

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Vyndaqel 20 mg meke kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna meka kapsula sadrži 20 mg mikroniziranog tafamidismeglumina što odgovara 12,2 mg tafamidisa.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna meka kapsula sadrži najviše 44 mg sorbitola (E 420).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Meka kapsula.

Žuta, neprozirna, duguljasta (približno 21 mm) kapsula s oznakom "VYN 20" otisnutom crvenom tintom.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Vyndaqel je indiciran za terapiju transtiretinske amiloidoze u odraslih bolesnika s 1. stadijem simptomatske polineuropatije kako bi se odgodilo oštećenje perifernih živaca.

4.2 Doziranje i način primjene

Terapiju treba započeti pod nadzorom liječnika s iskustvom u liječenju bolesnika s transtiretinskom amiloidnom polineuropatijom (ATTR-PN).

Doziranje

Preporučena doza tafamidismeglumina je 20 mg peroralno jedanput na dan.

Tafamidis i tafamidismeglumin nisu zamjenjivi na temelju odnosa miligram za miligram.

U slučaju da nakon uzimanja doze nastupi povraćanje, a u povraćenom se sadržaju nađe cjelovita kapsula Vyndaqela, treba primijeniti dodatnu dozu Vyndaqela, ako je to moguće. Ako se u povraćenom sadržaju ne nađe kapsula, nije potrebna dodatna doza i Vyndaqel se nastavlja uzimati sljedećeg dana prema uobičajenom rasporedu doziranja.

Posebne populacije

Stariji bolesnici

Nije potrebno prilagođavati dozu u starijih bolesnika (u dobi od ≥ 65 godina) (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje jetre i bubrega

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s oštećenjem bubrega ili blagim i umjerenim oštećenjem jetre. Podaci za bolesnike s teškim oštećenjem bubrega su ograničeni (klirens kreatinina manji od ili jednak 30 ml/min). Tafamidismeglumin nije ispitan u bolesnika s teškim oštećenjem jetre pa se preporučuje oprez (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Nema relevantne primjene tafamidisa u pedijatrijskoj populaciji za navedenu indikaciju.

Način primjene

Za peroralnu primjenu.

Meke kapsule trebaju se progutati cijele i ne smiju se drobiti niti rezati. Vyndaqel se može uzeti s hranom ili bez nje.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom uzimanja tafamidismeglumina i do mjesec dana nakon prestanka liječenja tafamidismegluminom (vidjeti dio 4.6).

Tafamidismeglumin treba dodati standardnoj njezi u liječenju bolesnika s ATTR-PN-om. Liječnici trebaju nadzirati bolesnike i nastaviti s procjenom potrebe za drugom terapijom, uključujući potrebu za transplantacijom jetre, kao dio ove standardne njege. Kako nema dostupnih podataka o primjeni tafamidismeglumina nakon transplantacije jetre, primjenu tafamidismeglumina treba prekinuti u bolesnika koji se podvrgnu transplantaciji jetre.

Jedna kapsula ovog lijeka sadrži najviše 44 mg sorbitola. Sorbitol je izvor fruktoze.

Treba uzeti u obzir aditivni učinak istodobno primijenjenih lijekova koji sadrže sorbitol (ili fruktozu) te unos sorbitola (ili fruktoze) prehranom.

Sadržaj sorbitola u lijekovima za peroralnu primjenu može utjecati na bioraspoloživost drugih istodobno primijenjenih lijekova za peroralnu primjenu.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

U kliničkom ispitivanju u zdravih dobrovoljaca doza od 20 mg tafamidismeglumina nije inducirala niti inhibirala enzim citokroma P450 CYP3A4.

Tafamidis *in vitro* inhibira efluksni transporter BCRP (engl. *Breast Cancer Resistance Protein*, protein koji uzrokuje rezistenciju raka dojke na lijekove) uz $IC_{50} = 1,16 \mu M$ i može pri klinički značajnim koncentracijama uzrokovati interakcije lijekova sa supstratima tog transportera (npr. metotreksat, rosuvastatin, imatinib). U kliničkom ispitivanju na zdravim sudionicima izloženost rosuvastatinu, supstratu BCRP-a, povećala se približno 2 puta nakon višekratnih doza od 61 mg tafamidisa jednom dnevno.

Tafamidis ujedno inhibira transportere unosa, OAT1 i OAT3 (transportere organskih aniona) uz $IC_{50} = 2,9 \mu M$ odnosno $IC_{50} = 2,36 \mu M$ te može pri klinički značajnim koncentracijama uzrokovati

interakcije lijekova sa supstratima tih transportera (npr. nesteroidni protuupalni lijekovi, bumetanid, furosemid, lamivudin, metotreksat, oseltamivir, tenofovir, ganciklovir, adefovir, cidofovir, zidovudin, zalcitabin). Na temelju *in vitro* podataka utvrđeno je da su maksimalne predviđene promjene u vrijednostima AUC-a supstrata transportera OAT1 i OAT3 iznosile manje od 1,25 za dozu tafamidismeglumina od 20 mg i stoga se ne očekuje da će inhibicija transportera OAT1 ili OAT3 primjenom tafamidisa dovesti do klinički značajnih interakcija.

Nisu provedena ispitivanja interakcija kojima bi se procijenio učinak drugih lijekova na tafamidismeglumin.

Poremećaj vrijednosti laboratorijskih nalaza

Tafamidis može smanjiti koncentracije ukupnog tiroksina u serumu bez popratne promjene u vrijednostima slobodnog tiroksina (T4) ili tiroidnog stimulirajućeg hormona (TSH). Moguće je da je ovo opažanje u vrijednostima ukupnog tiroksina posljedica smanjenog vezanja tiroksina na transtiretin (TTR) ili njegovog uklanjanja zbog visokog afiniteta vezanja tafamidisa na receptor tiroksina TTR-a. Nisu zabilježeni popratni klinički nalazi koji odgovaraju poremećaju funkcije štitnjače.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti kontracepciju tijekom liječenja tafamidismegluminom i do mjesec dana nakon prestanka liječenja zbog dugog poluvijeka ovog lijeka.

Trudnoća

Nema podataka o primjeni tafamidismeglumina u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su razvojnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Tafamidismeglumin se ne preporučuje u trudnoći i u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju.

Dojenje

Dostupni podaci u životinja pokazali su da se tafamidis izlučuje u mlijeko liječenih žena. Ne može se isključiti rizik za novorođenčad/dojenčad. Tafamidismeglumin se ne bi trebao primjenjivati tijekom dojenja.

Plodnost

U nekliničkim ispitivanjima nije opaženo oštećenje plodnosti (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Na temelju farmakodinamičkog i farmakokinetičkog profila, smatra se da tafamidismeglumin ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak profila sigurnosti

Sveukupni klinički podaci odražavaju izloženost 127 bolesnika s ATTR-PN-om tafamidismegluminu u dozi od 20 mg na dan koji se primjenjivao u prosjeku 538 dana (u rasponu od 15 do 994 dana). Nuspojave su općenito bile blage ili umjerene težine.

Tablični popis nuspojava

Niže navedene nuspojave prikazane su prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava (SOC) i

kategorijama učestalosti korištenjem ove standardne konvencije: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$) i manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$). Unutar svake grupe učestalosti, nuspojave su prikazane prema opadajućoj ozbiljnosti. Nuspojave navedene u tabličnom prikazu u nastavku odražavaju stope pojavljivanja u dvostruko slijepom, placebo kontroliranom kliničkom ispitivanju faze III (Fx-005).

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često
Infekcije i infestacije	infekcije mokraćnog sustava
Poremećaji probavnog sustava	proljevi
	bol u gornjem dijelu abdomena

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Simptomi

Kliničko iskustvo s predoziranje je minimalno. Tijekom kliničkih ispitivanja dva su bolesnika s dijagnozom transtiretinske amiloidne kardiomiopatije nehotično uzela jednokratnu dozu tafamidismeglumina od 160 mg bez pojave bilo kakvih povezanih štetnih događaja. Najviša doza tafamidismeglumina primijenjena na zdravim dobrovoljcima u kliničkom ispitivanju bila je 480 mg u obliku jednokratne doze. Kod ove doze prijavljen je jedan štetni događaj blagog ječmenca (hordeolum) povezan s terapijom.

Zbrinjavanje

U slučaju predoziranja, po potrebi se trebaju uvesti standardne potporne mjere.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: drugi lijekovi za živčani sustav, ATK oznaka: N07XX08

Mehanizam djelovanja

Tafamidis je selektivan stabilizator TTR-a. Tafamidis se veže na TTR na mjestima za vezanje tiroksina, stabilizirajući tetramer i usporavajući njegovo razdvajanje u monomere, što je korak koji ograničava brzinu amiloidogenog procesa.

Farmakodinamički učinci

Transtiretinska amiloidoza je teško onesposobljavajuće stanje uzrokovano nakupljanjem raznih netopljivih fibrilarnih proteina ili amiloida u tkivima u količinama koje su dovoljne za poremećaj normalne funkcije. Razdvajanje transtiretinskih tetramera u monomere korak je koji ograničava brzinu patogeneze transtiretinske amiloidoze. Presavijeni monomeri djelomično se denaturiraju, čime nastaju drugačije presavijeni monomerni amiloidogeni međuspojevi. Ti se međuspojevi potom krivo spajaju u topljive oligomere, profilamente, filamente i amiloidne fibrile. Tafamidis se veže s negativnom kooperativnošću na dva mjesta za vezanje tiroksina na nativnom tetramernom obliku transtiretina i tako sprječava njegovo razdvajanje u monomere. Opravdanost primjene tafamidisa je inhibicija

razdvajanja tetramera TTR-a kako bi se usporilo napredovanje bolesti u bolesnika s prvim stadijem ATTR-PN-a.

Test stabilizacije TTR-a je primijenjen kao farmakodinamički marker i procijenio je stabilnost tetramera TTR-a.

