

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

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

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Vyndaqel 20 mg capsule moi

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

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

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare capsulă moale conține sorbitol (E 420) maximum 44 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă moale.

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

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

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

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat sub supravegherea unui medic cu experiență în managementul pacienților cu polineuropatie determinată de amiloidoza cu transtiretină (ATTR-PN).

Doze

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

Tafamidis și tafamidis meglumină nu sunt interschimbabile mg pe mg.

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

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu sunt necesare ajustări ale dozelor la pacienții vârstnici (≥ 65 ani) (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică și renală

Nu sunt necesare ajustări ale dozelor la pacienții cu insuficiență renală sau insuficiență hepatică ușoară și moderată. Sunt disponibile date limitate la pacienți cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei mai mic sau egal cu 30 ml/min). Administrarea tafamidis meglumină la pacienți cu insuficiență hepatică severă nu a fost studiată, ca urmare se recomandă prudență (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Tafamidis nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți.

Mod de administrare

Administrare orală.

Capsulele moi trebuie înghițite întregi și fără a fi zdrobite sau tăiate. Vyndaqel poate fi luat cu sau fără alimente.

4.3 Contraindicații

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

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

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

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

Acest medicament conține sorbitol maximum 44 mg în fiecare capsulă. Sorbitolul este o sursă de fructoză.

Efectul aditiv al produselor care conțin sorbitol (sau fructoză) administrate concomitent și aportul alimentar de sorbitol (sau fructoză) trebuie să fie luate în considerare.

Conținutul de sorbitol din medicamentele cu administrare orală poate afecta biodisponibilitatea altor medicamente cu administrare orală administrate concomitent.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Într-un studiu clinic la voluntari sănătoși, 20 mg tafamidis meglumină nu a determinat inducția sau inhibarea activității izoenzimei CYP3A4 a citocromului P450.

In vitro, tafamidis inhibă transportorul de eflux BCRP (proteine rezistente la cancerul mamar) cu $CI_{50}=1,16 \mu M$ și poate cauza interacțiuni medicamentoase la concentrații relevante clinic cu substraturile acestui transportor (de exemplu, metotrexat, rosuvastatină, imatinib). Într-un studiu clinic

cu participanți sănătoși, expunerea la substratul BCRP rosuvastatină a crescut de aproximativ 2 ori, după administrarea zilnică de doze repetate de tafamidis 61 mg.

De asemenea, tafamidis inhibă transportorii de captare OAT1 și OAT3 (transportori de anioni organici) cu $CI_{50}=2,9 \mu M$, respectiv $CI_{50}=2,36 \mu M$ și poate cauza interacțiuni medicamentoase la concentrații relevante clinic cu substraturi ale acestor transportori (de exemplu, antiinflamatoare nesteroidiene, bumetanidă, furosemidă, lamivudină, metotrexat, oseltamivir, tenofovir, ganciclovir, adefovir, cidofovir, zidovudină, zalcitabină). Pe baza datelor *in vitro*, modificările maxime estimate ale ASC pentru substraturile OAT1 și OAT3 au fost stabilite ca fiind mai mici decât 1,25 pentru doza de 20 mg de tafamidis meglumină, prin urmare, nu este de așteptat ca inhibarea transportorilor OAT1 și OAT3 de către tafamidis să ducă la interacțiuni semnificative clinic.

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

Modificări ale testelor de laborator

Tafamidis poate scădea concentrațiile plasmatice ale tiroxinei totale, fără o modificare concomitentă a tiroxinei libere (T4) sau a hormonului de stimulare tiroidiană (TSH). Această constatare cu privire la valorile tiroxinei totale poate fi, mai probabil, rezultatul legării reduse a tiroxinei de transtiretină (TTR) sau deplasării de la nivelul transtiretinei datorită afinității crescute de legare pe care tafamidis o are față de receptorul TTR al tiroxinei. Nu au fost observate manifestări clinice concordante cu disfuncția tiroidiană.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă

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

Sarcina

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

Alăptarea

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

Fertilitatea

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

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

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

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

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

Rezumatul reacțiilor adverse sub formă de tabel

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

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

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

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

4.9 Supradozaj

Simptome

Există o experiență clinică minimă în caz de supradozaj. În timpul studiilor clinice, doi pacienți diagnosticați cu cardiopatie amiloidă cu transtiretină (ATTR-CM) au ingerat în mod accidental o doză unică de tafamidis meglumină de 160 mg fără apariția oricăror evenimente adverse asociate. Cea mai mare doză de tafamidis meglumină administrată unor voluntari sănătoși într-un studiu clinic a fost de 480 mg ca doză unică. A existat o reacție adversă raportată, asociată tratamentului, de orjelet ușor la această doză.

Tratament

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

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

Mecanism de acțiune

Tafamidis este un stabilizator selectiv al TTR. Tafamidis se leagă de TTR la locurile de legare a tiroxinei, stabilizând tetramerul și încetinind disocierea în monomeri, fază limitantă în procesul amiloidogenic.

Efecte farmacodinamice

Amiloidoza cu transtiretină este o afecțiune severă, debilitantă, indusă de acumularea de diferite proteine fibrilare insolubile, sau amiloid, în interiorul țesuturilor, în cantități suficiente pentru a afecta funcția normală. Disocierea tetramerilor de transtiretină în monomeri reprezintă etapa determinantă a patogenezei amiloidozei cu transtiretină. Monomerii pliați suferă o denaturare parțială producând intermediari monomerici amiloidogeni pliați alternativ. Acești intermediari se assemblează apoi într-o manieră anormală în oligomeri solubili, profilamente, filamente și fibrile de amiloid. Tafamidis se leagă cu cooperativitate negativă de cele două situsuri de legare a tiroxinei din forma nativă

tetramerică a transtiretinei, prevenind disocierea în monomeri. Inhibarea disocierii tetramerului de TTR reprezintă motivul utilizării tafamidis pentru încetinirea progresiei bolii la pacienții cu ATTR-PN stadiul 1.

Pentru evaluarea stabilității tetramerului de TTR a fost utilizat un test de stabilizare a TTR ca marker farmacodinamic.

Tafamidis a stabilizat atât tetramerul de TTR de tip sălbatic, cât și tetramerii celor 14 variante de TTR testate clinic după o administrare de tafamidis o dată pe zi. Tafamidis a stabilizat de asemenea tetramerul de TTR pentru cele 25 de variante testate *ex vivo*, demonstrând astfel stabilizarea TTR pentru 40 de genotipuri amiloidogene de TTR.

Eficacitate și siguranță clinică

Studiul pivot al tafamidis meglumină la pacienții cu ATTR-PN stadiul 1 a fost un studiu de 18 luni, multicentric, randomizat, dublu-orb, controlat placebo. Studiul a evaluat siguranța și eficacitatea tafamidis meglumină 20 mg administrat o dată pe zi la 128 de pacienți cu ATTR-PN care prezentau mutația Val30Met și se aflau în stadiul 1 al bolii; 126 din cei 128 de pacienți nu au necesitat asistență de rutină pentru deplasare. Criteriile finale principale de evaluare au fost reprezentate de determinarea scorurilor Neuropathy Impairment Score of the Lower Limb (NIS-LL – o evaluare făcută de medic în urma examinării neurologice a membrilor inferioare) și a Norfolk Quality of Life - Diabetic Neuropathy (Norfolk QOL-DN – rezultate raportate de pacienți, scor total al calității vieții [TQOL]). Alte criterii evaluate au inclus scorurile compuse ale funcției traectelor nervoase mari (conducere nervoasă, pragul de sensibilitate la vibrații și răspunsul frecvenței cardiace la respirația profundă – HRDB) și ale funcției traectelor nervoase mici (pragul sensibilității la durere, pragul sensibilității termice și HRDB), precum și evaluări nutriționale utilizând indicii de masă corporală modificat (IMCm – IMC multiplicat cu valoarea albuminei serice exprimată în g/l). Optzeci și șase dintre cei 91 de pacienți care au terminat perioada de tratament de 18 luni au fost înrolați într-o extensie deschisă a studiului în care li s-a administrat timp de încă 12 luni tafamidis meglumină 20 mg o dată pe zi.

