**PRÍLOHA I**

# Súhrn charakteristických vlastností lieku

Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

**1. NÁZOV LIEKU**

Vyndaqel 20 mg mäkké kapsuly

**2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE**

Jedna mäkká kapsula obsahuje 20 mg mikronizovaného tafamidis meglumínu, ktorý zodpovedá 12,2 mg tafamidisu.

Pomocná látka so známym účinkom

Jedna mäkká kapsula obsahuje nie viac ako 44 mg sorbitolu (E 420).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

**3. LIEKOVÁ FORMA**

Mäkká kapsula.

Žltá, nepriehľadná podlhovastá kapsula (približne 21 mm) s vytlačeným červeným nápisom „VYN 20“.

**4. KLINICKÉ ÚDAJE**

**4.1 Terapeutické indikácie**

Vyndaqel je indikovaný na liečbu transtyretínovej amyloidózy u dospelých pacientov so symptomatickou polyneuropatiou 1. stupňa s cieľom oddialiť periférnu neurologickú poruchu.

**4.2 Dávkovanie a spôsob podávania**

Liečba pacientov sa má začať pod dohľadom odborného lekára so skúsenosťami v liečbe pacientov s transtyretínovou amyloidovou polyneuropatiou (ATTR-PN).

Dávkovanie

Odporúčaná dávka tafamidis meglumínu je 20 mg podávaná perorálne jedenkrát denne.

Tafamidis a tafamidis meglumín nie sú zameniteľné na mg báze.

Ak sa po užití dávky u pacienta objaví vracanie a vo zvratkoch je prítomná neporušená kapsula Vyndaqelu, potom sa má podľa možnosti užiť ďalšia dávka Vyndaqelu. Ak žiadna kapsula nie je prítomná, užitie ďalšej dávky nie je potrebné a v dávkovaní sa má pokračovať ďalší deň ako zvyčajne.

Osobitné skupiny pacientov

*Starší*

U starších pacientov (≥ 65 rokov) nie je potrebná žiadna úprava dávkovania (pozri časť 5.2).

*Porucha funkcie pečene a obličiek*

U pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo s miernou a stredne závažnou poruchou funkcie pečene nie je potrebná žiadna úprava dávkovania. Údaje u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu nižší alebo rovný 30 ml/min) sú obmedzené. U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene sa neuskutočnili štúdie s tafamidis meglumínom a odporúča sa postupovať s opatrnosťou (pozri časť 5.2).

*Pediatrická populácia*

Použitie tafamidisu sa netýka pediatrickej populácie.

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

Mäkké kapsuly sa majú prehltnúť celé a nemajú sa drviť ani deliť. Vyndaqel sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

**4.3 Kontraindikácie**

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

* 1. **Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

Ženy vo fertilnom veku majú počas liečby tafamidis meglumínom používať primeranú antikoncepciu a pokračovať v jej používaní 1 mesiac po skončení liečby tafamidis meglumínom (pozri časť 4.6).

Tafamidis meglumín sa má pridať k štandardnej liečbe pacientov s ATTR-PN. V rámci tejto štandardnej starostlivosti majú lekári pacientov monitorovať a pokračovať v posudzovaní potreby inej liečby vrátane potreby transplantácie pečene. Keďže nie sú k dispozícii žiadne údaje týkajúce sa užívania tafamidis meglumínu po transplantácii pečene, liečba tafamidis meglumínom sa má ukončiť u pacientov, ktorí podstúpia transplantáciu pečene.

Tento liek obsahuje nie viac ako 44 mg sorbitolu v jednej kapsule. Sorbitol je zdrojom fruktózy.

Má sa vziať do úvahy aditívny účinok súbežne podávaných produktov obsahujúcich sorbitol (alebo fruktózu) a príjem sorbitolu (alebo fruktózy) v strave.

Obsah sorbitolu v liekoch na perorálne použitie môže ovplyvniť biologickú dostupnosť iných súbežne podávaných liekov na perorálne použitie.