Tafamidis je stabilizirao kako divlji tip tetramera TTR-a tako i tetramere 14 varijanti TTR-a klinički testiranih nakon doziranja tafamidisa jedanput na dan. Tafamidis je ujedno stabilizirao tetramer TTR-a za 25 varijanti testiranih *ex vivo* i tako dokazao stabilizaciju TTR-a za 40 amiloidogenih genotipova TTR-a.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Ključno ispitivanje tafamidismeglumina u bolesnika s prvim stadijem ATTR-PN-a bilo je multicentrično, randomizirano, dvostruko slijepo, placebo kontrolirano ispitivanje u trajanju od 18 mjeseci. To ispitivanje je procijenilo sigurnost i djelotvornost tafamidismeglumina u dozi od 20 mg jedanput na dan u 128 bolesnika s ATTR-PN-om i mutacijom Val30Met koji su većinom bili u prvom stadiju bolesti (126 od 128 bolesnika nije rutinski trebalo pomoć pri hoda). Primarna mjera ishoda bio je broj bodova za neuropatsko oštećenje donjeg ekstremiteta (engl. *Neuropathy Impairment Score of the Lower Limb* [NIS-LL], što je liječnička procjena neurološkog pregleda donjih ekstremiteta) i upitnik o kvaliteti života Norfolk – dijabetička neuropatija (engl. *Norfolk Quality of Life - Diabetic Neuropathy* [Norfolk QOL-DN], što je ishod prema procjeni samog bolesnika, ukupni broj bodova za kvalitetu života (engl. *total quality of life score* [TQOL])). Druge mjere ishoda uključivale su kompozitni broj bodova za funkciju velikih živčanih vlakana (živčana provodljivost, prag za osjet vibracije i odgovor frekvencije srca na duboko disanje - HRDB) i malih živčanih vlakana (prag bola na toplinu i prag osjeta hladnoće te HRDB) te procjene stanja uhranjenosti pomoću modificiranog indeksa tjelesne mase (mBMI – BMI pomnožen s vrijednošću serumskog albumina izraženog u g/l). Potom je 86 od 91 bolesnika koji su završili terapiju u trajanju od 18 mjeseci bilo uključeno u produžetak ispitivanja otvorenog tipa u kojem su svi primali 20 mg tafamidismeglumina jedanput na dan tijekom dodatnih 12 mjeseci.

Nakon 18 mjeseci terapije, više je bolesnika liječenih tafamidismegluminom imalo terapijski odgovor mjereno ljestvicom NIS-LL (promjena za manje od 2 boda na ljestvici NIS-LL). Rezultati unaprijed određenih analiza primarnih mjera ishoda prikazani su u sljedećoj tablici:

Vyndaqel nasuprot placebo: NIS-LL i TQOL nakon 18 mjeseci (Ispitivanje Fx-005)		
	Placebo	Vyndaqel
Unaprijed određena analiza populacije planirane za liječenje	N=61	N=64
Odgovorili prema ljestvici NIS-LL (% bolesnika)	29,5%	45,3%
Razlika (Vyndaqel minus Placebo)	15,8%	
95% CI razlike (p-vrijednost)	-0,9%; 32,5% (0,068)	
TQOL promjena od početne srednje vrijednosti najmanjih kvadrata (SE)	7,2 (2,36)	2,0 (2,31)
Razlika u srednjoj vrijednosti najmanjih kvadrata (SE)	-5,2 (3,31)	
95% CI razlike (p-vrijednost)	-11,8; 1,3 (0,116)	
Unaprijed određena analiza djelotvornosti koja se mogla procijeniti	N=42	N=45
Odgovorili prema ljestvici NIS-LL (% bolesnika)	38,1%	60,0%
Razlika (Vyndaqel minus placebo)	21,9%	
95% CI razlike (p-vrijednost)	1,4%; 42,4% (0,041)	
TQOL promjena od početne srednje vrijednosti najmanjih kvadrata (SE)	8,9 (3,08)	0,1 (2,98)
Razlika u srednjoj vrijednosti najmanjih kvadrata (SE)	-8,8 (4,32)	
95% CI razlike (p-vrijednost)	-17,4; -0,2 (0,045)	

U unaprijed određenoj analizi bolesnika planiranih za liječenje koji su prema ljestvici NIS-LL odgovorili na liječenje, bolesnici koji su prekinuli ispitivanje prije isteka 18 mjeseci zbog presađivanja jetre svrstani su u kategoriju bolesnika bez odgovora. U unaprijed određenoj analizi procijenjene djelotvornosti koristili su se podaci iz promatranja onih bolesnika koji su dovršili liječenje u trajanju od 18 mjeseci prema planu ispitivanja.

Sekundarne mjere ishoda pokazale su da je terapija tafamidismegluminom rezultirala manjim propadanjem neurološke funkcije i poboljšanim stanjem uhranjenosti (mBMI) u usporedbi s placeboom, kako je prikazano u sljedećoj tablici.

Sekundarne mjere ishoda promjene srednje vrijednosti najmanjih kvadrata (standardna pogreška, engl. SE) od početnih vrijednosti do vrijednosti nakon 18 mjeseci (populacija s namjerom liječenja) (Ispitivanje Fx-005)				
	Placebo N=61	Vyndaqel N=64	p- vrijednost	Vyndaqel % promjena u odnosu na placebo
Promjena NIS-LL od početne vrijednosti srednja vrijednost najmanjih kvadrata (SE)	5,8 (0,96)	2,8 (0,95)	0,027	-52%
Promjena u velikim vlaknima od početne vrijednosti srednja vrijednost najmanjih kvadrata (SE)	3,2 (0,63)	1,5 (0,62)	0,066	-53%
Promjena u malim vlaknima od početne vrijednosti srednja vrijednost najmanjih kvadrata (SE)	1,6 (0,32)	0,3 (0,31)	0,005	-81%
Promjena mBMI od početne vrijednosti srednja vrijednost najmanjih kvadrata (SE)	-33,8 (11,8)	39,3 (11,5)	< 0,0001	NP

mBMI je određen kao umnožak serumskog albumina i indeksa tjelesne mase.

Na temelju ponovljenih mjerenja u analizi varijance s promjenom u odnosu na početnu vrijednost kao ovisnom varijablom, nestrukturiranom matricom kovarijance, terapijom, mjesecom i terapijom po mjesecu kao fiksnim učincima te ispitanikom kao slučajnim učinkom u modelu.

NP = nije primjenjivo.

U produžetku ispitivanja otvorenog tipa, stopa promjene u NIS-LL tijekom 12 mjeseci terapije bila je slična onoj opaženoj u bolesnika koji su bili randomizirani i liječeni tafamidisom u prethodnom dvostruko slijepom 18-mjesečnom razdoblju.

Učinci tafamidisa procijenjeni su u bolesnika s ATTR-PN-om bez mutacije Val30Met u potpunom ispitivanju otvorenog tipa u 21 bolesnika i opservacijskom ispitivanju u 39 bolesnika nakon stavljanja lijeka u promet. Na osnovi rezultata navedenih ispitivanja, mehanizma djelovanja tafamidisa i rezultata TTR stabilizacije, očekuje se korist od tafamidismeglumina u bolesnika s prvim stadijem ATTR-PN-a zbog mutacija, osim mutacije Val30Met.

Učinci tafamidisa ocijenjeni su u dvostruko slijepom, placebo kontroliranom, randomiziranom ispitivanju s 3 skupine na 441 bolesniku s divljim tipom ili nasljednom transtiretinskom amiloidnom kardiomiopatijom. Primarna analiza zajedničkih podataka za tafamidismeglumin (20 i 80 mg) u odnosu na placebo pokazala je značajno smanjenje ($p=0,0006$) smrtnosti bilo kojeg uzroka i učestalosti hospitalizacije zbog kardiovaskularnih događaja.

Jednokratna peroralna doza od 400 mg otopine tafamidisa, koja je veća od terapijske doze, u zdravih dobrovoljaca nije pokazala produljenje QTc-intervalu.

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja tafamidisa u svim podskupinama pedijatrijske populacije u indikaciji transtiretinske amiloidoze (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Ovaj lijek je odobren u "iznimnim okolnostima". To znači da s obzirom na malu učestalost bolesti nije bilo moguće doći do potpunih informacija o ovom lijeku. Europska agencija za lijekove svake će godine procjenjivati sve nove informacije koje postanu dostupne te će se tekst sažetka opisa svojstava lijeka ažurirati prema potrebi.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon oralne primjene meke kapsule jedanput na dan, najviša vršna koncentracija (C_{max}) postiže se do medijana vremena (t_{max}) od 4 sata nakon primjene doze natašte. Istodobna primjena visokokaloričnog jela s visokim sadržajem masti izmijenila je brzinu apsorpcije, ali ne i veličinu apsorpcije. Ovi rezultati podupiru primjenu tafamidisa s hranom ili bez nje.

Distribucija

Tafamidis je u visokom postotku (> 99%) vezan za proteine u plazmi. Prividni volumen raspodjele u stanju dinamičke ravnoteže je 16 litara.

Mjera u kojoj se tafamidis veže na proteine plazme procijenjena je korištenjem životinjske i ljudske plazme. Afinitet vezanja tafamidisa na TTR je veći od afiniteta vezanja na albumin. Stoga je vjerojatno da će se u plazmi tafamidis radije vezati na TTR unatoč značajno većoj koncentraciji albumina (600 μ M) u odnosu na TTR (3,6 μ M).

Biotransformacija i eliminacija

Nema jasnog dokaza da se tafamidis u ljudi izlučuje putem žuči. Na temelju nekliničkih podataka, smatra se da se tafamidis metabolizira glukuronidacijom i izlučuje putem žuči. Ovo je vjerojatno put biotransformacije u ljudi, jer se približno 59% ukupne primijenjene doze otkrije u stolici, a približno 22% u mokraći. Na temelju rezultata populacijske farmakokinetike prividni peroralni klirens tafamidismeglumina iznosi 0,228 l/h, a srednja vrijednost poluvijeka u populaciji iznosi približno 49 sati.

Linearnost doze i vremena

Izloženost tafamidisu tijekom doziranja tafamidismeglumina jedanput na dan povećala se povećanjem doze do jednokratne doze od 480 mg i višekratnih doza do 80 mg/dan. Općenito su povećanja bila proporcionalna ili gotovo proporcionalna dozi, a klirens tafamidisa bio je nepromjenjiv tijekom vremena.

Farmakokinetički parametri bili su slični nakon jednokratne i ponovljene primjene 20 mg tafamidismeglumina, što ukazuje na nedostatak indukcije ili inhibicije metabolizma tafamidisa.

Rezultati doziranja 15 mg do 60 mg peroralne otopine tafamidismeglumina jedanput na dan tijekom 14 dana pokazali su da se stanje dinamičke ravnoteže postiglo do 14. dana.

Posebne populacije

Oštećenje jetre

Farmakokinetički podaci pokazali su smanjenu sistemska izloženost (približno 40%) i povećan ukupni klirens (0,52 l/h nasuprot 0,31 l/h) tafamidismeglumina u bolesnika s umjerenim oštećenjem jetre (Child-Pugh rezultat od 7 do uključujući 9) u usporedbi sa zdravim ispitanicima zbog više nevezane frakcije tafamidisa. Kako bolesnici s umjerenim oštećenjem jetre imaju niže razine TTR od zdravih

ispitanika, prilagodba doze nije potrebna jer bi stehiometrija tafamidisa s njegovim ciljnim proteinom TTR bila dovoljna za stabilizaciju TTR tetramera. Nije poznata izloženost tafamidu u bolesnika s teškim oštećenjem jetre.

Oštećenje bubrega

Tafamidis se nije posebno procjenjivao u zasebnom ispitivanju na bolesnicima s oštećenjem bubrega. Utjecaj klirensa kreatinina na farmakokinetiku tafamidisa procijenjen je analizom populacijske farmakokinetike u bolesnika s klirensom kreatinina većim od 18 ml/min. Farmakokinetičke procjene nisu pokazale nikakvu razliku u prividnom peroralnom klirensu tafamidisa u bolesnika s klirensom kreatinina manjim od 80 ml/min u usporedbi s bolesnicima s klirensom kreatinina većim od ili jednakim 80 ml/min. Smatra se da nije potrebno prilagođavati doze u bolesnika s oštećenjem bubrega.