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

Vyndaqel comparativ cu Placebo: NIS-LL și TQOL la nivelul lunii a 18-a (Studiul FX-005)		
	Placebo	Vyndaqel
Analiza prestabilită a ITT	N=61	N=64
NIS-LL Respondenți (% Pacienți)	29,5%	45,3%
Diferența (Vyndaqel minus Placebo)	15,8%	
IÎ (Interval de Încredere) 95% al diferenței (valoarea p)	-0,9%, 32,5% (0,068)	
Modificarea TQOL față de momentul inițial conform mediei celor mai mici pătrate (ES)	7,2 (2.36)	2,0 (2.31)
Diferența pentru Mediile celor mai mici pătrate (ES)	-5,2 (3,31)	
IÎ 95% al diferenței (valoarea p)	-11,8 1,3 (0,116)	

Analiza prestabilită a Eficacității Evaluabile	N=42	N=45
NIS-LL Respondenți (% Patients)	38,1%	60,0%
Diferența (Vyndaqel minus Placebo)	21,9%	
ÎI 95% al diferenței (valoarea p)	1,4%, 42,4% (0,041)	
Modificarea TQOL față de momentul inițial conform mediei celor mai mici pătrate (ES)	8,9 (3,08)	0,1 (2,98)
Diferența pentru Mediile celor mai mici pătrate (ES)	-8,8 (4,32)	
ÎI 95% al diferenței (valoarea p)	-17,4, -0,2 (0,045)	

În analiza prestabilită a ITT (intenție de a trata) de răspuns la NIS-LL, pacienții care au întrerupt tratamentul înainte de termenul de 18 luni datorită transplantului hepatic au fost clasificați ca non-respondenți. În analiza prestabilită a Eficacității Evaluabile s-au utilizat datele de la acei pacienți care au finalizat tratamentul de 18 luni conform protocolului.

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

Criterii finale secundare Media celor mai Mici Pătrate (Eroare standard) a Modificărilor de la Momentul Inițial la Luna 18 (Populația cu intenție de tratament) (Studiul FX-005)				
	Placebo N=61	Vyndaqel N=64	Valoarea p	Vyndaqel modificare % relativă față de Placebo
Modificarea NIS-LL față de momentul inițial <i>Media celor mai mici pătrate (ES)</i>	5,8 (0,96)	2,8 (0,95)	0,027	-52%
Modificarea funcției traectelor nervoase mari față de momentul inițial <i>Media celor mai mici pătrate (ES)</i>	3,2 (0,63)	1,5 (0,62)	0,066	-53%
Modificarea funcției traectelor nervoase mici față de momentul inițial <i>Media celor mai mici pătrate (ES)</i>	1,6 (0,32)	0,3 (0,31)	0,005	-81%
Modificarea IMCm față de momentul inițial <i>Media celor mai mici pătrate (ES)</i>	-33,8 (11,8)	39,3 (11,5)	< 0,0001	NA

IMCm a fost obținut ca produsul dintre albumina serică și Indicele de Masă Corporală.

Bazat pe analiza determinărilor repetate de varianță cu schimbare de la valoarea inițială ca variabilă dependentă, o matrice de covarianță nestructurată, tratament, lună și tratament pe lună ca efecte fixe și supusă modelului efectelor aleatorii.

NA=Nu se aplică

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

Efectele tafamidis au fost evaluate la pacienți cu ATTR-PN non-Val30Met în cadrul unui studiu deschis, la 21 de pacienți și în cadrul unui studiu observațional, după punerea pe piață, la 39 de pacienți. Pe baza rezultatelor acestor studii, mecanismul de acțiune al tafamidis și rezultatele asupra stabilizării TTR, este de așteptat ca tafamidis meglumină să fie benefic pentru pacienții cu ATTR-PN stadiu 1 determinată de alte mutații decât cele Val30Met.

Efectele tafamidis au fost evaluate într-un studiu cu 3 brațe, randomizat dublu-orb, controlat cu placebo, la 441 de pacienți cu cardiomiopatie amiloidă cu transtiretină de tip sălbatic sau ereditară (ATTR-CM). Analiza principală a tafamidis meglumină cumulată (20 mg și 80 mg) în comparație cu placebo a demonstrat o reducere semnificativă ($p = 0,0006$) a mortalității de orice cauză și a frecvenței spitalizărilor cardiovasculare.

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

Agencia Europeană a Medicamentului a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu tafamidis la toate subgrupele de copii și adolescenți în amiloidoză cu transtiretină (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

Acest medicament a fost autorizat în „condiții excepționale”.

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

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

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrarea orală a capsulei moi o dată pe zi, concentrația maximă (C_{max}) este atinsă într-un timp median (t_{max}) de 4 ore după administrarea în stare de repaus alimentar. Administrarea concomitentă a unei mese bogată în grăsimi, bogată în calorii a modificat viteza de absorbție, dar nu cantitatea absorbită. Aceste rezultate susțin administrarea tafamidis cu sau fără alimente.

Distribuție

Tafamidis se leagă în proporție mare de proteinele plasmatică ($\geq 99\%$). Volumul aparent de distribuție la starea de echilibru este de 16 litri.

Proporția legării tafamidis de proteinele plasmatică a fost evaluată utilizând plasmă de la animale și de la om. Afinitatea tafamidis pentru TTR este mai mare decât cea pentru albumină. Prin urmare, în plasmă, este probabil ca tafamidis să se lege preferențial de TTR, în ciuda concentrației semnificativ mai mari de albumină (600 μM) față de cea de TTR (3,6 μM).

Metabolizare și eliminare

Nu există dovezi directe privind excreția biliară a tafamidis la om. Pe baza datelor non-clinice se sugerează că tafamidis este metabolizat prin glucurononconjugare și este excretat prin bilă. Această cale de metabolizare este plauzibilă la om, deoarece aproximativ 59% din doza totală administrată este regăsită în fecale și aproximativ 22% în urină. Pe baza rezultatelor de farmacocinetică populațională, clearance-ul oral aparent al tafamidis meglumină este de 0,228 l/oră și timpul mediu de înjumătățire în populație este de aproximativ 49 de ore.

Liniaritatea doză și timp

Expunerea la administrarea unică zilnic de tafamidis meglumină a crescut odată cu creșterea dozelor până la o doză unică de 480 mg și la doze repetate de până la 80 mg/zi. În general, creșterile au fost proporționale sau aproape proporționale cu doza, iar clearance-ul tafamidis a rămas neschimbat în timp.

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

Rezultatele studiului cu administrare unică zilnică de tafamidis meglumină 15 mg sau 60 mg sub formă de soluție orală, timp de 14 zile au demonstrat că starea de echilibru a fost atinsă la ziua 14.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență hepatică

Datele farmacocinetice au evidențiat scăderea expunerii sistemice (aproximativ 40%) și creșterea clearance-ului total (0,52 L/oră față de 0,31 L/oră) al tafamidis meglumină la pacienții cu insuficiență

hepatică moderată (scor Child-Pugh de 7-9 inclusiv) față de subiecții sănătoși datorită unei fracții mai mari de tafamidis nelegată de proteinele plasmatiche. Deoarece pacienții cu insuficiență hepatică moderată au nivele mai scăzute ale TTR față de subiecții sănătoși, nu este necesară ajustarea dozelor pentru că stoichiometria tafamidisului cu proteina TTR țintă este suficientă pentru a asigura stabilizarea tetramerului TTR. Expunerea pacienților cu insuficiență hepatică severă la tafamidis este necunoscută.

Insuficiență renală

Tafamidis nu a fost evaluat în mod specific într-un studiu dedicat la pacienții cu insuficiență renală. Influența clearance-ului creatininei asupra farmacocineticii tafamidis a fost evaluată într-o analiză farmacocinetică populațională la pacienți cu clearance-ului creatininei mai mare de 18 ml/min. Estimările farmacocinetice nu au indicat nicio diferență în clearance-ul oral aparent al tafamidis la pacienți cu clearance-ului creatininei mai mic de 80 ml/min, comparativ cu cei cu clearance-ul creatininei mai mare sau egal cu 80 ml/min. Ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență renală nu este considerată necesară.

Pacienți în vârstă

Pe baza datelor de farmacocinetică la nivelul populației, subiecții cu vârstă ≥ 65 ani au avut în medie un clearance oral aparent la starea de echilibru cu 15% mai mic decât al subiecților cu vârstă sub 65 ani. Cu toate acestea, diferența în clearance duce la creșteri $< 20\%$ ale $C_{\max}$ medii și ASC, comparativ cu subiecții mai tineri și nu este semnificativă din punct de vedere clinic.

Relații farmacocinetice/farmacodinamice

Datele *in vitro* au arătat că tafamidis nu inhibă semnificativ enzimele citocromului P450 CYP1A2, CYP3A4, CYP3A5, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 și CYP2D6. Nu este de așteptat ca tafamidis să provoace interacțiuni medicamentoase relevante clinic determinate de inducerea CYP1A2, CYP2B6 sau CYP3A4.

Studiile *in vitro* sugerează că este puțin probabil ca tafamidis să producă interacțiuni medicamentoase la concentrații relevante clinic cu substraturile UDP glucuronoziltransferazei (UGT) la nivel sistemic. Tafamidis poate inhiba activitatea intestinală a UGT1A1.

