganciklovir, adefovir, cidofovir, lamivudin, zidovudin, zalcitabin).

Graviditet, amning och fertilitet

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

- Du ska inte ta Vyndaqel om du är gravid eller ammar.
- Om du kan bli gravid (är fertil) måste du använda preventivmedel under behandlingen och i en månad efter att behandlingen upphört.

Körförmåga och användning av maskiner

Vyndaquel förmodas ha ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Vyndaqel innehåller sorbitol

Om din läkare har talat om för dig att du inte tål vissa sockerarter ska du kontakta läkaren innan du tar detta läkemedel.

3. Hur du tar Vyndaqel

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Rekommenderad dos är en kapsel (20 mg tafamidismeglumin) Vyndaqel en gång dagligen.

Om du skulle kräkas efter att du tagit läkemedlet och du kan se den intakta Vyndaqel-kapseln ska du ta en ny dos Vyndaqel samma dag. Om du inte ser någon Vyndaqel-kapsel behövs ingen ny dos av Vyndaqel utan du kan fortsätta ta Vyndaqel nästa dag som vanligt.

Administreringsätt

Vyndaquel är för oral användning.
Den mjuka kapseln ska sväljas hel och inte krossas eller delas.
Kapseln kan tas med eller utan föda.

Om du har tagit för stor mängd av Vyndaquel

Ta inte fler kapslar än läkaren ordinerar. Om du har tagit fler kapslar än läkaren har ordinerat ska du kontakta din läkare.

Om du har glömt att ta Vyndaquel

Om du har glömt att ta en dos, ta dina kapslar så snart du kommer ihåg det. Om det är mindre än 6 timmar till nästa dos ska du hoppa över den glömda dosen och ta nästa dos på vanlig tid. Ta inte dubbel dos för att kompensera för den glömda dosen.

Om du slutar att ta Vyndaquel

Sluta inte ta Vyndaquel utan att första tala med din läkare. Vyndaquel verkar genom att stabilisera proteinet. Om du slutar ta Vyndaquel stabiliseras proteinet inte längre och sjukdomen kan förvärras.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Mycket vanliga, kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare:

- Diarré
- Urinvägsinfektion (med symtom som smärta eller brännande känsla när man kissar eller att man behöver kissa ofta)
- Vaginal infektion hos kvinnor
- Ont i magen eller buken

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via **det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V**. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Vyndaquel ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på blisterkartan och kartongen. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras vid högst 25 °C.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

Den aktiva substansen är tafamidis. Varje mjuk kapsel innehåller 20 mg tafamidismeglumin motsvarande 12,2 mg tafamidis.

- Övriga innehållsämnen är: gelatin (E441), glycerin (E422), sorbitol (E420), mannitol (E421), sorbitan, gul järnoxid (E172), titandioxid (E171), renat vatten, makrogol 400 (E1521), sorbitanmonooleat (E494), polysorbit 80 (E433), etanol, isopropylalkohol, polyvinylacetatftalat, propylenglykol (E1520), karmin (E120), briljantblått fcf (E133) och ammoniumhydroxid (E527).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Vyndaqel mjuka kapslar är gula, ogenomskinliga, avlånga (ungefär 21 mm) kapslar med tryck, ”VYN20” i rött. De förpackas som blisterkartor innehållande 15 mjuka kapslar. Det finns 2 blisterkartor i varje plånboksförpackning. En förpackning med 30 eller 90 mjuka kapslar tillhandahålls. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

eller

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

Magyarország

Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Deutschland

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

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

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

España

Pfizer, S.L.
Télf: +34 91 490 99 00

France

Pfizer
Tél +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Tel: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Malta

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
farmaceutvske 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

Denna bipacksedel ändrades senast <{MM/ÅÅÅÅ}><{månad ÅÅÅÅ}.

Detta läkemedel har godkänts enligt reglerna om ”godkännande i undantagsfall”. Detta innebär att det inte varit möjligt att få fullständig information om detta läkemedel eftersom sjukdomen är sällsynt.

Europeiska läkemedelsmyndigheten går igenom ny information om detta läkemedel minst varje år och uppdaterar denna bipacksedel när så behövs.

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats: <http://www.ema.europa.eu>. Där finns också länkar till andra webbplatser rörande sällsynta sjukdomar och behandlingar.

Om du har svårt att urskilja eller läsa texten i denna bipacksedel eller om du vill ha den i annat format, kontakta det lokala kontoret för innehavaren av godkännande för försäljning, vars telefonnummer anges i denna bipacksedel.