Stariji bolesnici

Na temelju rezultata populacijske farmakokinetike, ispitanici u dobi od ≥ 65 godina imali su prosječno 15% niži približni prividni peroralni klirens u stanju dinamičke ravnoteže od ispitanika mlađih od 65 godina. Međutim, razlika u klirensu dovodi do povećanja od $< 20\%$ u srednjoj vrijednosti $C_{\max}$ i AUC-a u usporedbi s mlađim ispitanicima i nije klinički značajna.

Farmakokinetički/farmakodinamički odnos(i)

In vitro podaci su pokazali da tafamidis ne inhibira značajno enzime CYP1A2, CYP3A4, CYP3A5, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 i CYP2D6 citokroma P450. Ne očekuje se da tafamidis dovede do klinički značajne interakcije lijekova zbog indukcije enzima CYP1A2, CYP2B6 ili CYP3A4.

In vitro ispitivanja ukazuju da nije vjerojatno da će tafamidis dovesti do interakcije lijekova pri klinički značajnim koncentracijama sa supstratima uridin difosfat glukuronoziltransferaze (engl. *uridine-diphosphate glucuronosyltransferase*, UGT) sistemski. Tafamidis može inhibirati aktivnost UGT1A1 u crijevima.

Tafamidis je pokazao nizak potencijal za inhibiciju proteina višestruke rezistencije na lijekove 1 (engl. *Multi-Drug Resistant Protein*, MDR1) (poznat i kao P-glikoprotein; P-gp) sistemski i u gastrointestinalnom traktu, transportera organskih kationa 2 (engl. *organic cation transporter 2*, OCT2), transportera za izlučivanje više lijekova i toksina (engl. *multidrug and toxin extrusion transporter*, MATE) MATE1 i MATE2K, polipeptida koji prenosi organske anione (engl. *organic anion transporting polypeptide*, OATP) OATP1B1 i OATP1B3 pri klinički značajnim koncentracijama.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, plodnosti i ranog embrionalnog razvoja, genotoksičnosti i kancerogenog potencijala. U ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza i kancerogenosti, jetra se činila ciljnim organom toksičnosti u različitim ispitanim vrstama. Učinci na jetru opaženi su pri izloženostima približno $\geq 2,5$ puta većima od AUC-a u ljudi pri ravnotežnoj koncentraciji kod primjene kliničke doze od 20 mg tafamidismeglumina.

U ispitivanju razvojne toksičnosti u kunića, blago povećanje malformacija i varijacija kostura, pobačaji u malog broja ženki, smanjenje embriofetalnog preživljenja i smanjenje fetalne tjelesne težine opaženi su pri izloženostima približno $\geq 7,2$ puta većima od AUC-a u ljudi pri ravnotežnoj koncentraciji kod primjene kliničke doze od 20 mg tafamidismeglumina.

U prenatalnom i postnatalnom ispitivanju tafamidisa u štakora, smanjeno preživljenje i smanjena tjelesna težina potomstva zabilježeni su nakon primjene doze u ženke tijekom trudnoće i laktacije pri dozama od 15 i 30 mg/kg/dan. Smanjenje tjelesne težine muške mladunčadi bilo je povezano sa zakašnjelim spolnim sazrijevanjem (separacija prepucija) pri dozi od 15 mg/kg/dan. Smanjena uspješnost na testu „*water-maze*“ za ispitivanje funkcije učenja i pamćenja opažena je pri dozi od

15 mg/kg/dan. Doza bez zapaženog štetnog učinka na održivost na životu i rast potomstva F1 generacije nakon primjene doze tafamidisa u ženke tijekom trudnoće i laktacije bila je 5 mg/kg/dan (ekvivalentna doza u ljudi=0,8 mg/kg/dan), što je doza približno 4,6 puta veća od kliničke doze od 20 mg tafamidismeglumina.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Ovojnica kapsule

želatina (E 441)
glicerin (E 422)
željezov oksid, žuti (E 172)
sorbitan
sorbitol (E 420)
manitol (E 421)
titanijev dioksid (E 171)
pročišćena voda

Sadržaj kapsule

makrogol 400 (E 1521)
sorbitanoleat (E 494)
polisorbat 80 (E 433)

Tinta za označivanje (Opacode ljubičasta)

etilni alkohol
izopropilni alkohol
pročišćena voda
makrogol 400 (E 1521)
poli(vinilacetatftalat)
propilenglikol (E 1520)
carmine (E 120)
brilliant Blue FCF (E 133)
amonijev hidroksid (E 527) 28%

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

PVC/PA/Al/PVC-Al perforirani blister s jediničnim dozama.

Veličine pakiranja: pakiranje od 30x1 mekih kapsula i višestruko pakiranje koje sadrži 90 (3 pakiranja od 30x1) mekih kapsula.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 16. studenoga 2011.
Datum posljednje obnove odobrenja: 22. srpnja 2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Vyndaqel 61 mg meke kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna meka kapsula sadrži 61 mg mikroniziranog tafamidisa.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna meka kapsula sadrži najviše 44 mg sorbitola (E 420).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Meka kapsula.

Crvenkastosmeđa, neprozirna, duguljasta (približno 21 mm) kapsula s oznakom „VYN 61“ otisnutom bijelom tintom.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Vyndaqel je indiciran za terapiju transtiretinske amiloidoze divljeg tipa ili nasljedne u odraslih bolesnika s kardiomiopatijom (engl. *transthyretin amyloid cardiomyopathy*, ATTR-CM).

4.2 Doziranje i način primjene

Terapiju treba započeti pod nadzorom liječnika s iskustvom u liječenju bolesnika s amiloidozom ili kardiomiopatijom.

Kada postoji sumnja u bolesnike sa specifičnom anamnezom ili znakovima zatajenja srca ili kardiomiopatije, liječnik s iskustvom u liječenju amiloidoze ili kardiomiopatije mora postaviti etiološku dijagnozu kako bi potvrdio ATTR-CM i isključio amiloidozu lakih lanaca prije početka primjene tafamidisa korištenjem prikladnih alata za procjenu poput: scintigrafije kostiju i nalaza krvi/mokraće i/ili histološke procjene biopsijom, i mora genotipizirati transtiretin (TTR) da bi se odredilo je li amiloidoza divljeg tipa ili nasljedna.

Doziranje

Preporučena doza je jedna kapsula lijeka Vyndaqel od 61 mg (tafamidis) peroralno jedanput na dan (vidjeti dio 5.1).

Vyndaqel od 61 mg (tafamidis) odgovara količini od 80 mg tafamidismeglumina. Tafamidis i tafamidismeglumina nisu zamjenjivi na temelju odnosa miligram za miligram (vidjeti dio 5.2).

Potrebno je početi s primjenom Vyndaqela što je prije moguće tijekom trajanja bolesti kad bi klinička korist s obzirom na progresiju bolesti mogla biti vidljivija. S druge strane, kada je srčano oštećenje povezano s amiloidom više uznapredovalo, kao što je slučaj u NYHA klasi III, odluka o početku ili održavanju terapije treba biti donesena prema slobodnoj procjeni liječnika s iskustvom u liječenju amiloidoze ili kardiomiopatije (vidjeti dio 5.1). Klinički podaci za bolesnike s NYHA klasom IV su ograničeni.

U slučaju da nakon uzimanja doze nastupi povraćanje, a u povraćenom se sadržaju nađe cjelovita kapsula Vyndaqela, treba primijeniti dodatnu dozu Vyndaqela, ako je to moguće. Ako se u povraćenom sadržaju ne nađe kapsula, nije potrebna dodatna doza i Vyndaqel se nastavlja uzimati sljedećeg dana prema uobičajenom rasporedu doziranja.

Posebne populacije

Stariji bolesnici

Nije potrebno prilagođavati dozu u starijih bolesnika (u dobi od ≥ 65 godina) (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje jetre i bubrega

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s oštećenjem bubrega ili blagim i umjerenim oštećenjem jetre. Podaci za bolesnike s teškim oštećenjem bubrega su ograničeni (klirens kreatinina manji od ili jednak 30 ml/min). Tafamidis nije ispitan u bolesnika s teškim oštećenjem jetre pa se preporučuje oprez (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Nema relevantne primjene tafamidisa u pedijatrijskoj populaciji.

Način primjene

Za peroralnu primjenu.

Meke kapsule trebaju se progutati cijele i ne smiju se drobiti niti rezati. Vyndaqel se može uzeti s hranom ili bez nje.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom uzimanja tafamidisa i do mjesec dana nakon prestanka liječenja tafamidisom (vidjeti dio 4.6).

Tafamidis treba dodati standardnoj njezi u liječenju bolesnika s transtiretinskom amiloidozom. Liječnici trebaju nadzirati bolesnike i nastaviti s procjenom potrebe za drugom terapijom, uključujući potrebu za transplantacijom organa, kao dio ove standardne njege. Kako nema dostupnih podataka o primjeni tafamidisa kod transplantacije organa, primjenu tafamidisa treba prekinuti u bolesnika koji se podvrgnu transplantaciji organa.

Može doći do porasta u rezultatima testova jetrene funkcije i smanjenja tiroksina (vidjeti dijelove 4.5 i 4.8).

Jedna kapsula ovog lijeka sadrži najviše 44 mg sorbitola. Sorbitol je izvor fruktoze.

Treba uzeti u obzir aditivni učinak istodobno primijenjenih lijekova koji sadrže sorbitol (ili fruktozu) te unos sorbitola (ili fruktoze) prehranom.

Sadržaj sorbitola u lijekovima za peroralnu primjenu može utjecati na bioraspoloživost drugih istodobno primijenjenih lijekova za peroralnu primjenu.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

U kliničkom ispitivanju u zdravih dobrovoljaca 20 mg tafamidismeglumina nije induciralo niti inhibiralo enzim citokroma P450 CYP3A4.

Tafamidis *in vitro* inhibira efluksni transporter BCRP (engl. *Breast Cancer Resistance Protein*, protein koji uzrokuje rezistenciju raka dojke na lijekove) pri dozi tafamidisa od 61 mg/dan uz $IC_{50} = 1,16 \mu M$ i može pri klinički značajnim koncentracijama uzrokovati interakcije lijekova sa supstratima tog transportera (npr. metotreksat, rosuvastatin, imatinib). U kliničkom ispitivanju na zdravim sudionicima izloženost rosuvastatinu, supstratu BCRP-a, povećala se približno 2 puta nakon višekratnih doza od 61 mg tafamidisa jednom dnevno.