Tafamidis a demonstrat un potențial redus de a inhiba proteina rezistentă la medicamente multiple (MDR1) (cunoscută de asemenea ca glicoproteina P; P-gp) la nivel sistemic și în tractul gastro-intestinal (GI), transportorul de cationi organici 2 (OCT2), transportorul mai multor medicamente și proteine de extruzie a toxinelor 1 (MATE1) și MATE2K, polipeptidul de transport al anionilor organici 1B1 (OATP1B1) și OATP1B3 la concentrații relevante clinic.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale de farmacologie de siguranță, fertilitate și dezvoltare embrionară precoce, genotoxicitate și potențial carcinogen. În studiile de evaluare a toxicității și carcinogenității după doze repetate la diferitele specii testate, ficatul a părut a fi organul țintă pentru toxicitate. Efectele hepatice au fost observate la expuneri de aproximativ $\geq 2,5$ ori decât expunerea ASC la om în starea de echilibru la doza clinică de tafamidis meglumină 20 mg.

Într-un studiu de toxicitate asupra dezvoltării la iepuri, la expuneri de aproximativ $\geq 7,2$ ori mai mari față de ASC la om la starea de echilibru la doza clinică de tafamidis meglumină 20 mg, a fost observată o ușoară creștere a incidenței malformațiilor și deformărilor la nivelul scheletului, avorturi în cazul câtorva femele, supraviețuire embryo-fetală redusă și scăderi ale greutateii fetale.

La șobolan, în studiul de urmărire a dezvoltării pre- și post-natale cu tafamidis, după administrarea pe perioada sarcinii și a alăptării a dozelor materne de 15 mg/kg și 30 mg/kg și zi, s-a constatat scăderea

ratei de supraviețuire și scăderea greutateii la naștere a puilor. Scăderea greutateii puilor masculi a fost asociată cu întârzierea maturizării sexuale (separarea prepuțului) la doze de 15 mg/kg și zi. A fost observată diminuarea performanțelor de învățare și memorie la testul labirintului cu apă la doze de 15 mg/kg și zi. Nivelul NOAEL pentru viabilitate și creștere al primei generații de urmași, după administrarea dozei materne pe perioada sarcinii și alăptării cu tafamidis, a fost de 5 mg/kg și zi (doză echivalentă la om = 0,8 mg/kg și zi), doză de aproximativ 4,6 ori mai mare decât doza clinică de 20 mg tafamidis meglumină.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Capsula:

Gelatină (E 441)
Glicerină (E 422)
Oxid galben de fier (E 172)
Sorbitan
Sorbitol (E 420)
Manitol (E 421)
Dioxid de titan (E 171)
Apă purificată

Conținutul capsulei:

Macrogol 400 (E 1521)
Monooleat de sorbitan (E 494)
Polisorbat 80 (E 433)

Cerneală pentru inscripționare (Opacode purple):

Alcool etilic
Alcool izopropilic
Apă purificată
Macrogol 400 (E 1521)
Polivinil acetat ftalat
Propilenglicol (E 1520)
Carmin (E 120)
Albastru brilliant FCF (E 133)
Hidroxid de amoniu (E 527) 28%

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere perforate pentru eliberarea unei unități dozate din PVC/PA/alu/PVC-alu.

Mărimile ambalajelor: un ambalaj cu 30 x 1 capsule moi și un ambalaj multiplu care conține 90 (3 cutii de 30 x 1) capsule moi.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 16 noiembrie 2011
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 22 iulie 2016

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

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

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

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Vyndaqel 61 mg capsule moi

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă moale conține tafamidis micronizat 61 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare capsulă moale conține sorbitol (E 420) maximum 44 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă moale.

Capsulă de culoare maro-roșiatic, opacă, alungită (aproximativ 21 mm), inscripționată cu „VYN 61” cu cerneală albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Vyndaqel este indicat pentru tratamentul amiloidozei cu transtiretină de tip sălbatic sau ereditară la pacienți adulți cu cardiomiopatie (ATTR-CM).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat sub supravegherea unui medic cu experiență în managementul pacienților cu amiloidoză sau cardiomiopatie.

Atunci când există o suspiciune la pacienții care prezintă antecedente medicale specifice sau semne de insuficiență cardiacă sau de cardiomiopatie, diagnosticul etiologic trebuie efectuat de către un medic cu experiență în managementul amiloidozei sau cardiomiopatiei pentru a confirma ATTR-CM și a exclude amiloidoza LA înainte de a începe tratamentul cu tafamidis, utilizând instrumente de evaluare adecvate cum sunt: scintigrafia osoasă și evaluarea sângelui/urinei, și/sau evaluarea histologică prin biopsie, și genotiparea transtiretinei (TTR) pentru a se caracteriza ca tip sălbatic sau ereditar.

Doze

Doza recomandată este de o capsulă de Vyndaqel 61 mg (tafamidis) administrată oral o dată pe zi (vezi pct. 5.1).

Vyndaqel 61 mg (tafamidis) corespunde la 80 mg tafamidis meglumină. Tafamidis și tafamidis meglumină nu sunt interschimbabile mg pe mg (vezi pct. 5.2).

Vyndaqel trebuie inițiat cât mai timpuriu posibil pe parcursul bolii atunci când beneficiul clinic asupra progresiei bolii ar putea fi mai evident. Invers, atunci când leziunile cardiace legate de amiloid sunt mai avansate, precum în clasa NYHA III, decizia de a începe sau de a menține tratamentul trebuie să fie luată după cum consideră necesar un medic cu experiență în managementul pacienților cu amiloidoză sau cardiomiopatie (vezi pct. 5.1). Există date clinice limitate la pacienții cu clasa NYHA IV.

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

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu sunt necesare ajustări ale dozelor la pacienții vârstnici (≥ 65 ani) (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică și renală

Nu sunt necesare ajustări ale dozelor la pacienții cu insuficiență renală sau insuficiență hepatică ușoară și moderată. Sunt disponibile date limitate la pacienți cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei mai mic sau egal cu 30 ml/min). Administrarea tafamidis la pacienți cu insuficiență hepatică severă nu a fost studiată, ca urmare se recomandă prudență (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Tafamidis nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți.

Mod de administrare

Administrare orală.

Capsulele moi trebuie înghițite întregi și fără a fi zdrobite sau tăiate. Vyndaqel poate fi luat cu sau fără alimente.

4.3 Contraindicații

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

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

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

Tafamidis trebuie asociat terapiei standard utilizate pentru tratamentul pacienților cu amiloidoză cu transtiretină. În cadrul acestei terapii standard, medicii trebuie să monitorizeze pacienții și să continue să evalueze necesitatea instituirii altor tratamente, inclusiv necesitatea unui transplant de organ. Deoarece nu există date disponibile cu privire la utilizarea tafamidis după transplant de organ, tratamentul cu tafamidis trebuie întrerupt la pacienții supuși unui transplant de organ.

Pot să apară creșterea valorilor testelor funcționale hepatice și scăderea tiroxinei (vezi pct. 4.5 și 4.8).

Acest medicament conține sorbitol maximum 44 mg în fiecare capsulă. Sorbitolul este o sursă de fructoză.

Efectul aditiv al produselor care conțin sorbitol (sau fructoză) administrate concomitent și aportul alimentar de sorbitol (sau fructoză) trebuie să fie luate în considerare.

Conținutul de sorbitol din medicamentele cu administrare orală poate afecta biodisponibilitatea altor medicamente cu administrare orală administrate concomitent.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Într-un studiu clinic la voluntari sănătoși, tafamidis meglumină 20 mg nu a determinat inducția sau inhibarea activității izoenzimei CYP3A4 a citocromului P450.

In vitro, tafamidis inhibă transportorul de eflux BCRP (proteine rezistente la cancerul mamar) la doza de 61 mg/zi tafamidis cu $CI_{50}=1,16 \mu M$ și poate cauza interacțiuni medicamentoase la concentrații relevante clinic cu substraturile acestui transportor (de exemplu, metotrexat, rosuvastatină, imatinib). Într-un studiu clinic cu participanți sănătoși, expunerea la substratul BCRP rosuvastatină a crescut de aproximativ 2 ori, după administrarea zilnică de doze repetate de tafamidis 61 mg.