**4.5 Liekové a iné interakcie**

V klinickej štúdii u zdravých dobrovoľníkov 20 mg tafamidis meglumínu neindukovalo ani neinhibovalo enzým CYP3A4 cytochrómu P450.

Tafamidis *in vitro* inhibuje eflux prenášača BCRP (proteín rezistencie rakoviny prsníka - breast cancer resistant protein) s IC50 = 1,16 µM a pri klinicky významných koncentráciách môže vyvolávať liekové interakcie so substrátmi tohto prenášača (napr. metotrexát, rosuvastatín, imatinib). V klinickej štúdii u zdravých účastníkov sa približne dvojnásobne zvýšila expozícia BCRP substrátu, rosuvastatínu, po viacerých dávkach 61 mg tafamidisu podávaného denne.

Tafamidis takisto inhibuje vychytávanie prenášačov OAT1 s IC50 = 2,9 µM a OAT3 (prenášač organických aniónov - organic anion transporter) s IC50 = 2,36 µM a pri klinicky významných koncentráciách môže vyvolávať liekové interakcie so substrátmi týchto prenášačov (napr. nesteroidové protizápalové lieky, bumetanid, furosemid, lamivudín, metotrexát, oseltamivir, tenofovir, ganciklovir, adefovir, cidofovir, zidovudín, zalcitabín). Na základe údajov *in vitro* boli maximálne predikované zmeny v AUC pre OAT1 a OAT3 substráty stanovené menej ako 1,25 pri 20 mg dávke tafamidis meglumínu. Preto sa neočakáva, že by inhibícia prenášačov OAT1 alebo OAT3 prostredníctvom tafamidisu viedla ku klinicky signifikantným interakciám.

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie, ktoré by hodnotili účinok iných liekov na tafamidis meglumín.

Abnormality v laboratórnych testoch

Tafamidis môže znižovať sérové koncentrácie celkového tyroxínu bez sprievodnej zmeny voľného tyroxínu (T4) alebo hormónu stimulujúceho štítnu žľazu (TSH - thyroid stimulating hormone). Toto pozorovanie týkajúce sa celkových hodnôt tyroxínu môže byť pravdepodobne spôsobené redukovaným viazaním tyroxínu na transtyretín (TTR) alebo jeho vytesňovaním z TTR v dôsledku vysokej väzobnej afinity tafamidisu k TTR receptoru pre tyroxín. Nepozorovali sa žiadne klinické nálezy, ktoré by zodpovedali dysfunkcii štítnej žľazy.

**4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

Ženy vo fertilnom veku

Z dôvodu jeho predĺženého polčasu majú ženy vo fertilnom veku počas liečby tafamidis meglumínom a počas jedného mesiaca po ukončení liečby používať antikoncepčné prostriedky.

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o užívaní tafamidis meglumínu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali vývojovú toxicitu (pozri časť 5.3). Tafamidis meglumín sa neodporúča užívať počas gravidity a u žien vo fertilnom veku nepoužívajúcich antikoncepciu.

Dojčenie

Dostupné údaje u zvierat preukázali vylučovanie tafamidisu do materského mlieka. Riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené. Tafamidis meglumín sa nemá užívať počas dojčenia.

Fertilita

V predklinických štúdiách sa nepozorovala žiadna porucha fertility (pozri časť 5.3).

**4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Podľa farmakodynamického a farmakokinetického profilu sa predpokladá, že tafamidis meglumín nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

**4.8 Nežiaduce účinky**

Súhrn bezpečnostného profilu

Celkové klinické údaje zobrazujú expozíciu 127 pacientov s ATTR-PN tafamidis meglumínom v dávke 20 mg podávanej denne po dobu v priemere 538 dní (v rozmedzí od 15 do 994 dní). Nežiaduce reakcie boli vo všeobecnosti mierne alebo stredne závažné.

Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľke

Nižšie sú uvedené nežiaduce reakcie podľa tried orgánových systémov databázy MedDRA a na základe frekvencií podľa štandardných konvencií: veľmi časté (≥ 1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10) a menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100). V rámci každej kategórie frekvencie výskytu sú nežiaduce reakcie uvedené v poradí ich klesajúcej závažnosti. Nežiaduce reakcie hlásené z klinického programu v tabuľke uvedenej nižšie vyjadrujú frekvenciu, v ktorej sa vyskytovali v dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdii fázy 3 (Fx-005).

|  |  |
| --- | --- |
| **Trieda orgánových systémov** | **Veľmi časté** |
| Infekcie a nákazy | infekcia močových ciest |
| Poruchy gastrointestinálneho traktu | hnačka |
| bolesť v hornej časti brucha |

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx).

**4.9 Predávkovanie**

Príznaky

S predávkovaním sú minimálne klinické skúsenosti. Počas klinických skúšaní dvaja pacienti s diagnostikovanou transtyretínovou amyloidovou kardiomyopatiou (ATTR-CM) neúmyselne užili jednu 160 mg dávku tafamidis meglumínu bez toho, aby došlo k akýmkoľvek asociovaným nežiaducim udalostiam. Najvyššia dávka tafamidis meglumínu podávaná zdravým dobrovoľníkom v klinickom skúšaní bola 480 mg ako jednorazová dávka. Pri tejto dávke bol hlásený jeden nežiaduci účinok súvisiaci s liečbou, mierne hordeolum.

Liečba

V prípade predávkovania by sa mali podľa potreby vykonať štandardné podporné opatrenia.

**5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

**5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Iné liečivá na centrálnu nervovú sústavu, ATC kód: N07XX08

Mechanizmus účinku

Tafamidis je selektívny stabilizátor TTR. Tafamidis sa viaže na TTR vo väzbových miestach pre tyroxín, pričom stabilizuje tetramér a spomaľuje jeho disociáciu na monoméry, čo je krok limitujúci rýchlosť amyloidogénneho procesu.

Farmakodynamické účinky

Transtyretínová amyloidóza je závažný invalidizujúci stav spôsobený akumuláciou rôznych nerozpustných vláknitých proteínov, alebo amyloidu, v tkanivách v množstvách postačujúcich na poškodenie normálnej funkcie. Disociácia transtyretínového tetraméru na monoméry je krok určujúci rýchlosť v patogenéze transtyretínovej amyloidózy. Poskladané monoméry podstúpia čiastočnú denaturáciu a vytvoria inak poskladané monomérne amyloidogénne intermediáty. Tieto intermediáty sa potom chybne poskladajú do rozpustných oligomérov, profilamentov, filamentov a amyloidových fibríl. Tafamidis sa s negatívnou kooperativitou viaže na dve väzobné miesta tyroxínu v prirodzenej tetramérnej forme transtyretínu, a tak zabraňuje disociácii na monoméry. Inhibícia disociácie TTR tetraméru je dôvodom na užívanie tafamidisu s cieľom spomaliť progresiu ochorenia u pacientov s 1.stupňom ATTR-PN.

TTR stabilizačný test sa využíval ako farmakodynamický marker a vyhodnocoval stabilitu TTR tetraméru.