Tafamidis ujedno inhibira transportere unosa, OAT1 i OAT3 (transportere organskih aniona) uz $IC_{50} = 2,9 \mu M$ odnosno $IC_{50} = 2,36 \mu M$ te može pri klinički značajnim koncentracijama uzrokovati interakcije lijekova sa supstratima tih transportera (npr. nesteroidni protuupalni lijekovi, bumetanid, furosemid, lamivudin, metotreksat, oseltamivir, tenofovir, ganciklovir, adefovir, cidofovir, zidovudin, zalcitabin). Na temelju *in vitro* podataka utvrđeno je da su maksimalne predviđene promjene u vrijednostima AUC-a supstrata transportera OAT1 i OAT3 iznosile manje od 1,25 za dozu tafamidisa od 61 mg i stoga se ne očekuje da će inhibicija transportera OAT1 ili OAT3 primjenom tafamidisa dovesti do klinički značajnih interakcija.

Nisu provedena ispitivanja interakcija kojima bi se procijenio učinak drugih lijekova na tafamidis.

Poremećaj vrijednosti laboratorijskih nalaza

Tafamidis može smanjiti koncentracije ukupnog tiroksina u serumu bez popratne promjene u vrijednostima slobodnog tiroksina (T4) ili tiroidnog stimulirajućeg hormona (TSH). Moguće je da je ovo opažanje u vrijednostima ukupnog tiroksina posljedica smanjenog vezanja tiroksina na transtiretin (TTR) ili njegovog uklanjanja zbog visokog afiniteta vezanja tafamidisa na receptor tiroksina TTR-a. Nisu zabilježeni popratni klinički nalazi koji odgovaraju poremećaju funkcije štitnjače.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti kontracepciju tijekom liječenja tafamidisom i do mjesec dana nakon prestanka liječenja zbog dugog poluvijeka ovog lijeka.

Trudnoća

Nema podataka o primjeni tafamidisa u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su razvojnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Tafamidis se ne preporučuje u trudnoći i u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju.

Dojenje

Dostupni podaci u životinja pokazali su da se tafamidis izlučuje u mlijeko liječenih ženki. Ne može se isključiti rizik za novorođenčad/dojenčad. Tafamidis se ne bi trebao primjenjivati tijekom dojenja.

Plodnost

U nekliničkim ispitivanjima nije opaženo oštećenje plodnosti (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Na temelju farmakodinamičkog i farmakokinetičkog profila, smatra se da tafamidis ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak profila sigurnosti

Podaci o sigurnosti prikazuju izloženost 176 bolesnika s ATTR-CM-om dozi od 80 mg (primijenjena kao 4 x 20 mg) tafamidismeglumina primijenjenoj svakodnevno u placebom kontroliranom ispitivanju u trajanju od 30 mjeseci na bolesnicima s dijagnozom ATTR-CM-a (vidjeti dio 5.1).

Učestalost štetnih događaja u bolesnika liječenih primjenom 80 mg tafamidismeglumina bila je slična i usporediva s učestalošću u bolesnika koji su primali placebo.

Sljedeći štetni događaji prijavljeni su češće u bolesnika liječenih tafamidismegluminom u dozi od 80 mg u usporedbi s placebom: flatulencija [8 bolesnika (4,5%) naspram 3 bolesnika (1,7%)] i povišeni rezultati testova jetrene funkcije [6 bolesnika (3,4%) naspram 2 bolesnika (1,1%)]. Nije ustanovljena uzročno-posljedična veza.

Podaci o sigurnosti za tafamidis u dozi od 61 mg dobiveni su iz dugotrajnog produžetka njegovog ispitivanja otvorenog tipa.

Tablični popis nuspojava

Niže navedene nuspojave prikazane su prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava (SOC) i kategorijama učestalosti korištenjem standardne konvencije: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$) i manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$). Unutar svake grupe učestalosti, nuspojave su prikazane prema opadajućoj ozbiljnosti. Nuspojave navedene u tablici ispod izvedene su iz kumulativnih kliničkih podataka za sudionike s ATTR-CM-om.

Klasifikacija organskih sustava	Često
Poremećaji probavnog sustava	proljevi
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	osip svrbež

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Simptomi

Kliničko iskustvo s predoziranjem je minimalno. Tijekom kliničkih ispitivanja dva su bolesnika s dijagnozom ATTR-CM-a nehotično uzela jednokratnu dozu tafamidismeglumina od 160 mg bez pojave bilo kakvih povezanih štetnih događaja. Najviša doza tafamidismeglumina primijenjena na zdravim dobrovoljcima u kliničkom ispitivanju bila je 480 mg u obliku jednokratne doze. Kod ove doze prijavljen je jedan štetni događaj blagog ječmenca (hordeolum) povezan s terapijom.

Zbrinjavanje

U slučaju predoziranja, po potrebi se trebaju uvesti standardne potporne mjere.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: drugi lijekovi za živčani sustav, ATK oznaka: N07XX08

Mehanizam djelovanja

Tafamidis je selektivan stabilizator TTR-a. Tafamidis se veže na TTR na mjestima za vezanje tiroksina, stabilizirajući tetramer i usporavajući njegovo razdvajanje u monomere, što je korak koji ograničava brzinu amiloidogenog procesa.

Farmakodinamički učinci

Transtiretinska amiloidoza je teško onesposobljavajuće stanje uzrokovano nakupljanjem raznih netopljivih fibrilarnih proteina ili amiloida u tkivima u količinama koje su dovoljne za poremećaj normalne funkcije. Razdvajanje transtiretinskog tetramera u monomere korak je koji ograničava brzinu patogeneze transtiretinske amiloidoze. Presavijeni monomeri djelomično se denaturiraju, čime nastaju drugačije presavijeni monomerni amiloidogeni međuspojevi. Ti se međuspojevi potom krivo spajaju u topljive oligomere, profilamente, filamente i amiloidne fibrile. Tafamidis se veže s negativnom kooperativnošću na dva mjesta za vezanje tiroksina na nativnom tetramernom obliku transtiretina i tako sprječava njegovo razdvajanje u monomere. Opravdanost primjene tafamidisa u bolesnika s ATTR-CM-om je inhibicija razdvajanja tetramera TTR-a.

Test stabilizacije TTR-a je primijenjen kao farmakodinamički marker i procijenio je stabilnost tetramera TTR-a.

Tafamidis je stabilizirao kako divlji tip tetramera TTR-a tako i tetramere 14 varijanti TTR-a klinički testiranih nakon doziranja tafamidisa jedanput na dan. Tafamidis je ujedno stabilizirao tetramer TTR-a za 25 varijanti testiranih *ex vivo* i tako dokazao stabilizaciju TTR-a za 40 amiloidogenih genotipova TTR-a.

U multicentričnom, međunarodnom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom, randomiziranom ispitivanju (vidjeti dio „Klinička djelotvornost i sigurnost“), stabilizacija TTR-a opažena je u 1. mjesecu i održala se do 30. mjeseca.

Biomarkeri povezani sa zatajenjem srca (NT-proBNP i Troponin I) išli su u prilog Vyndaqelu u odnosu na placebo.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost je dokazana u multicentričnom, međunarodnom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom, randomiziranom ispitivanju s 3 skupine na 441 bolesniku s divljim tipom ili nasljednim ATTR-CM-om.

Bolesnici su bili randomizirani kako bi primali bilo tafamidismeglumin u dozi od 20 mg (n = 88) ili 80 mg [primijenjen kao četiri kapsule tafamidismeglumina od 20 mg] (n = 176) ili odgovarajući placebo (n = 177) jedanput na dan, uz standardno liječenje (npr. diuretici) tijekom 30 mjeseci. Raspodjela liječenja bila je stratificirana prema prisutnosti ili odsutnosti varijante genotipa TTR-a kao i prema početnoj težini bolesti (NYHA klasa). Tablica 1 opisuje demografske i početne značajke bolesnika.

Tablica 1: Demografske i početne značajke bolesnika

Značajka	Objedinjeni podaci skupina liječenih tafamidisom N = 264	Placebo N = 177
Dob — godina		
Srednja vrijednost (standardna devijacija)	74,5 (7,2)	74,1 (6,7)
Medijan (minimum, maksimum)	75 (46; 88)	74 (51; 89)
Spol — broj (%)		
Muškarci	241 (91,3)	157 (88,7)
Žene	23 (8,7)	20 (11,3)
Genotip <i>TTR-a</i> — broj (%)		
ATTRm	63 (23,9)	43 (24,3)
ATTRwt	201 (76,1)	134 (75,7)
NYHA klasa — broj (%)		
NYHA klasa I	24 (9,1)	13 (7,3)
NYHA klasa II	162 (61,4)	101 (57,1)
NYHA klasa III	78 (29,5)	63 (35,6)

Kratice: ATTRm=amiloid varijante transtiretina, ATTRwt=amiloid transtiretina divljeg tipa, NYHA= Njujorško kardiološko društvo (engl. *New York Heart Association*).

U primarnoj je analizi korištena hijerarhijska kombinacija primjenom metode Finkelstein-Schoenfeld (F-S) na smrtnost zbog bilo kojeg razloga i učestalost hospitalizacija povezanih s kardiovaskularnim razlozima koja se definira kao broj hospitalizacija ispitanika (tj. primanja u bolnicu) zbog poboljšavanja povezanih s kardiovaskularnim događajima. Metoda je međusobno usporedila svakog pojedinog bolesnika s drugim bolesnicima u svakom sloju pomoću raspodjele po parovima koja se nastavila hijerarhijski primjenom kriterija smrtnosti zbog bilo kojeg razloga nakon koje je uslijedila učestalost hospitalizacija povezanih s kardiovaskularnim razlozima kada se bolesnici nisu mogli razlikovati na temelju smrtnosti.

Ta analiza je pokazala značajno smanjenje ($p = 0,0006$) u smrtnosti zbog bilo kojeg razloga i učestalosti hospitalizacija povezanih s kardiovaskularnim razlozima u objedinjenim skupinama liječenim tafamidisom u dozama od 20 mg i 80 mg u odnosu na placebo (tablica 2).