De asemenea, tafamidis inhibă transportorii de captare OAT1 și OAT3 (transportori de anioni organici) cu $CI_{50}=2,9 \mu M$, respectiv $CI_{50}=2,36 \mu M$ și poate cauza interacțiuni medicamentoase la concentrații relevante clinic cu substraturi ale acestor transportori (de exemplu, antiinflamatoare nesteroidiene, bumetanidă, furosemidă, lamivudină, metotrexat, oseltamivir, tenofovir, ganciclovir, adefovir, cidofovir, zidovudină, zalcitabină). Pe baza datelor *in vitro*, modificările maxime prezise ale ASC pentru substraturile OAT1 și OAT3 au fost stabilite a fi mai mici decât 1,25 pentru doza de 61 mg de tafamidis, prin urmare, nu este de așteptat ca inhibarea transportorilor OAT1 și OAT3 de către tafamidis să conducă la interacțiuni semnificative clinic.

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

Modificări ale testelor de laborator

Tafamidis poate scădea concentrațiile plasmatice ale tiroxinei totale, fără o modificare însoțitoare a tiroxinei libere (T4) sau a hormonului de stimulare tiroidiană (TSH). Această constatare cu privire la valorile tiroxinei totale poate fi, mai probabil, rezultatul legării reduse a tiroxinei de transtiretină (TTR) sau deplasării de la nivelul transtiretinei datorită afinității crescute de legare pe care tafamidis o are față de receptorul TTR al tiroxinei. Nu au fost observate manifestări clinice concordante cu disfuncția tiroidiană.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârstă fertilă

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

Sarcina

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

Alăptarea

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

Fertilitatea

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

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

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

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Datele de siguranță reflectă expunerea a 176 de pacienți cu ATTR-CM la 80 mg tafamidis meglumină (administrat ca 4 x 20 mg) administrat zilnic într-un studiu cu durata de 30 de luni controlat cu placebo la pacienți diagnosticați cu ATTR-CM (vezi pct. 5.1).

Frecvența evenimentelor adverse la pacienții tratați cu tafamidis meglumină 80 mg a fost în general similară și comparabilă cu placebo.

Următoarele reacții adverse au fost raportate mai des la pacienții tratați cu 80 mg tafamidis meglumină în comparație cu placebo: flatulență [8 pacienți (4,5%) față de 3 pacienți (1,7%)] și creșterea testului funcției hepatice [6 pacienți (3,4%) față de 2 pacienți (1,1%)]. Nu a fost stabilită o relație cauzală.

Datele de siguranță pentru tafamidis 61 mg sunt disponibile din studiul său de extensie pe termen lung, în regim deschis.

Rezumatul reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse sunt enumerate mai jos conform clasificării MeDRA pe aparate, sisteme și organe și categorii de frecvență, conform convenției standard: Foarte frecvente ($\geq 1/10$), Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$) și Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$). În cadrul categoriei de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea scăderii gravității. Reacțiile adverse prezentate în tabelul de mai jos provin din datele clinice cumulate de la participanții cu ATTR-CM.

Aparate, sisteme și organe	Frecvente
Tulburări gastro-intestinale	Diaree
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Erupție cutanată tranzitorie
	Prurit

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

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

4.9 Supradozaj

Simptome

Există o experiență clinică minimă în caz de supradozaj. În timpul studiilor clinice, doi pacienți diagnosticați cu ATTR-CM au ingerat în mod accidental o doză unică de tafamidis meglumină de 160 mg fără apariția oricăror evenimente adverse asociate. Cea mai mare doză de tafamidis meglumină administrată unor voluntari sănătoși într-un studiu clinic a fost de 480 mg ca doză unică. A existat o reacție adversă raportată, asociată tratamentului, de orjelet ușor la această doză.

Tratament

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

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

Mecanism de acțiune

Tafamidis este un stabilizator selectiv al TTR. Tafamidis se leagă de TTR la locurile de legare a tiroxinei, stabilizând tetramerul și încetinind disocierea în monomeri, fază limitantă în procesul amiloidogenic.

Efecte farmacodinamice

Amiloidoza cu transtiretină este o afecțiune severă, debilitantă, indusă de acumularea de diferite proteine fibrilare insolubile, sau amiloid, în interiorul țesuturilor, în cantități suficiente pentru a afecta funcția normală. Disocierea tetramerilor de transtiretină în monomeri reprezintă etapa determinantă a patogenezei amiloidozei cu transtiretină. Monomerii pliați suferă o denaturare parțială producând intermediari monomerici amiloidogeni pliați alternativ. Acești intermediari se assemblează apoi într-o manieră anormală în oligomeri solubili, profilamente, filamente și fibrile de amiloid. Tafamidis se leagă cu cooperativitate negativă de cele două situsuri de legare a tiroxinei din forma nativă tetramerică a transtiretinei, prevenind disocierea în monomeri. Inhibarea disocierii tetramerului de TTR reprezintă motivul utilizării tafamidis la pacienții cu ATTR-CM.

A fost utilizat un test de stabilizare a TTR ca marker farmacodinamic și evaluată stabilitatea tetramerului de TTR.

Tafamidis a stabilizat atât tetramerul de TTR de tip sălbatic, cât și tetramerii celor 14 variante de TTR testate clinic după o administrare de tafamidis o dată pe zi. Tafamidis a stabilizat de asemenea tetramerul de TTR pentru cele 25 de variante testate *ex vivo*, demonstrând astfel stabilizarea TTR pentru 40 de genotipuri amiloidogene de TTR.

Într-un studiu multicentric internațional randomizat, dublu-orb, controlat placebo (vezi pct. Eficacitate și siguranță clinică), stabilizarea TTR a fost observată la 1 lună și a fost menținută până în luna 30.

Biomarkerii asociați cu insuficiența cardiacă (NT-proBNP și troponina I) au fost în favoarea Vyndaqel față de placebo.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea a fost demonstrată într-un studiu randomizat, multicentric, internațional, dublu-orb, controlat cu placebo, cu 3 brațe, la 441 de pacienți cu ATTR-CM de tip sălbatic sau ereditar.

Pacienții au fost randomizați fie la tafamidis meglumină 20 mg (n=88), fie 80 mg [administrat ca patru capsule de tafamidis meglumină 20 mg] (n=176) sau potrivire cu placebo (n=177) o dată pe zi, în plus față de standardul de îngrijire (de exemplu diuretice) timp de 30 de luni. Repartizarea tratamentului a fost stratificată de prezența sau absența unei variante a genotipului TTR, precum și de severitatea bolii

la momentul inițial (Clasa NYHA). Tabelul 1 descrie datele demografice ale pacienților și caracteristicile la momentul inițial.

Tabelul 1: Datele demografice ale pacienților și caracteristicile la momentul inițial

Caracteristica	Tafamidis cumulat N=264	Placebo N=177
Vârsta – an		
Media (deviația standard)	74,5 (7,2)	74,1 (6,7)
Mediana (minim, maxim)	75 (46, 88)	74 (51, 89)
Sex – număr (%)		
Masculin	241 (91,3)	157 (88,7)
Feminin	23 (8,7)	20 (11,3)
Genotipul TTR – număr (%)		
ATTRm	63 (23,9)	43 (24,3)
ATTRwt	201 (76,1)	134 (75,7)
Clasa NYHA – număr (%)		
Clasa NYHA I	24 (9,1)	13 (7,3)
Clasa NYHA II	162 (61,4)	101 (57,1)
Clasa NYHA III	78 (29,5)	63 (35,6)

Abrevieri: ATTRm=variantă de amiloidoză cu transtiretină, ATTRwt=tipul sălbatic de amiloidoză cu transtiretină, NYHA=New York Heart Association.

Analiza primară a utilizat o combinație ierarhică aplicând metoda Finkelstein-Schoenfeld (F-S) pentru mortalitatea de orice cauză și frecvența spitalizărilor legate de evenimente cardiovasculare, care se definește ca numărul de ocazii în care un subiect este spitalizat (adică internat într-un spital) pentru morbiditate de cauză cardiovasculară. Metoda a comparat fiecare pacient cu fiecare alt pacient în cadrul fiecărui strat într-un mod de împerechere care continua într-o manieră ierarhică utilizând mortalitatea de orice cauză urmată de frecvența spitalizărilor legate de evenimente cardiovasculare atunci când pacienții nu pot fi diferențiați pe baza mortalității.

Această analiză a demonstrat o reducere semnificativă ($p=0,0006$) a mortalității de orice cauză și a frecvenței spitalizărilor legate de evenimente cardiovasculare în grupul de doze cumulat de tafamidis 20 mg și 80 mg față de placebo (Tabelul 2).

Tabelul 2: Analiza primară utilizând metoda Finkelstein-Schoenfeld (F-S) pentru mortalitatea de orice cauză și frecvența spitalizărilor legate de evenimente cardiovasculare

Analiza primară	Tafamidis cumulat N=264	Placebo N=177
Număr (%) de subiecți în viață* în luna 30	186 (70,5)	101 (57,1)
Media spitalizărilor legate de evenimente cardiovasculare în intervalul celor 30 luni (per pacient pe an) în rândul celor în viață în luna 30 [†]	0,297	0,455
Valoarea p din metoda F-S	0,0006	

* Transplantarea de inimă și implantarea dispozitivelor mecanice de asistență cardiacă sunt considerate indicatori ai apropierii de stadiul final.