Tafamidis stabilizoval aj TTR tetramér divokého typu, aj tetraméry 14 TTR variantov, keď sa klinicky testoval po podávaní tafamidisu jedenkrát denne. Tafamidis stabilizoval aj TTR tetramér 25 variantov testovaných *ex vivo*, čím sa demonštrovala stabilizácia TTR pre 40 amyloidogénnych TTR genotypov.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Pivotná štúdia s tafamidis meglumínom u pacientov s 1. stupňom ATTR-PN bola 18-mesačná, multicentrická, randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná štúdia. Táto štúdia hodnotila bezpečnosť a účinnosť tafamidis meglumínu podávaného jedenkrát denne v dávke 20 mg u 128 pacientov s ATTR-PN s mutáciou Val30Met a primárne s ochorením 1. stupňa. 126 zo 128 pacientov nevyžadovalo pomoc pri chôdzi. Primárnymi sledovanými ukazovateľmi boli Skóre neuropatického postihnutia dolnej končatiny (Neuropathy Impairment Score of the Lower Limb, NIS-LL – vyhodnotenie neurologického vyšetrenia dolných končatín lekárom) a Norfolský dotazník kvality života – diabetická neuropatia (Norfolk Quality of Life – Diabetic Neuropathy, Norfolk QOL-DN – priamo hodnotené pacientom, skóre celkovej kvality života [total quality of life score, TQOL]). Ďalšie sledované ukazovatele zahŕňali zložené skóre funkcie veľkých nervových vlákien (vedenie nervových vzruchov, vibračný prah a odpoveď srdcovej frekvencie na hlboké dýchanie - HRDB) a tenkých nervových vlákien (bolesť vyvolaná teplom, prah chladu a HRDB) a výživový test s použitím modifikovaného indexu telesnej hmotnosti (mBMI – BMI násobený albumínom v sére v g/l). Osemdesiatšesť pacientov z 91, ktorí ukončili obdobie liečby trvajúce 18 mesiacov, bolo potom zaradených do nezaslepenej pokračovacej štúdie, kde počas ďalších 12 mesiacov všetci užívali tafamidis meglumín jedenkrát denne v dávke 20 mg.

Po 18 mesiacoch liečby viac pacientov liečených tafamidis meglumínom reagovalo na liečbu podľa škály NIS‑LL (zmena menej ako 2 body na stupnici NIS-LL). Výsledky vopred špecifikovaných analýz primárnych koncových ukazovateľov sú uvedené v nasledovnej tabuľke:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Vyndaqel vs placebo: NIS-LL a TQOL v 18. mesiaci (štúdia Fx-005)** | | | |
|  | **Placebo** | **Vyndaqel** | |
| **Vopred špecifikovaná ITT analýza** | **N=61** | **N=64** | |
| Respondenti podľa NIS-LL (% pacientov) | 29,5 % | 45,3 % | |
| Rozdiel (Vyndaqel mínus Placebo)  95% IS rozdielu (p-hodnota) | 15,8 %  -0,9 %; 32,5 % (0,068) | | |
| TQOL zmena oproti východiskovému priemeru LS (SE) | 7,2 (2,36) | 2,0 (2,31) | |
| Rozdiel v priemere LS (SE)  95% IS rozdielu (p-hodnota) | -5,2 (3,31)  -11,8, 1,3 (0,116) | | |
| **Vopred špecifikovaná analýza populácie hodnotenej z hľadiska účinnosti** | **N=42** | | **N=45** |
| Respondenti podľa NIS-LL (% pacientov) | 38,1 % | | 60,0 % |
| Rozdiel (Vyndaqel mínus placebo)  95% IS rozdielu (p-hodnota) | 21,9 % 1,4 %; 42,4 % (0,041) | | |
| TQOL zmena oproti východiskovému priemeru LS (SE) | 8,9 (3,08) | | 0,1 (2,98) |
| Rozdiel v priemere LS (SE)  95% IS rozdielu (p-hodnota) | -8,8 (4,32)  -17,4; -0,2 (0,045) | | |
| Vo vopred špecifikovanej analýze respondentov podľa ITT NIS-LL, boli tí pacienti, ktorí kvôli transplantácii pečene ukončili liečbu pred dovŕšením 18-mesačného obdobia, zatriedení ako pacienti nereagujúci na liečbu. Vopred špecifikovaná analýza populácie hodnotenej z hľadiska účinnosti použila pozorované údaje tých pacientov, ktorí túto 18-mesačnú liečbu ukončili podľa protokolu. | | | |

Sekundárne koncové ukazovatele preukázali, že výsledkom liečby tafamidis meglumínom v porovnaní s placebom bolo menšie zhoršenie neurologických funkcií a zlepšený nutričný stav (mBMI), ako je uvedené v nasledovnej tabuľke.