Tablica 2: Primarna analiza smrtnosti zbog bilo kojeg razloga i učestalosti hospitalizacija povezanih s kardiovaskularnim razlozima uz primjenu metode Finkelstein-Schoenfeld (F-S)

Primarna analiza	Objedinjeni podaci skupina liječenih tafamidisom N = 264	Placebo N = 177
Broj (%) živih* ispitanika u 30. mjesecu	186 (70,5)	101 (57,1)
Prosječan broj hospitalizacija povezanih s kardiovaskularnim razlozima tijekom 30 mjeseci (po bolesniku po godini) među onim ispitanicima koji su živi u 30. mjesecu†	0,297	0,455
p-vrijednost dobivena metodom F-S	0,0006	

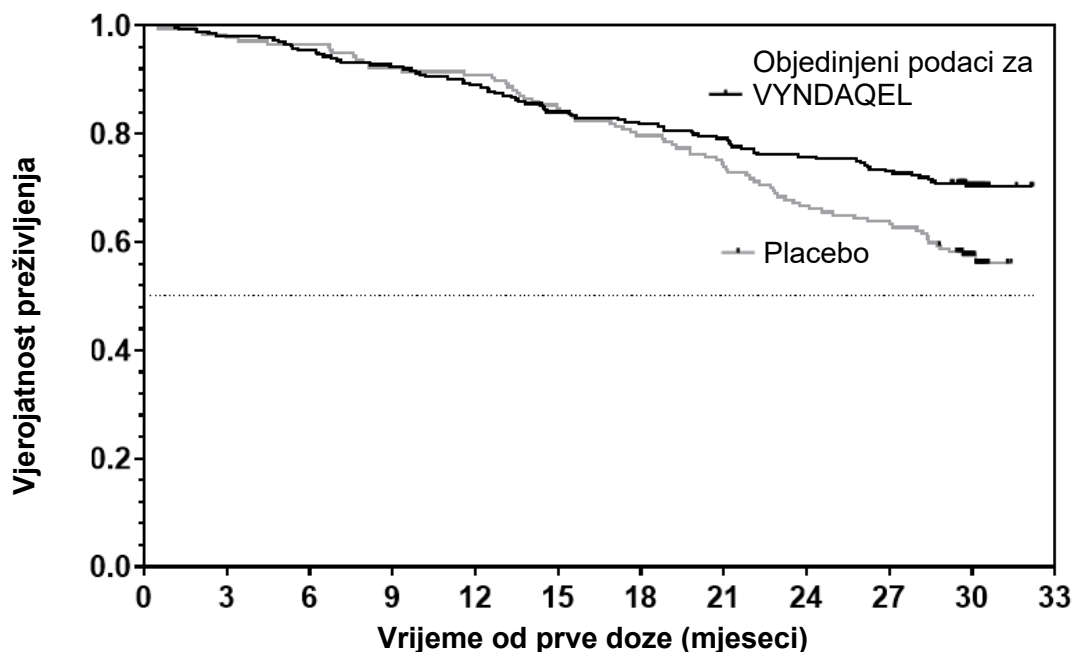
* Transplantacija srca i ugradnja uređaja za mehaničku potporu srcu smatraju se pokazateljima da se približava završni stadij. Kao takvi ti ispitanici se u analizi tretiraju kao jednaki smrti. Stoga takvi ispitanici nisu uključeni u zbroj „Broja živih ispitanika u 30. mjesecu“ čak i ako su takvi ispitanici živi na temelju procjene praćenja vitalnog statusa tijekom 30 mjeseci.

† Opisna srednja vrijednost među onima koji su preživjeli 30 mjeseci.

Analiza pojedinih dijelova primarne analize (smrtnost zbog bilo kojeg razloga i hospitalizacija povezana s kardiovaskularnim razlozima) ujedno je pokazala značajna smanjenja za tafamidis naspram placeba.

Omjer hazarda dobiven pomoću Coxovog modela proporcionalnih hazarda za smrtnost zbog bilo kojeg razloga za objedinjene skupine liječene tafamidisom iznosio je 0,698 (95% CI 0,508; 0,958), ukazujući na smanjenje rizika od smrti od 30,2 % u odnosu na skupinu koja je primala placebo ($p = 0,0259$). Kaplan-Meierova krivulja vremena do događaja smrtnosti zbog bilo kojeg razloga prikazana je na slici 1.

Slika 1: Smrtnost zbog bilo kojeg razloga*



Ispitanici koji su još pod rizikom
(kumulativni događaji)

Objedinjeni podaci za VYNDAQEL	264	259	252	244	235	222	216	209	200	193	99	0
	0	5	12	20	29	42	48	55	64	71	78	78
Placebo	177	173	171	163	161	150	141	131	118	113	51	0
	0	4	6	14	16	27	36	46	59	64	75	76

* Transplantacije srca i ugradnja uređaja za mehaničku potporu srcu tretiraju se kao smrt. Kao čimbenici koristili su se omjer hazarda iz Coxovog modela proporcionalnih hazarda s liječenjem, genotip TTR-a (varijanta i divlji tip) i početna klasifikacija (NYHA klase I i II zajedno te NYHA klasa III) prema njujorškom kardiološkom društvu (engl. *New York Heart Association*, NYHA).

Bilo je značajno manje hospitalizacija zbog kardiovaskularnih razloga kod primjene tafamidisa u usporedbi s placebom uz smanjenje rizika od 32,4 % (tablica 3).

Tablica 3: Učestalost hospitalizacije zbog kardiovaskularnih razloga

	Objedinjeni podaci za tafamidis N = 264	Placebo N = 177
Ukupan (%) broj ispitanika s hospitalizacijama zbog kardiovaskularnih razloga	138 (52,3)	107 (60,5)
Hospitalizacije zbog kardiovaskularnih razloga po godini*	0,4750	0,7025

	Objedinjeni podaci za tafamidis N = 264	Placebo N = 177
Razlika u liječenju prema objedinjenim podacima za tafamidis naspram placeba (relativni omjer rizika)*	0,6761	
p-vrijednost*	< 0,0001	

Kratice: NYHA = Njujorško kardiološko društvo.

* Ova analiza temeljila se na sljedećim čimbenicima: Poissonovom regresijskom modelu s liječenjem, genotipu TTR-a (varijanta i divlji tip), početnoj klasifikaciji (NYHA klase I i II zajedno te NYHA klasa III) prema njujorškom kardiološkom društvu (NYHA), interakciji liječenja prema genotipu TTR-a i uvjetima interakcije liječenja prema početnoj klasifikaciji NYHA-e.

Učinak liječenja tafamidisom na funkcionalnu sposobnost i zdravstveno stanje ocijenjen je testom hoda od 6 minuta (engl. *6-Minute Walk Test*, 6MWT) odnosno rezultatom ukupnog sažetka upitnika za kardiomiopatiju Kansas Cityja (engl. *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-Overall Summary*, KCCQ-OS) (sastoji se od sljedećih područja: ukupni simptomi, fizičko ograničenje, kvaliteta života i društveno ograničenje). Značajan učinak liječenja koji daje prednost tafamidisu bio je prvi put zabilježen u 6. mjesecu i ostao postojan do 30. mjeseca, kako kod udaljenosti izmjerene 6MWT-om, tako i kod rezultata KCCQ-OS-a (tablica 4).

Tablica 4: Rezultati 6MWT-a, KCCQ-OS-a i sastavnih područja

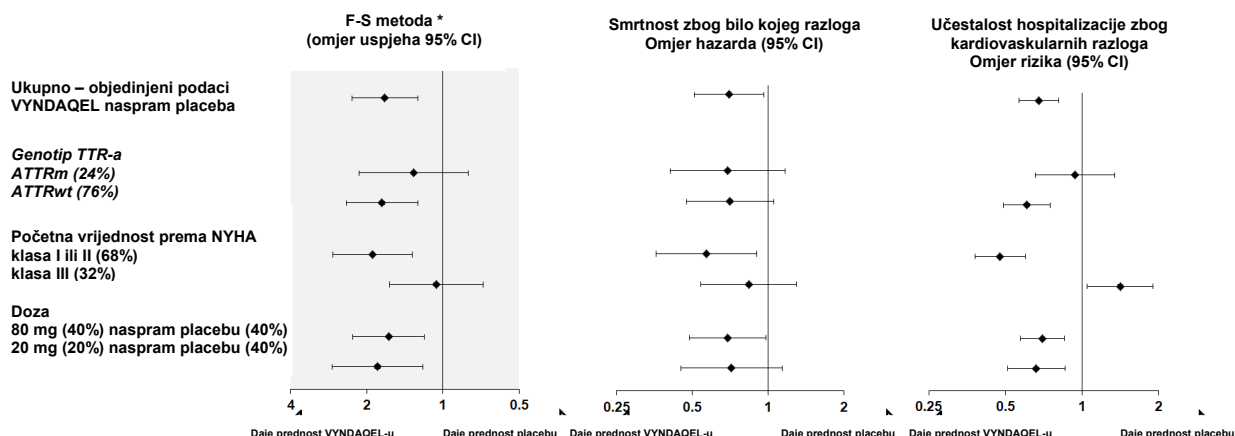
Mjere ishoda	Početna srednja vrijednost (standardna devijacija)		Promjena od početne vrijednosti do 30. mjeseca, LS srednja vrijednost (standardna pogreška)		LS srednja vrijednost razlike u liječenju naspram placeba (95% CI)	p-vrijednost
	Objedinjeni podaci za tafamidis N=264	Placebo N=177	Objedinjeni podaci za tafamidis	Placebo		
6MWT* (metri)	350,55 (121,30)	353,26 (125,98)	-54,87 (5,07)	-130,55 (9,80)	75,68 (57,56; 93,80)	$p < 0,000$ 1
KCCQ-OS*	67,27 (21,36)	65,90 (21,74)	-7,16 (1,42)	-20,81 (1,97)	13,65 (9,48; 17,83)	$p < 0,000$ 1

* Veće vrijednosti ukazuju na bolji zdravstveni status.

Kratice: 6MWT=test hoda od 6 minuta; KCCQ-OS=ukupan sažetak upitnika za kardiomiopatiju Kansas Cityja; LS (engl. *least squares*) srednja vrijednost=srednja vrijednost dobivena metodom najmanjih kvadrata; CI (engl. *confidence interval*)=interval pouzdanosti.

Rezultati dobiveni F-S metodom prikazani omjerom uspjeha za kombiniranu mjeru ishoda i njezine komponente (smrtnost zbog bilo kojeg razloga i učestalost hospitalizacije zbog kardiovaskularnih razloga) dosljedno su davali prednost tafamidisu naspram placebo prema dozi i u svim podskupinama (divlji tip, varijanta te NYHA klase I i II te III) osim u slučaju učestalosti hospitalizacije zbog kardiovaskularnih razloga u NYHA klasi III (slika 2) koja je veća u skupini liječenoj tafamidisom u usporedbi s placebo (vidjeti dio 4.2). Analize 6MWT-a i KCCQ-OS-a ujedno su dale prednost tafamidisu u odnosu na placebo unutar svake od podskupina.

Slika 2: Rezultati dobiveni pomoću F-S metode i komponente prema podskupini i dozi



Kratice: ATTRm= amiloid varijante transtiretina, ATTRwt=amiloid transtiretina divljeg tipa, F-S metoda=metoda Finkelstein-Schoenfeld, CI (engl. *confidence interval*)=interval pouzdanosti.

* Rezultati F-S metode prikazani su primjenom omjera uspjeha (na temelju smrtnosti zbog bilo kojeg razloga i učestalosti hospitalizacije zbog kardiovaskularnih razloga). Omjer uspjeha je broj parova „uspjeha“ liječenih bolesnika podijeljen s brojem parova „uspjeha“ bolesnika liječenih placebo.

Transplantacije srca i proizvodi za mehaničku potporu srcu tretiraju se kao smrt.