Așadar, acești subiecți sunt tratați în analiză ca fiind echivalenți cu decese. Prin urmare, astfel de pacienți nu sunt incluși în numărarea din „Număr de subiecți în viață în luna 30” chiar dacă acești subiecți sunt în viață pe baza evaluării de urmărire a stării vitale la 30 de luni.

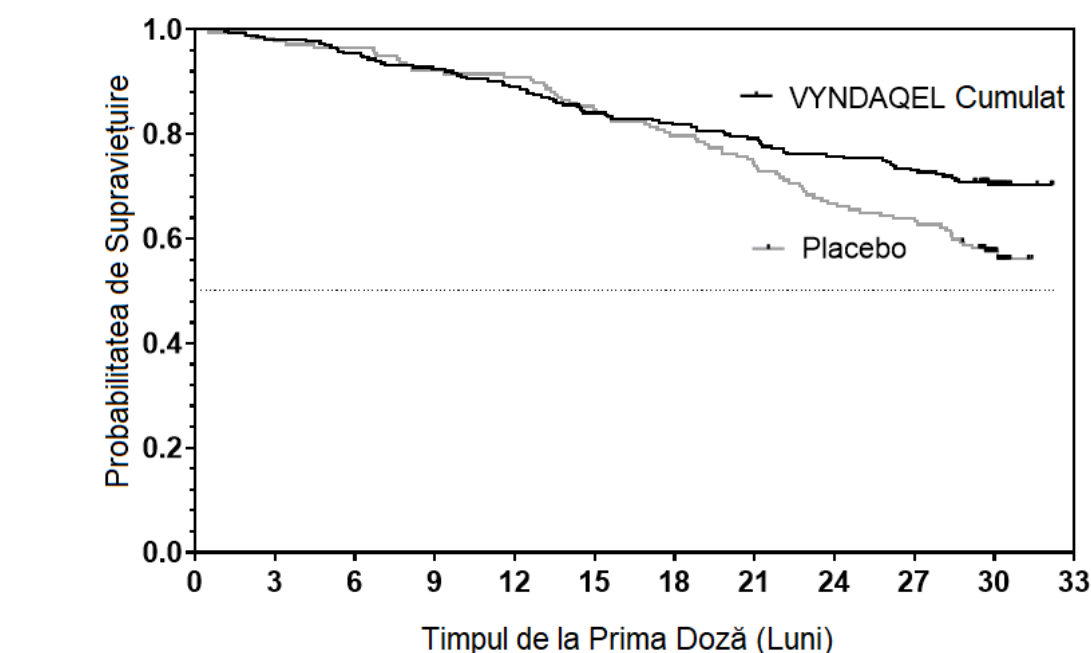
[†] Media descriptivă în rândul celor care au supraviețuit cele 30 de luni.

Analiza componentelor individuale ale analizei primare (mortalitatea de orice cauză și spitalizările legate de evenimente cardiovasculare) a demonstrat de asemenea reduceri semnificative pentru tafamidis față de placebo.

Rata de risc din modelul de risc proporțional al lui Cox pentru mortalitatea de orice cauză pentru tafamidis cumulat a fost de 0,698 (ÎI 95% 0,508, 0,958), indicând o reducere de 30,2% a riscului de

deces față de grupul placebo ($p=0,0259$). O diagramă Kaplan-Meier a timpului până la mortalitatea de orice cauză este prezentată în Figura 1.

Figura 1: Mortalitatea de orice cauză*



Subiecții care rămân în pericol
(Evenimente cumulate)

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

* Transplantate de inimă și dispozitivele mecanice de asistență cardiacă tratate ca decese. Rata de risc din modelul de risc proporțional al lui Cox cu tratament, genotipul TTR (variantă și tipul sălbatic), și clasificarea New York Heart Association (NYHA) la momentul inițial (C clasele NYHA I și II combinate și clasa NYHA III) ca factori.

Au existat semnificativ mai puține spitalizări legate de evenimente cardiovasculare în grupul cu tafamidis comparativ cu placebo cu o reducere a riscului de 32,4% (Tabelul 3).

Tabelul 3: Frecvența spitalizărilor legate de evenimente cardiovasculare

	Tafamidis cumulat N=264	Placebo N=177
Numărul total (%) de subiecți cu spitalizări legate de evenimente cardiovasculare	138 (52,3)	107 (60,5)
Spitalizări legate de evenimente cardiovasculare pe an*	0,4750	0,7025
Diferența între tratamentul cu tafamidis cumulat față de placebo (rata de risc relativ)*	0,6761	
Valoarea p*	< 0,0001	

Abrevieri: NYHA=New York Heart Association.

* Această analiză s-a bazat pe modelul de regresie Poisson cu tratament, genotipul TTR (variantă și tipul sălbatic), clasificarea New York Heart Association (NYHA) la momentul inițial (C clasele NYHA I și II combinate și clasa NYHA III), tratamentul în funcție de interacțiunile genotipului TTR și tratamentul în funcție de termenii interacțiunii cu clasificarea NYHA la momentul inițial ca factori.

Efectul tratamentului cu tafamidis asupra capacității funcționale și a stării de sănătate a fost evaluat prin testul mersului timp de 6 minute (6MWT) și respectiv prin scorul rezumatului chestionarului global despre cardiomiopatie din Kansas City (KCCQ-OS) (alcătuit din domeniile simptome totale,

limitare fizică, calitatea vieții și limitare socială). Prima dată a fost observat un efect semnificativ al tratamentului în favoarea tafamidis în luna 6 și a rămas constant până în luna 30 atât pentru distanța 6MWT, cât și pentru scorul KCCQ-OS (Tabelul 4).

Tabelul 4: 6MWT și KCCQ-OS și scorurile domeniilor componente

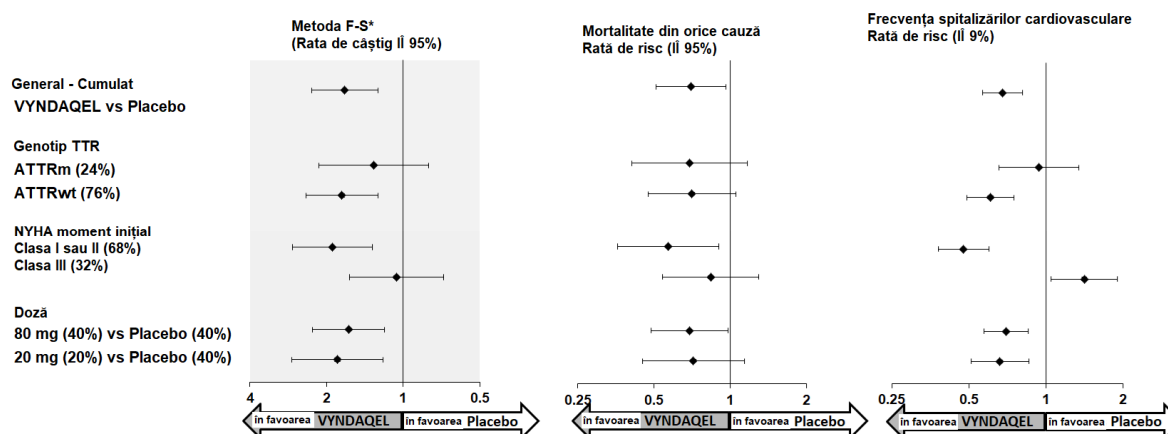
Criterii finale	Media la momentul inițial (SD)		Modificarea față de momentul inițial până în luna 30, LS medie (SE)		Diferența de tratament față de placebo LS medie (ÎI 95%)	Valoarea <i>p</i>
	Tafamidis cumulat N=264	Placebo N=177	Tafamidis cumulat	Placebo		
6MWT* (metri)	350,55 (121,30)	353,26 (125,98)	-54,87 (5,07)	-130,55 (9,80)	75,68 (57,56, 93,80)	<i>p</i> < 0,0001
KCCQ-OS*	67,27 (21,36)	65,90 (21,74)	-7,16 (1,42)	-20,81 (1,97)	13,65 (9,48, 17,83)	<i>p</i> < 0,0001

* Valorile mai mari indică o stare de sănătate mai bună.

Abrevieri: 6MWT=testul mersului timp de 6 minute; KCCQ-OS=scorul rezumatului chestionarului global despre cardiomiopatie din Kansas City; LS=cele mai mici pătrate; ÎI= interval de încredere.