| **Zmeny v sekundárnych koncových ukazovateľoch podľa priemeru LS od východiskového stavu po 18. mesiac (štandardná odchýlka - SO) (populácia so zámerom liečby) (štúdia Fx-005)** | | | | |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Placebo**  **N = 61** | **Vyndaqel**  **N = 64** | **P-hodnota** | **Vyndaqel % zmena vo vzťahu k placebu** |
| Zmena podľa NIS-LL oproti východiskovému *priemeru LS (SO)* | 5,8 (0,96) | 2,8 (0,95) | 0,027 | -52 % |
| Zmena v hrubom vlákne oproti východiskovému *priemeru LS (SO)* | 3,2 (0,63) | 1,5 (0,62) | 0,066 | -53 % |
| Zmena v tenkom vlákne oproti východiskovému *priemeru LS (SO)* | 1,6 (0,32) | 0,3 (0,31) | 0,005 | -81 % |
| Zmena v mBMI oproti východiskovému *priemeru LS (SO)* | -33,8 (11,8) | 39,3 (11,5) | < 0,0001 | N/A |
| mBMI bol odvodený ako produkt sérového albumínu a Body Mass Indexu.  Založené na analýze opakovaných meraní rozdielu v liečbe pri zmene z východiskového bodu ako závislej premennej, neštruktúrovanej matici kovariancie, liečbe, mesiaci a liečbe za mesiac ako pevných efektoch a pacientovi ako náhodnom efekte modelu.  N/A = neaplikovateľné | | | | |

V nezaslepenej pokračovacej štúdii miera zmeny podľa NIS-LL počas 12 mesiacov liečby bola podobná miere zmeny pozorovanej u tých pacientov, ktorí boli randomizovaní a liečení tafamidisom v predchádzajúcom dvojito zaslepenom 18-mesačnom období.

Účinky tafamidisu sa vyhodnocovali u pacientov s inou ako Val30Met ATTR-PN v podpornej nezaslepenej štúdii s 21 pacientmi a v observačnej štúdii po uvedení lieku na trh s 39 pacientmi. Na základe výsledkov týchto štúdií, mechanizmu účinku tafamidisu a výsledkov týkajúcich sa stabilizácie TTR sa očakáva, že tafamidis meglumín bude prospešným pre pacientov s ATTR-PN 1. stupňa v dôsledku mutácií iných ako Val30Met.

Účinok tafamidisu sa hodnotil v dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej randomizovanej 3-ramennej štúdii u 441 pacientov s wild-type alebo hereditárnou transtyretínovou amyloidovou kardiomyopatiou (ATTR-CM). Primárna analýza tafamidis meglumínu spolu (20 mg a 80 mg) verzus placebo preukázala signifikantnú redukciu (p=0,0006) mortality zo všetkých príčin a frekvencie hospitalizácií súvisiacich s kardiologickým ochorením.

Supraterapeutická jednorazová perorálna dávka 400 mg roztoku tafamidisu u zdravých dobrovoľníkov nepreukázala žiadne predĺženie QTc intervalu.

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdii s tafamidisom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie s transtyretínovou amyloidózou(informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

Tento liek bol registrovaný za tzv. mimoriadnych okolností. To znamená, že pre zriedkavosť výskytu ochorenia nebolo možné získať všetky informácie o tomto lieku.

Európska agentúra pre lieky každý rok posúdi nové dostupné informácie o tomto lieku a tento súhrn charakteristických vlastností lieku bude podľa potreby aktualizovať.

**5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Absorpcia

Po perorálnom podaní mäkkej kapsuly jedenkrát denne sa maximálna vrcholová koncentrácia (Cmax) dosiahne za strednú dobu (tmax) 4 hodiny, ak sa dávka užije nalačno. Súbežné požitie vysokokalorického jedla s vysokým obsahom tuku zmenilo rýchlosť absorpcie, ale nie rozsah absorpcie. Tieto výsledky podporujú podávanie tafamidisu s jedlom alebo bez jedla.