Primjenom F-S metode u svakoj doznoj skupini, tafamidis je smanjio kombinaciju smrtnosti bilo kojeg uzroka i učestalost hospitalizacija povezanih s kardiovaskularnim razlozima za doze od 80 mg i 20 mg u usporedbi sa placebo (p=0,0030 odnosno p=0,0048). Rezultati primarne analize za 6MWT i KCCQ-OS u 30. mjesecu su bili statistički značajni za obje doze tafamidismeglumina, 80 mg i 20 mg, u odnosu na placebo, sa sličnim rezultatima za obje doze.

Rezultati djelotvornosti doze od 61 mg tafamidisa nisu raspoloživi jer ova formulacija nije ocijenjena u dvostruko slijepom, placebo kontroliranom randomiziranom ispitivanju faze 3. Relativna bioraspoloživost tafamidisa u dozi od 61 mg je slična tafamidismegluminu od 80 mg u stanju dinamičke ravnoteže (vidjeti dio 5.2).

Jednokratna peroralna doza od 400 mg otopine tafamidismeglumina, koja je veća od terapijske doze, u zdravih dobrovoljaca nije pokazala produljenje QTc-interval.

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja tafamidisa u svim podskupinama pedijatrijske populacije u indikaciji transtiretinske amiloidoze (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon oralne primjene meke kapsule jedanput na dan, najviša vršna koncentracija (C_{max}) postiže se do medijana vremena (t_{max}) od 4 sata za tafamidis u dozi od 61 mg, odnosno 2 sata za tafamidismeglumin u dozi od 80 mg (4 x 20 mg), nakon primjene doze natašte. Istodobna primjena visokokaloričnog jela s visokim sadržajem masti izmijenila je brzinu apsorpcije, ali ne i veličinu apsorpcije. Ovi rezultati podupiru primjenu tafamidisa s hranom ili bez nje.

Distribucija

Tafamidis je u visokom postotku (> 99 %) vezan za proteine u plazmi. Prividni volumen raspodjele u stanju dinamičke ravnoteže je 18,5 litara.

Mjera u kojoj se tafamidis veže na proteine plazme procijenjena je korištenjem životinjske i ljudske plazme. Afinitet vezanja tafamidisa na TTR je veći od afiniteta vezanja na albumin. Stoga je

vjerojatno da će se u plazmi tafamidis radije vezati na TTR unatoč značajno većoj koncentraciji albumina (600 μ M) u odnosu na TTR (3,6 μ M).

Biotransformacija i eliminacija

Nema jasnog dokaza da se tafamidis u ljudi izlučuje putem žuči. Na temelju nekliničkih podataka, smatra se da se tafamidis metabolizira glukuronidacijom i izlučuje putem žuči. Ovo je vjerojatno put biotransformacije u ljudi, jer se približno 59 % ukupne primijenjene doze otkrije u stolici, a približno 22 % u mokraći. Na temelju rezultata populacijske farmakokinetike prividni peroralni klirens tafamidisa iznosi 0,263 l/h, a srednja vrijednost poluvijeka u populaciji iznosi približno 49 sati.

Linearnost doze i vremena

Izloženost tafamidisu tijekom doziranja tafamidismeglumina jedanput na dan povećala se povećanjem doze do jednokratne doze od 480 mg i višekratnih doza do 80 mg/dan. Općenito su povećanja bila proporcionalna ili gotovo proporcionalna dozi, a klirens tafamidisa bio je nepromjenjiv tijekom vremena.

Relativna bioraspoloživost tafamidisa od 61 mg slična je bioraspoloživosti tafamidismeglumina od 80 mg u stanju dinamičke ravnoteže. Tafamidis i tafamidismeglumin nisu zamjenjivi na temelju odnosa miligram za miligram.

Farmakokinetički parametri bili su slični nakon jednokratne i ponovljene primjene doze od 20 mg tafamidismeglumina, što ukazuje na nedostatak indukcije ili inhibicije metabolizma tafamidisa.

Rezultati doziranja 15 mg do 60 mg peroralne otopine tafamidismeglumina jedanput na dan tijekom 14 dana pokazali su da se stanje dinamičke ravnoteže postiglo do 14. dana.

Posebne populacije

Oštećenje jetre

Farmakokinetički podaci pokazali su smanjenu sistemsku izloženost (približno 40 %) i povećan ukupni klirens (0,52 l/h naspram 0,31 l/h) tafamidismeglumina u bolesnika s umjerenim oštećenjem jetre (Child-Pugh rezultat od 7 do uključujući 9) u usporedbi sa zdravim ispitanicima zbog više nevezane frakcije tafamidisa. Kako bolesnici s umjerenim oštećenjem jetre imaju niže razine TTR-a od zdravih ispitanika, prilagodba doze nije potrebna jer bi stehiometrija tafamidisa s njegovim ciljnim proteinom TTR-om bila dovoljna za stabilizaciju tetramera TTR-a. Nije poznata izloženost tafamidisu u bolesnika s teškim oštećenjem jetre.

Oštećenje bubrega

Tafamidis se nije posebno procjenjivao u posebnom ispitivanju na bolesnicima s oštećenjem bubrega. Utjecaj klirensa kreatinina na farmakokinetiku tafamidisa procijenjen je analizom populacijske farmakokinetike u bolesnika s klirensom kreatinina većim od 18 ml/min. Farmakokinetičke procjene nisu pokazale nikakvu razliku u prividnom peroralnom klirensu tafamidisa u bolesnika s klirensom kreatinina manjim od 80 ml/min u usporedbi s bolesnicima s klirensom kreatinina većim od ili jednakim 80 ml/min. Smatra se da nije potrebno prilagođavati doze u bolesnika s oštećenjem bubrega.

Stariji bolesnici

Na temelju rezultata populacijske farmakokinetike, ispitanici u dobi od ≥ 65 godina imali su prosječno 15 % niži približni prividni peroralni klirens u stanju dinamičke ravnoteže od ispitanika mlađih od 65 godina. Međutim, razlika u klirensu dovodi do povećanja od < 20 % u srednjoj vrijednosti $C_{\max}$ i AUC-a u usporedbi s mlađim ispitanicima i nije klinički značajna.

Farmakokinetički/farmakodinamički odnosi

In vitro podaci su pokazali da tafamidis ne inhibira značajno enzime CYP1A2, CYP3A4, CYP3A5, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 i CYP2D6 citokroma P450. Ne očekuje se da tafamidis dovede do klinički značajne interakcije lijekova zbog indukcije enzima CYP1A2, CYP2B6 ili CYP3A4.

In vitro ispitivanja ukazuju da nije vjerojatno da će tafamidis dovesti do interakcije lijekova pri klinički značajnim koncentracijama sa supstratima uridin difosfat glukuronoziltransferaze (engl. *uridine-diphosphate glucuronosyltransferase*, UGT) sistemski. Tafamidis može inhibirati aktivnost UGT1A1 u crijevima.

Tafamidis je pokazao nizak potencijal za inhibiciju proteina višestruke rezistencije na lijekove 1 (engl. *Multi-Drug Resistant Protein*, MDR1) (poznat i kao P-glikoprotein; P-gp) sistemski i u gastrointestinalnom traktu, transportera organskih kationa 2 (engl. *organic cation transporter 2*, OCT2), transportera za izlučivanje više lijekova i toksina (engl. *multidrug and toxin extrusion transporter*, MATE) MATE1 i MATE2K, polipeptida koji prenosi organske anione (engl. *organic anion transporting polypeptide*, OATP) OATP1B1 i OATP1B3 pri klinički značajnim koncentracijama.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, plodnosti i ranog embrionalnog razvoja, genotoksičnosti i kancerogenog potencijala. U ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza i kancerogenosti, jetra se činila ciljnim organom toksičnosti u različitim ispitanim vrstama. Učinci na jetru opaženi su pri izloženostima približno jednakima AUC-u u ljudi pri ravnotežnoj koncentraciji kod primjene kliničke doze od 61 mg tafamidisa.

U ispitivanju razvojne toksičnosti u kunića, blago povećanje malformacija i varijacija kostura, pobačaji u malog broja ženki, smanjenje embriofetalnog preživljenja i smanjenje fetalne tjelesne težine opaženi su pri izloženostima koje su približno $\geq 2,1$ puta veće od AUC-a u ljudi pri ravnotežnoj koncentraciji kod primjene kliničke doze od 61 mg tafamidisa.

U ispitivanju utjecaja tafamidisa na prenatalni i postnatalni razvoj u štakora smanjeno preživljenje i smanjena tjelesna težina potomstva zabilježeni su nakon primjene doze u ženke tijekom trudnoće i laktacije pri dozama od 15 i 30 mg/kg/dan. Smanjenje tjelesne težine muške mladunčadi bilo je povezano sa zakašnjelim spolnim sazrijevanjem (separacija prepucija) pri dozi od 15 mg/kg/dan. Smanjena uspješnost na testu „water-maze“ za ispitivanje funkcije učenja i pamćenja opažena je pri dozi od 15 mg/kg/dan. Doza bez zapaženog štetnog učinka na održivost na životu i rast potomstva F1 generacije nakon primjene doze tafamidisa u ženke tijekom trudnoće i laktacije bila je 5 mg/kg/dan (ekvivalentna doza tafamidisa u ljudi = 0,8 mg/kg/dan), što je doza približno jednaka kliničkoj dozi od 61 mg tafamidisa.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Ovojnica kapsule

želatina (E 441)
glicerol (E 422)
crveni željezov oksid (E 172)
sorbitan
sorbitol (E 420)
manitol (E 421)

pročišćena voda

Sadržaj kapsule

makrogol 400 (E 1521)
polisorbat 20 (E 432)
povidon (K-vrijednost 90)
butilirani hidroksitoluen (E 321)

Tinta za označivanje (Opacode bijela)

etilni alkohol
izopropilni alkohol
pročišćena voda
makrogol 400 (E 1521)
poli(vinilacetatftalat)
propilenglikol (E 1520)
titanijev dioksid (E 171)
amonijev hidroksid (E 527) 28 %

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Nema posebnih mjera čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

PVC/PA/Al/PVC-Al perforirani blister s jediničnim dozama.

Veličine pakiranja: pakiranje od 30x1 mekih kapsula i višestruko pakiranje koje sadrži 90 (3 pakiranja od 30x1) mekih kapsula.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/11/717/003

EU/1/11/717/004

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 16. studenoga 2011.

Datum posljednje obnove odobrenja: 22. srpnja 2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**
- E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET U IZNIMNIM OKOLNOSTIMA**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Pfizer Service Company BV Hermeslaan 11
1932 Zaventem
Belgija

Ili

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

Ili

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Njemačka

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).
- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Prije puštanja lijeka Vyndaqel (tafamidis) u promet, nositelj odobrenja u svakoj državi članici mora s nacionalnim nadležnim tijelom dogovoriti sadržaj i oblik Vodiča za zdravstvene radnike, uključujući komunikacijske medije, načine distribucije i bilo koje druge aspekte programa.