Rezultatele din metoda F-S reprezentate de rata de câștig pentru criteriul final combinat și componentele sale (mortalitatea de orice cauză și frecvența spitalizărilor legate de evenimente cardiovasculare) au favorizat în mod constant tafamidis față de placebo prin doză și în cadrul tuturor subgrupurilor (tipul sălbatic, variante și clasele NYHA I și II, și III) cu excepția frecvenței spitalizărilor legate de evenimente cardiovasculare în clasa NYHA III (Figura 2) care este mai mare în grupul tratat cu tafamidis comparativ cu placebo (vezi pct. 4.2). Analizele 6MWT și KCCQ-OS au fost de asemenea în favoarea tafamidis față de placebo în cadrul fiecărui subgrup.

Figura 2: Rezultatele metodei F-S și componentele pe subgrup și doză



Abrevieri: ATTRm= amiloidoză cu transtiretină de tip ereditar, ATTRwt=tipul sălbatic de amiloidoză cu transtiretină, F-S=Finkelstein-Schoenfeld, ÎI= Interval de încredere.

* Rezultatele F-S prezentate folosind rata de câștig (pe baza mortalității de orice cauză și frecvenței spitalizărilor cardiovasculare). Rata de câștig este numărul de perechi de pacienți tratați „cu câștig” împărțit la numărul de perechi de pacienți cu placebo „cu câștig”.

Transplantele de inimă și dispozitivele mecanice de asistență cardiacă tratate ca decese.

În aplicarea metodei F-S la fiecare grup de doze individual, tafamidis a redus combinația mortalității de orice cauză și frecvenței spitalizărilor cardiovasculare, atât pentru dozele de 80 mg, cât și pentru 20 mg, comparativ cu placebo (*p* = 0,0030 și, respectiv, *p* = 0,0048). Rezultatele analizei primare, 6MWT la luna 30 și OS KCCQ la luna 30 au fost semnificative statistic pentru ambele doze de tafamidis meglumină 80 mg și 20 mg față de placebo, cu rezultate similare pentru ambele doze.

Datele de eficacitate pentru tafamidis 61 mg nu sunt disponibile, deoarece această formulare nu a fost

evaluată în studiul de fază 3, randomizat, dublu orb, controlat cu placebo. Biodisponibilitatea relativă a tafamidis 61 mg este similară cu tafamidis meglumină 80 mg în stare de echilibru (vezi pct. 5.2).

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

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

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrarea orală a capsulei moi o dată pe zi, concentrația maximă (C_{max}) este atinsă într-un timp median (t_{max}) de 4 ore pentru tafamidis 61 mg și 2 ore pentru tafamidis meglumină 80 mg (4 x 20 mg) după administrarea în stare de repaus alimentar. Administrarea concomitentă a unei mese bogată în grăsimi, bogată în calorii a modificat viteza de absorbție, dar nu cantitatea absorbită. Aceste rezultate susțin administrarea tafamidis cu sau fără alimente.

Distribuție

Tafamidis se leagă în proporție mare de proteinele plasmatică ($\geq 99\%$). Volumul aparent de distribuție la starea de echilibru este de 18,5 litri.

Proporția legării tafamidis de proteinele plasmatică a fost evaluată utilizând plasmă de la animale și de la om. Afinitatea tafamidis pentru TTR este mai mare decât cea pentru albumină. Prin urmare, în plasmă, este probabil ca tafamidis să se lege preferențial de TTR, în ciuda concentrației semnificativ mai mari de albumină (600 μ M) față de cea de TTR (3,6 μ M).

Metabolizare și eliminare

Nu există dovezi directe privind excreția biliară a tafamidis la om. Pe baza datelor preclinice se sugerează că tafamidis este metabolizat prin glucuronoconjugare și este excretat prin bilă. Această cale de metabolizare este plauzibilă la om, deoarece aproximativ 59% din doza totală administrată este regăsită în fecale și aproximativ 22% în urină. Pe baza rezultatelor de farmacocinetică la populație, clearance-ul oral aparent al tafamidis este de 0,263 l/oră și timpul mediu de înjumătățire în populație este de aproximativ 49 de ore.

Liniaritatea doză și timp

Expunerea prin administrare zilnică unică de tafamidis meglumină a crescut cu creșterea dozelor până la o doză unică de 480 mg și până la doze repetate de până la 80 mg/zi. În general, creșterile au fost proporționale sau aproape proporționale cu doza, iar clearance-ul tafamidis a rămas neschimbat în timp.

Biodisponibilitatea relativă a tafamidis 61 mg este similară cu cea a tafamidis meglumină 80 mg în starea de echilibru. Tafamidis și tafamidis meglumină nu sunt interschimbabile mg pe mg.

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

Rezultatele studiului cu administrare zilnice unice de tafamidis meglumină 15 mg până la 60 mg sub formă de soluție orală, timp de 14 zile au demonstrat că starea de echilibru a fost atinsă până la ziua 14.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență hepatică

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

Insuficiență renală

Tafamidis nu a fost evaluat în mod specific într-un studiu dedicat la pacienții cu insuficiență renală. Influența clearance-ului creatininei asupra farmacocineticii tafamidis a fost evaluată într-o analiză populațională a farmacocineticii la pacienți cu clearance-ului creatininei mai mare de 18 ml/min. Estimările farmacocinetice nu au indicat nicio diferență în clearance-ul oral aparent al tafamidis la pacienți cu clearance-ului creatininei mai mic de 80 ml/min, comparativ cu cei cu clearance-ul creatininei mai mare sau egal cu 80 ml/min. Ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență renală nu este considerată necesară.

Pacienți în vârstă

Pe baza datelor de farmacocinetică la nivelul populației, subiecții cu vârstă ≥ 65 ani au avut în medie un clearance oral aparent în starea de echilibru cu 15% mai mic decât al subiecților cu vârstă sub 65 ani. Cu toate acestea, diferența în clearance duce la creșteri $< 20\%$ ale $C_{\max}$ medii și ASC, comparativ cu subiecții mai tineri și nu este semnificativă din punct de vedere clinic.

Relații farmacocinetice/farmacodinamice

Datele *in vitro* au arătat că tafamidis nu inhibă semnificativ enzimele citocromului P450 CYP1A2, CYP3A4, CYP3A5, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 și CYP2D6. Nu este de așteptat ca tafamidis să provoace interacțiuni medicamentoase relevante clinic determinate de inducerea CYP1A2, CYP2B6 sau CYP3A4.

Studiile *in vitro* sugerează că este puțin probabil ca tafamidis să producă interacțiuni medicamentoase la concentrații relevante clinic cu substraturile UDP glucuronoziltransferazei (UGT) la nivel sistemic. Tafamidis poate inhiba activitatea intestinală a UGT1A1.

Tafamidis a demonstrat un potențial redus de a inhiba proteina rezistentă la medicamente multiple (MDR1) (cunoscută de asemenea ca glicoproteina P; P-gp) la nivel sistemic și în tractul gastro-intestinal (GI), transportorul de cationi organici 2 (OCT2), transportorul mai multor medicamente și proteine de extruzie a toxinelor 1 (MATE1) și MATE2K, polipeptidul de transport al anionilor organici 1B1 (OATP1B1) și OATP1B3 la concentrații relevante clinic.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice de siguranță, fertilitate și dezvoltare embrionară precoce, genotoxicitate și potențial carcinogen. În studiile de evaluare a toxicității și carcinogenității după doze repetate la diferitele specii testate, ficatul a părut a fi organul țintă pentru toxicitate. Efectele hepatice au fost observate la expuneri aproximativ egale cu cele ale ASC la om la starea de echilibru, la doza clinică de tafamidis 61 mg.

Într-un studiu de toxicitate asupra dezvoltării la iepuri, la expuneri de aproximativ $\geq 2,1$ ori mai mari față de ASC la om la starea de echilibru la doza clinică de tafamidis 61 mg, au fost observate o ușoară

creștere a incidenței malformațiilor și deformărilor la nivelul scheletului, avorturi în cazul câtorva femele, supraviețuire embrio-fetală redusă și scăderi ale greutății fetale.