Vodič za zdravstvene radnike treba sadržavati sljedeće ključne poruke:

- Bolesnike je potrebno upozoriti na odgovarajuće mjere opreza kad se uzima tafamidis, osobito izbjegavanje trudnoće i potrebu za učinkovitom kontracepcijom.
- Savjetovanje bolesnica da odmah obavijeste liječnika ako budu izložene tafamidisu tijekom trudnoće (ili tijekom 1 mjeseca prije trudnoće) da liječnik može prijaviti slučaj i napraviti procjenu.
- Pridruživanje programu pojačanog praćenja učinka tafamidisa na ishod trudnoće (engl. *Tafamidis Enhanced Surveillance for Pregnancy Outcomes* – TESPO) u slučaju izloženosti tafamidisu tijekom trudnoće kako bi se prikupili dodatni podaci o ishodu trudnoće, rođenju, zdravlju novorođenčeta/dojenčeta i 12-mjesečnom praćenju s dosegnutim ciljevima; bit će dane informacije o tome kako prijaviti trudnoće u žena koje se liječe Vyndaqelom (tafamidisom).
- Klinički kriteriji za postavljanje dijagnoze ATTR-CM-a prije propisivanja tafamidisa, kako bi se izbjegla primjena bolesnicima koji ne ispunjavaju kriterije.

E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET U IZNIMNIM OKOLNOSTIMA

Budući da je ovo odobrenje za stavljanje lijeka u promet u iznimnim okolnostima, sukladno članku 14. stavku 8. Uredbe (EZ) br. 726/2004, nositelj odobrenja dužan je unutar navedenog vremenskog roka provesti sljedeće mjere:

Opis	Do datuma
Nositelj odobrenja će svake godine dostaviti ažurirane podatke vezano uz sve nove informacije o učincima Vyndaqela na napredovanje bolesti i njegovu dugoročnu sigurnost primjene u bolesnika bez mutacije Val30Met.	Svake godine, istodobno s podnošenjem periodičkih izvješća o neškodljivosti lijeka (ako je to moguće)

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****Pakiranje od 30x1 mekih kapsula – S PLAVIM OKVIROM****1. NAZIV LIJEKA**

Vyndaqel 20 mg meke kapsule
tafamidismeglumin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna meka kapsula sadrži 20 mg mikroniziranog tafamidismeglumina što odgovara 12,2 mg tafamidisa.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Kapsula sadrži sorbitol (E 420). Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

30x1 mekih kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za primjenu kroz usta

Da biste izvadili kapsulu: odvojite jedan pojedinačni dio blistera i protisnite kroz aluminijsku foliju.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/11/717/001

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Vyndaqel 20 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC {broj}
SN {broj}
NN {broj}

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**VANJSKA KUTIJA****Višestruko pakiranje od 90 (3 pakiranja od 30x1) mekih kapsula – S PLAVIM OKVIROM****1. NAZIV LIJEKA**

Vyndaqel 20 mg meke kapsule
tafamidismeglumin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna meka kapsula sadrži 20 mg mikroniziranog tafamidismeglumina što odgovara 12,2 mg tafamidisa.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Kapsula sadrži sorbitol (E 420). Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Višestruko pakiranje: 90 (3 pakiranja od 30x1) mekih kapsula.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za primjenu kroz usta

Da biste izvadili kapsulu: odvojite jedan pojedinačni dio blistera i protisnite kroz aluminijsku foliju.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/11/717/002

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Vyndaqel 20 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC {broj}
SN {broj}
NN {broj}

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**UNUTARNJA KUTIJA**

Pakiranje od 30 – za višestruko pakiranje od 90 (3 pakiranja od 30x1) mekih kapsula – BEZ PLAVOG OKVIRA

1. NAZIV LIJEKA

Vyndaqel 20 mg meke kapsule
tafamidismeglumin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna meka kapsula sadrži 20 mg mikroniziranog tafamidismeglumina što odgovara 12,2 mg tafamidisa.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Kapsula sadrži sorbitol (E 420). Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

30x1 mekih kapsula. Sastavni dio višestrukog pakiranja, ne može se prodavati zasebno.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta
Da biste izvadili kapsulu: odvojite jedan pojedinačni dio blistera i protisnite kroz aluminijsku foliju.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/11/717/002

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Vyndaqel 20 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Nije primjenjivo.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

Nije primjenjivo.

PODACI KOJE_MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

Perforirani blister s jediničnim dozama s 10 mekih kapsula koje sadrže po 20 mg Vyndaqela

1. NAZIV LIJEKA

Vyndaqel 20 mg meke kapsule
tafamidismeglumin

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Pfizer Europe MA EEIG (kao logotip nositelja odobrenja)

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

4. BROJ SERIJE

Serijski

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****Pakiranje od 30x1 mekih kapsula – S PLAVIM OKVIROM****1. NAZIV LIJEKA**

Vyndaqel 61 mg meke kapsule
tafamidis

2. NAVOĐENJE DJELATNIH TVARI

Jedna meka kapsula sadrži 61 mg mikroniziranog tafamidisa.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Kapsula sadrži sorbitol (E 420). Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

30x1 mekih kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta
Da biste izvadili kapsulu: odvojite jedan pojedinačni dio blistera i protisnite kroz aluminijsku foliju.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/11/717/003

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Vyndaqel 61 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC {broj}
SN {broj}
NN {broj}

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**VANJSKA KUTIJA****Višestruko pakiranje od 90 (3 pakiranja od 30x1) mekih kapsula – S PLAVIM OKVIROM****1. NAZIV LIJEKA**

Vyndaqel 61 mg meke kapsule
tafamidis

2. NAVOĐENJE DJELATNIH TVARI

Jedna meka kapsula sadrži 61 mg mikroniziranog tafamidisa.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Kapsula sadrži sorbitol (E 420). Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Višestruko pakiranje: 90 (3 pakiranja od 30x1) mekih kapsula.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta
Da biste izvadili kapsulu: odvojite jedan pojedinačni dio blistera i protisnite kroz aluminijsku foliju.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/11/717/004

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Vyndaqel 61 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC {broj}
SN {broj}
NN {broj}

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**UNUTARNJA KUTIJA**

Pakiranje od 30 – za višestruko pakiranje od 90 (3 pakiranja od 30x1) mekih kapsula – BEZ PLAVOG OKVIRA

1. NAZIV LIJEKA

Vyndaqel 61 mg meke kapsule
tafamidis

2. NAVOĐENJE DJELATNIH TVARI

Jedna meka kapsula sadrži 61 mg mikroniziranog tafamidisa.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Kapsula sadrži sorbitol (E 420). Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

30x1 mekih kapsula. Sastavni dio višestrukog pakiranja, ne može se prodavati zasebno.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta
Da biste izvadili kapsulu: odvojite jedan pojedinačni dio blistera i protisnite kroz aluminijsku foliju.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Nema posebnih mjera čuvanja.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/11/717/004

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Vyndaqel 61 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Nije primjenjivo.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

Nije primjenjivo.

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

Perforirani blisteri s jediničnim dozama s 10 mekih kapsula koje sadrže po 61 mg Vyndaqela

1. NAZIV LIJEKA

Vyndaqel 61 mg meke kapsule
tafamidis

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Pfizer Europe MA EEIG (kao logotip nositelja odobrenja)

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

4. BROJ SERIJE

Serijski broj

5. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Vyndaqel 20 mg meke kapsule tafamidismeglumin

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Vyndaqel i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Vyndaqel
3. Kako uzimati Vyndaqel
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Vyndaqel
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Vyndaqel i za što se koristi

Vyndaqel sadrži djelatnu tvar tafamidis.

Vyndaqel je lijek kojim se liječi bolest poznata pod nazivom transtiretinska amiloidoza. Transtiretinsku amiloidozu uzrokuje protein koji se zove transtiretin (TTR) koji ne funkcionira ispravno. TTR je protein koji prenosi druge tvari, kao što su hormoni, po tijelu.

U bolesnika s ovom bolešću, TTR se raspada i tako može stvoriti niti koje se zovu amiloid. Amiloid se može nakupiti oko živaca (poznato pod nazivom transtiretinska amiloidna polineuropatija ili ATTR-PN) i na drugim mjestima u tijelu. Amiloid izaziva simptome ove bolesti. Kada se to dogodi, spriječena je njihova normalna funkcija.

Vyndaqel može spriječiti raspadanje TTR-a i stvaranje amiloida. Ovaj se lijek primjenjuje u liječenju odraslih bolesnika kojima je ova bolest zahvatila živce (osobe sa simptomatskom polineuropatijom) kako bi se odgodilo napredovanje bolesti.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Vyndaqel

Nemojte uzimati Vyndaqel

ako ste alergični na tafamidismeglumin ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete Vyndaqel.

- Žene koje mogu zatrudnjeti moraju koristiti kontracepciju za vrijeme uzimanja Vyndaqela i moraju nastaviti koristiti kontracepciju tijekom jednog mjeseca nakon prestanka liječenja Vyndaqelom. Nema podataka o upotrebi Vyndaqela u trudnih žena.

Djeca i adolescenti

Djeca i adolescenti nemaju simptome transtiretinske amiloidoze. Vyndaqel se stoga ne primjenjuje u djece i adolescenata.

Drugi lijekovi i Vyndaqel

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate neki od sljedećih lijekova:

- nesteroidne protuupalne lijekove
- diuretičke lijekove (npr. furosemid, bumetanid)
- lijekove protiv raka (npr. metotreksat, imatinib)
- statine (npr. rosuvastatin)
- antivirusne lijekove (npr. oseltamivir, tenofovir, ganciklovir, adefovir, cidofovir, lamivudin, zidovudin, zalcitabin)

Trudnoća, dojenje i plodnost

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

- Ne smijete uzimati Vyndaqel ako ste trudni ili dojite.
- Ako možete zatrudnjeti, morate koristiti kontracepciju za vrijeme liječenja i tijekom jednog mjeseca nakon prestanka liječenja.

Upravljanje vozilima i strojevima

Smatra se da Vyndaqel ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

Vyndaqel sadrži sorbitol

Ovaj lijek sadrži najviše 44 mg sorbitola u jednoj kapsuli. Sorbitol je izvor fruktoze.

3. Kako uzimati Vyndaqel

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Preporučena doza je jedna kapsula Vyndaqela od 20 mg (tafamidismeglumina) koja se uzima jedanput na dan.

Ako povraćate nakon uzimanja ovog lijeka i možete pronaći cjelovitu kapsulu Vyndaqela u povraćenom sadržaju, onda se treba uzeti dodatna doza lijeka Vyndaqel istog dana; ako ne možete pronaći kapsulu Vyndaqel, onda nije potrebna dodatna doza Vyndaqela i možete nastaviti uzimati Vyndaqel od sljedećeg dana prema uobičajenom rasporedu.

Način primjene

Vyndaqel je namijenjen za primjenu kroz usta.

Meka se kapsula mora progutati cijela, ne smije se drobiti niti rezati.

Kapsula se može uzeti s hranom ili bez nje.

Upute za otvaranje blistera

- uzduž perforirane linije blistera odvojite jedan pojedinačni dio blistera s jednom kapsulom.
- protisnite kapsulu kroz aluminijsku foliju.