La șobolan, în studiul de urmărire a dezvoltării pre- și post-natale cu tafamidis, după administrarea pe perioada sarcinii și a alăptării a dozelor materne de 15 mg/kg și 30 mg/kg și zi, s-a constatat scăderea ratei de supraviețuire și scăderea greutății la naștere a puilor. Scăderea greutății puilor la masculi a fost asociată cu întârzierea maturizării sexuale (separarea prepuțului) la doze de 15 mg/kg și zi. A fost observată diminuarea performanțelor de învățare și memorie la testul labirintului cu apă la doze de 15 mg/kg și zi. Nivelul NOAEL pentru viabilitate și creștere al primei generații de urmași, după administrarea dozei materne pe perioada sarcinii și alăptării cu tafamidis, a fost de 5 mg/kg și zi (doză de tafamidis echivalentă la om = 0,8 mg/kg și zi), doză aproximativ egală cu doza clinică de 61 mg tafamidis.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Capsula

Gelatină (E 441)
Glicerină (E 422)
Oxid roșu de fier (E 172)
Sorbitan
Sorbitol (E 420)
Manitol (E 421)
Apă purificată

Conținutul capsulei

Macrogol 400 (E 1521)
Polisorbat 20 (E 432)
Povidonă (valoarea K 90)
Hidroxitoluen butilat (E 321)

Cerneală pentru inscripționare (Opacode white)

Alcool etilic
Alcool izopropilic
Apă purificată
Macrogol 400 (E 1521)
Polivinil acetat ftalat
Propilenglicol (E 1520)
Dioxid de titan (E 171)
Hidroxid de amoniu (E 527) 28%

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Nu există.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere perforate pentru eliberarea unei unități dozate din PVC/PA/alu/PVC-alu.

Mărimile ambalajelor: un ambalaj cu 30 x 1 capsule moi și un ambalaj multiplu care conține 90 (3 cutii de 30 x 1) capsule moi.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 16 noiembrie 2011
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 22 iulie 2016

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

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

ANEXA II

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

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Belgia

sau

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

sau

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Germania

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

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

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

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

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

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

• Planul de management al riscului (PMR)

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

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;

- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).
- **Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

Înainte de lansarea Vyndaqel (tafamidis) în fiecare stat membru, DAPP trebuie să agreeze cu Autoritatea Națională Competentă, conținutul și formatul Ghidului profesioniștilor din domeniul sănătății, inclusiv mijloacele de comunicare, modalitățile de distribuție și orice alte aspecte ale programului.

Ghidul profesioniștilor din domeniul sănătății are ca obiectiv creșterea gradului de conștientizare al medicilor:

- Necesitatea consilierii pacienților cu privire la precauțiile adecvate utilizării tafamidis, în mod special evitarea sarcinii și necesitatea folosirii metodelor de contracepție eficiente.
- Sfătuirea pacienților să-și informeze imediat medicul în cazul expunerii la tafamidis în timpul sarcinii (sau cu o lună înainte de sarcină), pentru a permite raportarea și evaluarea medicilor.
- Înscrierea în programul de monitorizare a efectelor tafamidis asupra sarcinii (Tafamidis Enhanced Surveillance for Pregnancy Outcomes -TESPO) în cazul expunerii la tafamidis în timpul sarcinii pentru a colecta date suplimentare despre rezultatele cu privire la sarcină, naștere, sănătatea nou-născutului/sugarului și supravegherea timp de 12 luni cu reperele atinse; vor fi furnizate detalii despre modul de raportare a sarcinilor pentru femeile tratate cu Vyndaqel (tafamidis).
- Consilierea pacienților cu privire la necesitatea contactării medicului în legătură cu orice evenimente adverse observate în timpul administrării tafamidis și atenționarea medicilor/farmacienților cu privire la necesitatea raportării reacțiilor adverse suspectate legate de Vyndaqel (tafamidis).
- Criteriile clinice pentru diagnosticarea ATTR-CM înainte de a prescrie tafamidis, pentru a evita administrarea la pacienți neeligibili.

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

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

Descriere	Data de finalizare
DAPP va furniza actualizări anuale privind orice informații noi în legătură cu efectele Vyndaqel asupra progresiei bolii la pacienți non-Val30Met și siguranța utilizării pe termen lung.	Anual, simultan cu transmiterea Rapoartelor periodice actualizate privind siguranța. (când este cazul)

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****Ambalaj cu 30 x 1 capsule moi – CU CHENAR ALBASTRU****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Vyndaqel 20 mg capsule moi
tafamidis meglumină

2. DECLARAREA SUBSTANȚELOR ACTIVE

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

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Fiecare capsulă conține sorbitol (E 420). **Vezi prospectul pentru informații suplimentare.**

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

30 x 1 capsule moi

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală

Pentru a extrage capsula: rupeți un blister individual și împingeți prin folia de aluminiu.

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

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

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/717/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Vyndaqel 20 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC {număr}
SN {număr}
NN {număr}

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE EXTERIOARĂ**

Ambalaj multiplu de 90 (3 cutii de 30 x 1) capsule moi – CU CHENAR ALBASTRU

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Vyndaqel 20 mg capsule moi
tafamidis meglumină

2. DECLARAREA SUBSTANȚELOR ACTIVE

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

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Capsula conține sorbitol (E 420). **Vezi prospectul pentru informații suplimentare.**

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Ambalaj multiplu: 90 (3 cutii de 30 x 1) capsule moi.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală

Pentru a extrage capsula: rupeți un blister individual și împingeți prin folia de aluminiu.

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

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

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/717/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Vyndaqel 20 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC {număr}
SN {număr}
NN {număr}

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE INTERIOARĂ**

Ambalaj cu 30 – pentru ambalaj multiplu de 90 (3 cutii de 30 x 1) capsule moi – FĂRĂ CHENAR ALBASTRU

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Vyndaqel 20 mg capsule moi
tafamidis meglumină

2. DECLARAREA SUBSTANȚELOR ACTIVE

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

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Capsula conține sorbitol (E 420). **Vezi prospectul pentru informații suplimentare.**

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

30 x 1 capsule moi. Componenta unui pachet multiplu, nu poate fi vândută separat.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală

Pentru a extrage capsula: rupeți un blister individual și împingeți prin folia de aluminiu.

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

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

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/717/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Vyndaqel 20 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Nu este cazul.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

Nu este cazul.

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTERE SAU PE FOLII TERMOSUDATE

BLISTER

Blistere perforate pentru eliberarea unei unități dozate cu 10 x 20 mg Vyndaqel capsule moi

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Vyndaqel 20 mg capsule moi
tafamidis meglumină

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ

Pfizer Europe MA EEIG (sigla Deținătorului APP)

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****Ambalaj cu 30 x 1 capsule moi – CU CHENAR ALBASTRU****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Vyndaqel 61 mg capsule moi
tafamidis

2. DECLARAREA SUBSTANȚELOR ACTIVE

Fiecare capsulă moale conține 61 mg tafamidis micronizat.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Capsula conține sorbitol (E 420). **Vezi prospectul pentru informații suplimentare.**

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

30 x 1 capsule moi

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală

Pentru a extrage capsula: rupeți un blister individual și împingeți prin folia de aluminiu.

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

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

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/717/003

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Vyndaqel 61 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC {număr}
SN {număr}
NN {număr}

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE EXTERIOARĂ**

Ambalaj multiplu de 90 (3 cutii de 30 x 1) capsule moi – CU CHENAR ALBASTRU

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Vyndaqel 61 mg capsule moi
tafamidis

2. DECLARAREA SUBSTANȚELOR ACTIVE

Fiecare capsulă moale conține 61 mg tafamidis micronizat.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Capsula conține sorbitol (E 420). **Vezi prospectul pentru informații suplimentare.**

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Ambalaj multiplu: 90 (3 cutii de 30 x 1) capsule moi.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală

Pentru a extrage capsula: rupeți un blister individual și împingeți prin folia de aluminiu.

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

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

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/717/004

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Vyndaqel 61 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC {număr}
SN {număr}
NN {număr}

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE INTERIOARĂ**

Ambalaj cu 30 – pentru ambalaj multiplu de 90 (3 cutii de 30 x 1) capsule moi – FĂRĂ CHENAR ALBASTRU

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Vyndaqel 61 mg capsule moi
tafamidis

2. DECLARAREA SUBSTANȚELOR ACTIVE

Fiecare capsulă moale conține 61 mg tafamidis micronizat.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Capsula conține sorbitol (E 420). **Vezi prospectul pentru informații suplimentare.**

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

30 x 1 capsule moi. Componenta unui pachet multiplu, nu poate fi vândută separat.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală

Pentru a extrage capsula: rupeți un blister individual și împingeți prin folia de aluminiu.

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

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

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/717/004

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Vyndaqel 61 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Nu este cazul.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

Nu este cazul.

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTERE SAU PE FOLII TERMOSUDATE

BLISTER

Blistere perforate pentru eliberarea unei unități dozate cu 10 x 61 mg Vyndaqel capsule moi

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Vyndaqel 61 mg capsule moi
tafamidis

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Pfizer Europe MA EEIG (sigla Deținătorului APP)

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Vyndaqel 20 mg capsule moi tafamidis meglumină

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

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

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

Ce găsiți în acest prospect

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

1. Ce este Vyndaqel și pentru ce se utilizează

Vyndaqel conține substanța activă tafamidis.