Ako uzmete više Vyndaqela nego što ste trebali

Ne smijete uzeti više kapsula nego što Vam je rekao liječnik. Ako uzmete više kapsula nego što Vam je rečeno da uzmete, obratite se svom liječniku.

Ako ste zaboravili uzeti Vyndaqel

Ako ste zaboravili uzeti dozu, uzmite kapsule čim se sjetite. Ako je preostalo manje od 6 sati do sljedeće doze, preskočite dozu koju ste propustili i uzmite sljedeću u uobičajeno vrijeme. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete uzimati Vyndaqel

Nemojte prestati uzimati Vyndaqel bez prethodnog razgovora s liječnikom. Budući da Vyndaqel djeluje tako da stabilizira TTR protein, ako prestanete uzimati Vyndaqel, taj protein više neće biti stabiliziran i može doći do napredovanja bolesti.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Vrlo često: mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba, navedene su niže:

- proljev
- infekcija mokraćnog sustava (simptomi mogu uključivati: bol i žarenje pri mokrenju ili učestala potreba za mokrenjem)
- bol u želucu ili trbuhu

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Vyndaqel

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na blisteru i kutiji. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Vyndaqel sadrži

- Djelatna tvar je tafamidis. Jedna kapsula sadrži 20 mg mikroniziranog tafamidismeglumina što odgovara 12,2 mg tafamidisa.
- Drugi sastojci su: želatina (E 441), glicerol (E 422), sorbitol (E 420) [vidjeti dio 2 „Vyndaqel sadrži sorbitol“], manitol (E 421), sorbitan, žuti željezov oksid (E 172), titanijev dioksid (E 171), pročišćena voda, makrogol 400 (E 1521), sorbitanoleat (E 494), polisorbit 80 (E 433), etilni alkohol, izopropilni alkohol, poli(vinilacetatftalat), propilenglikol (E 1520), *carmine* (E 120), *brilliant blue fcf* (E 133) i amonijev hidroksid (E 527).

Kako Vyndaqel izgleda i sadržaj pakiranja

Vyndaqel meke kapsule su žute boje, neprozirne, duguljaste (približno 21 mm) s oznakom “VYN 20” otisnutom crvenom tintom. Vyndaqel je dostupan u dvije veličine pakiranja s PVC/PA/Al/PVC-Al perforiranim blisterima s jediničnim dozama: pakiranje od 30x1 mekih kapsula i višestruko pakiranje od 90 mekih kapsula koje se sastoji od 3 kutije, od kojih svaka sadrži 30x1 mekih kapsula. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

Proizvođač:

Pfizer Service Company BV
Hermeslaan 11
1932 Zaventem
Belgija

Ili

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

Ili

Pfizer Manufacturing Deutschland
GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Njemačka

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

Pfizer ApS
Tlf.: +45 44 20 11 00

Deutschland

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

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

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

España

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

France

Pfizer
Tél +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22817690

Magyarország

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

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Nederland

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

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā

Tel: +371 670 35 775

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}.

Ovaj lijek je odobren u „iznimnim okolnostima“. To znači da zbog male učestalosti ove bolesti nije bilo moguće dobiti potpune informacije o ovom lijeku.

Europska agencija za lijekove će svake godine procjenjivati sve nove informacije o ovom lijeku te će se ova uputa ažurirati prema potrebi.

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>. Tamo se također nalaze poveznice na druge internetske stranice o rijetkim bolestima i njihovom liječenju.

Ako se ova uputa slabo vidi ili ju je teško pročitati ili biste je voljeli dobiti u drugačijem obliku, obratite se na broj telefona lokalnog nositelja odobrenja koji se nalazi u ovoj uputi.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Vyndaqel 61 mg meke kapsule tafamidis

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Vyndaqel i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Vyndaqel
3. Kako uzimati Vyndaqel
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Vyndaqel
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Vyndaqel i za što se koristi

Vyndaqel sadrži djelatnu tvar tafamidis.

Vyndaqel je lijek kojim se liječi bolest poznata pod nazivom transtiretinska amiloidoza. Transtiretinsku amiloidozu uzrokuje protein koji se zove transtiretin (TTR) i koji ne funkcionira ispravno. TTR je protein koji prenosi druge tvari, kao što su hormoni, po tijelu.

U bolesnika s ovom bolešću, TTR se raspada i tako može stvoriti niti koje se zovu amiloid. Amiloid se može nakupiti između stanica u Vašem srcu (poznato pod nazivom transtiretinska amiloidna kardiomiopatija ili ATTR-CM) i na drugim mjestima u tijelu. Amiloid izaziva simptome ove bolesti. Kada se to dogodi u Vašem srcu, sprječava se njegovo normalno funkcioniranje.

Vyndaqel može spriječiti raspadanje TTR-a i stvaranje amiloida. Ovaj se lijek primjenjuje u liječenju odraslih bolesnika kojima je ova bolest zahvatila srce (osobe sa simptomatskom kardiomiopatijom).

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Vyndaqel

Nemojte uzimati Vyndaqel

ako ste alergični na tafamidis ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete Vyndaqel.

- Žene koje mogu zatrudnjeti moraju koristiti kontracepciju za vrijeme uzimanja Vyndaqela i moraju nastaviti koristiti kontracepciju tijekom jednog mjeseca nakon prestanka liječenja Vyndaqelom. Nema podataka o upotrebi Vyndaqela u trudnoći.

Djeca i adolescenti

Djeca i adolescenti nemaju simptome transtiretinske amiloidoze. Vyndaqel se stoga ne primjenjuje u djece i adolescenata.

Drugi lijekovi i Vyndaqel

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate neki od sljedećih lijekova:

- nesteroidne protuupalne lijekove
- diuretičke lijekove (npr. furosemid, bumetanid)
- lijekove protiv raka (npr. metotreksat, imatinib)
- statine (npr. rosuvastatin)
- antivirusne lijekove (npr. oseltamivir, tenofovir, ganciklovir, adefovir, cidofovir, lamivudin, zidovudin, zalcitabin)

Trudnoća, dojenje i plodnost

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

- Ne smijete uzimati Vyndaqel ako ste trudni ili dojite.
- Ako možete zatrudnjeti, morate koristiti kontracepciju za vrijeme liječenja i tijekom jednog mjeseca nakon prestanka liječenja.

Upravljanje vozilima i strojevima

Smatra se da Vyndaqel ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Vyndaqel sadrži sorbitol

Ovaj lijek sadrži najviše 44 mg sorbitola u jednoj kapsuli. Sorbitol je izvor fruktoze.

3. Kako uzimati Vyndaqel

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Preporučena doza je jedna kapsula Vyndaqela od 61 mg (tafamidisa) koja se uzima jedanput na dan.

Ako povratite nakon uzimanja ovog lijeka i pronađete cjelovitu kapsulu Vyndaqela u povraćenom sadržaju, potrebno je uzeti dodatnu dozu lijeka Vyndaqel istog dana; ako ne možete pronaći kapsulu Vyndaqela, onda nije potrebna dodatna doza Vyndaqela i možete nastaviti uzimati Vyndaqel od sljedećeg dana prema uobičajenom rasporedu.

Način primjene

Vyndaqel je namijenjen za primjenu kroz usta.

Meka se kapsula mora progutati cijela, ne smije se drobiti niti rezati.

Kapsula se može uzeti s hranom ili bez nje.

Upute za otvaranje blistera

- uzduž perforirane linije blistera odvojite jedan pojedinačni dio blistera s jednom kapsulom.
- protisnite kapsulu kroz aluminijsku foliju.

Ako uzmete više Vyndaqela nego što ste trebali

Ne smijete uzeti više kapsula nego što Vam je rekao liječnik. Ako uzmete više kapsula nego što Vam je rečeno da uzmete, obratite se svom liječniku.

Ako ste zaboravili uzeti Vyndaqel

Ako ste zaboravili uzeti dozu, uzmite kapsule čim se sjetite. Ako je preostalo manje od 6 sati do sljedeće doze, preskočite dozu koju ste propustili i uzmite sljedeću u uobičajeno vrijeme. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete uzimati Vyndaqel

Nemojte prestati uzimati Vyndaqel bez prethodnog razgovora s liječnikom. Budući da Vyndaqel djeluje tako da stabilizira TTR protein, ako prestanete uzimati Vyndaqel, taj protein više neće biti stabiliziran i može doći do napredovanja bolesti.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Često: mogu se javiti u do 1 na 10 osoba

- proljev
- osip, svrbež

U kliničkim ispitivanjima, nuspojave u bolesnika koji su uzimali Vyndaqel većinom su bile slične onima u bolesnika koji nisu uzimali Vyndaqel. Vjetrovi i povišeni rezultati testova funkcije jetre prijavljeni su češće u bolesnika s ATTR-CM-om liječenih Vyndaqelom.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Vyndaqel

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na blisteru i kutiji. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Vyndaqel sadrži

- Djelatna tvar je tafamidis. Jedna kapsula sadrži 61 mg mikroniziranog tafamidisa.
- Drugi sastojci su: želatina (E 441), glicerol (E 422), sorbitol (E 420) [vidjeti dio 2 „Vyndaqel sadrži sorbitol“], manitol (E 421), sorbitan, crveni željezo oksid (E 172), pročišćena voda, makrogol 400 (E 1521), polisorbat 20 (E 432), povidon (K-vrijednost 90), butilirani hidroksitoluen (E 321), etilni alkohol, izopropilni alkohol, poli(vinilacetatftalat), propilenglikol (E 1520), titanijev dioksid (E 171) i amonijev hidroksid (E 527).

Kako Vyndaqel izgleda i sadržaj pakiranja

Vyndaqel meke kapsule su crvenkastosmeđe boje, neprozirne, duguljaste (približno 21 mm) s oznakom „VYN 61“ otisnutom bijelom tintom. Vyndaqel je dostupan u dvije veličine pakiranja s PVC/PA/Al/PVC-Al perforiranim blisterima s jediničnim dozama: pakiranje od 30x1 mekih kapsula i višestruko pakiranje od 90 mekih kapsula koje se sastoji od 3 kutije, od kojih svaka sadrži 30x1 mekih kapsula. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

Pfizer Service Company BV
Hermeslaan 11
1932 Zaventem
Belgija

Ili

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

Ili

Pfizer Manufacturing Deutschland
GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Njemačka

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

Pfizer ApS
Tlf.: +45 44 20 11 00

Deutschland

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

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

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

España

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

France

Pfizer
Tél +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22817690

Magyarország

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

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Nederland

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

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā

Tel: +371 670 35 775

Ova uputa je zadnji puta revidirana u <{MM/GGGG}>.

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>. Tamo se također nalaze poveznice na druge internetske stranice o rijetkim bolestima i njihovom liječenju.

Ako se ova uputa slabo vidi ili ju je teško pročitati ili biste je voljeli dobiti u drugačijem obliku, obratite se na broj telefona lokalnog nositelja odobrenja koji se nalazi u ovoj uputi.