Vyndaqel este un medicament ce tratează o boală numită amiloidoză cu transtiretină. Amiloidoză cu transtiretină este cauzată de o proteină denumită transtiretină (TTR) care nu funcționează așa cum ar trebui. TTR este o proteină care transportă prin organism substanțe precum hormoni.

La pacienții cu această afecțiune, TTR se descompune și poate forma fibre numite amiloid. Amiloidul se poate acumula în jurul nervilor (afecțiune cunoscută ca polineuropatie amiloidă sau ATTR-PN) și în alte locuri din organism. Amiloidul determină simptomele acestei afecțiuni. Atunci când apar simptomele, acestea împiedică funcționarea normală.

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

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Vyndaqel

Nu luați Vyndaqel

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

Atenționări și precauții

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

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

Copii și adolescenți

Copii și adolescenții nu prezintă simptomele amiloidozei cu transtiretină. De aceea, Vyndaqel nu este utilizat la copii și adolescenți.

Vyndaqel împreună cu alte medicamente

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

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

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

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

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

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

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

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

Vyndaqel conține sorbitol

Acest medicament conține sorbitol maximum 44 mg în fiecare capsulă. Sorbitolul este o sursă de fructoză.

3. Cum să luați Vyndaqel

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

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

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

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

Mod de administrare

Vyndaqel se administrează oral.

Capsula moale trebuie înghițită întreagă și nu zdrobită sau tăiată.

Capsula poate fi luată cu sau fără alimente.

Instrucțiuni pentru deschiderea blisterelor

- Îndepărtați un blister individual de pe cardul cu blistere de-a lungul liniei perforate.
- Împingeți capsula prin folia de aluminiu.

Dacă luați mai mult Vyndaqel decât trebuie

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

Dacă uitați să luați Vyndaqel

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

Dacă încetați să luați Vyndaqel

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

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

4. Reacții adverse posibile

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

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

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

Raportarea reacțiilor adverse

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

5. Cum se păstrează Vyndaqel

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

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

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

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

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Vyndaqel

- Substanța activă este tafamidis. Fiecare capsulă conține tafamidis 20 mg meglumină micronizat echivalent la 12,2 mg tafamidis.
- Celelalte componente sunt: gelatină (E 441), glicerină (E 422), sorbitol (E 420) [vezi pct. 2 „Vyndaqel conține sorbitol”], manitol (E 421), sorbitan, oxid galben de fer (E 172), dioxid de titan (E 171), apă purificată, macrogol 400 (E 1521), monooleat de sorbitan (E 494), polisorbitat 80 (E 433), alcool etilic, alcool izopropilic, polivinil acetat ftalat, propilenglicol (E 1520), carmin (E 120), albastru brilliant FCF (E 133) și hidroxid de amoniu (E 527).

Cum arată Vyndaqel și conținutul ambalajului

Capsulele moi de Vyndaqel sunt de culoare galbenă, opace, alungite (aproximativ 21 mm), inscripționate „VYN 20” cu cerneală roșie. Vyndaqel este disponibil în două mărimi de ambalaj de blistere perforate pentru eliberarea unei unități dozate din PVC/PA/alu/PVC-alu: o cutie conținând 30 x 1 capsule moi și un ambalaj multiplu de 90 capsule moi conținând 3 cutii de carton, fiecare conținând 30 x 1 capsule moi. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață:

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

Fabricantul:

Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Belgia

sau

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

sau

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Germania

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

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

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

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

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

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

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Danmark
Pfizer ApS
Tlf.: +45 44 20 11 00

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

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

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

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

Italia

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

Sverige

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

Κύπρος

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

Latvija

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

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

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

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

Alte surse de informații

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

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

Prospect: Informații pentru utilizator

Vyndaqel 61 mg capsule moi tafamidis

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

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

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

Ce găsiți în acest prospect

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

1. Ce este Vyndaqel și pentru ce se utilizează

Vyndaqel conține substanța activă tafamidis.

Vyndaqel este un medicament ce tratează o boală numită amiloidoză cu transtiretină. Amiloidoză cu transtiretină este cauzată de o proteină denumită transtiretină (TTR) care nu funcționează așa cum ar trebui. TTR este o proteină care transportă prin organism alte substanțe precum hormoni.

La pacienții cu această afecțiune, TTR se descompune și poate forma fibre numite amiloid. Amiloidul se poate acumula în jurul celulelor din jurul inimii dumneavoastră (afecțiune cunoscută cu denumirea de cardiomiopatie amiloidă sau ATTR-CM) și în alte locuri din organism. Amiloidul determină simptomele acestei afecțiuni. Atunci când apar simptomele la nivelul inimii, acestea împiedică funcționarea normală a inimii.

Vyndaqel poate să împiedice descompunerea TTR și formarea de amiloid. Acest medicament este utilizat pentru tratamentul pacienților adulți a căror inimă a fost afectată (persoane care suferă de cardiomiopatie simptomatică).

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Vyndaqel

Nu luați Vyndaqel

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

Atenționări și precauții

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

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

Copii și adolescenți

Copiii și adolescenții nu prezintă simptomele amiloidozei cu transtiretină. De aceea, Vyndaqel nu este utilizat la copii și adolescenți.

Vyndaqel împreună cu alte medicamente

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

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

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

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

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

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

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

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

Vyndaqel conține sorbitol

Acest medicament conține sorbitol maximum 44 mg în fiecare capsulă. Sorbitolul este o sursă de fructoză.

3. Cum să luați Vyndaqel

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

Doza recomandată este de o capsulă de Vyndaqel 61 mg (tafamidis) luată o dată pe zi.

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

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

Mod de administrare

Vyndaqel se administrează oral.

Capsula moale trebuie înghițită întreagă, nu zdrobită sau tăiată.

Capsula poate fi luată cu sau fără alimente.

Instrucțiuni pentru deschiderea blisterelor

- Îndepărtați un blister individual de pe cardul cu blistere de-a lungul liniei perforate.
- Împingeți capsula prin folia de aluminiu.

Dacă luați mai mult Vyndaqel decât trebuie

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

Dacă uitați să luați Vyndaqel

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

Dacă încetați să luați Vyndaqel

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

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

4. Reacții adverse posibile

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

Frecvențe: pot afecta până la 1 din 10 persoane

- Diaree
- Erupție trecătoare pe piele, mâncărime

În studiile clinice, reacțiile adverse la pacienții care au luat Vyndaqel au fost în general similare cu cele ale pacienților care nu au luat Vyndaqel. Flatulența și creșterea valorilor testelor funcției hepatice au fost raportate mai des la pacienții cu ATTR-CM tratați cu Vyndaqel.

Raportarea reacțiilor adverse

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

5. Cum se păstrează Vyndaqel

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

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

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

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Vyndaqel

- Substanța activă este tafamidis. Fiecare capsulă conține tafamidis micronizat 61 mg.
- Celelalte componente sunt: gelatină (E 441), glicerină (E 422), sorbitol (E 420) [vezi pct. 2 „Vyndaqel conține sorbitol”], manitol (E 421), sorbitan, oxid roșu de fer (E 172), apă purificată, macrogol 400 (E 1521), polisorbat 80 (E 433), povidonă (valoarea K 90), hidroxitoluen butilat (E 321), alcool etilic, alcool izopropilic, polivinil acetat ftalat, propilenglicol (E 1520), carmin (E 120), dioxid de titan (E 171) și hidroxid de amoniu (E 527).

Cum arată Vyndaqel și conținutul ambalajului

Capsulele moi de Vyndaqel sunt de culoare maro-roșiatic, opace, alungite (aproximativ 21 mm), inscripționate „VYN 61” cu cerneală albă. Vyndaqel este disponibil în două mărimi de ambalaj de blistere perforate pentru eliberarea unei unități dozate din PVC/PA/alu/PVC-alu: o cutie conținând 30 x 1 capsule moi și un ambalaj multiplu de 90 capsule moi conținând 3 cutii de carton, fiecare conținând 30 x 1 capsule moi. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață:

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

Fabricantul:

Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Belgia

sau

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

sau

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Germania

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

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

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

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

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

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

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Danmark
Pfizer ApS
Tlf.: +45 44 20 11 00

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

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

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

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

Italia

Pfizer S.r.l.

Tel: +39 06 33 18 21

Sverige

Pfizer AB

Tel: +46 (0)8 550 520 00

Κύπρος

Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)

Τηλ: +357 22817690

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiãle Latvijã

Tel: +371 670 35 775

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

Alte surse de informații

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

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