Distribúcia

Tafamidis sa výrazne viaže na plazmatické proteíny (> 99 %). Zdanlivý distribučný objem v ustálenom stave je 16 litrov.

Rozsah väzby tafamidisu na plazmatické proteíny sa vyhodnocoval s použitím živočíšnej a ľudskej plazmy. Afinita tafamidisu voči TTR je vyššia ako afinita pre albumín. Preto je tafamidis náchylný preferenčne sa viazať na TTR napriek signifikantne vyššej koncentrácii albumínu (600 μM) v porovnaní s koncentráciou TTR (3,6 μM).

Biotransformácia a eliminácia

O vylučovaní tafamidisu žlčou u ľudí neexistuje jednoznačný dôkaz. Na základe predklinických údajov možno tvrdiť, že tafamidis sa metabolizuje glukuronidáciou a vylučuje prostredníctvom žlče. Táto cesta biotransformácie je u ľudí prijateľná, pretože približne 59 % z celkovej užitej dávky sa objaví v stolici a približne 22 % v moči. Na základe výsledkov populačnej farmakokinetiky je zdanlivý perorálny klírens tafamidis meglumínu 0,228 l/h a priemerný polčas v populácii je približne 49 hodín.

Linearita dávky a času

Expozícia tafamidis meglumínu pri dávkovaní jedenkrát denne sa zvyšovala so zvyšovaním dávky až do 480 mg pri jednej dávke a pri viacerých dávkach až do 80 mg/deň. Vo všeobecnosti bolo zvyšovanie priamo úmerné alebo takmer priamo úmerné dávke a klírens tafamidisu bol v danom čase stabilný.

Farmakokinetické parametre boli podobné po jednorazovom a opakovanom podaní 20 mg tafamidis meglumínu, čo naznačuje nedostatočnú indukciu alebo inhibíciu metabolizmu tafamidisu.

Účinky podávania tafamidis meglumínu v dávke 15 mg až 60 mg perorálneho roztoku po dobu 14 dní preukázali, že sa rovnovážny stav dosiahol na 14. deň.

Osobitné skupiny pacientov

*Porucha funkcie pečene*

Farmakokinetické údaje svedčia o zníženej systémovej expozícii (približne 40 %) a zvýšenom celkovom klírense (0,52 l/h oproti 0,31 l/h) tafamidis meglumínu u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (skóre podľa Childovej-Pughovej klasifikácie v rozmedzí 7 – 9 vrátane) v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi v dôsledku vyššej nenaviazanej frakcie tafamidisu. Aj keď pacienti so stredne závažnou poruchou funkcie pečene vykazujú nižšie hladiny TTR ako zdraví jednotlivci, úprava dávky nie je potrebná, pretože stoichiometria tafamidisu s jeho cieľovým proteínom TTR bude dostatočná na stabilizáciu TTR tetraméru. Expozícia tafamidisu u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene nie je známa.

*Porucha funkcie obličiek*

Tafamidis nebol osobitne vyhodnocovaný v štúdii zameranej na pacientov s poruchou funkcie obličiek. Vplyv klírensu kreatinínu na farmakokinetiku tafamidisu sa vyhodnocoval v populačnej farmakokinetickej analýze u pacientov s klírensom kreatinínu vyšším ako 18 ml/min. Farmakokinetické odhady neindikovali žiadny rozdiel v zdanlivom perorálnom klírense tafamidisu u pacientov s klírensom kreatinínu nižším ako 80 ml/min v porovnaní s tými, ktorých klírens kreatinínu bol vyšší alebo rovný 80 ml/min. Úprava dávky u týchto pacientov sa nepovažuje za potrebnú.

*Starší*

Na základe výsledkov z populačnej farmakokinetiky mali pacienti vo veku ≥ 65 rokov v priemere o 15 % nižšiu odhadovanú hodnotu zdanlivého perorálneho klírensu v rovnovážnom stave v porovnaní s pacientmi mladšími ako 65 rokov. Tento rozdiel v klírense však viedol k < 20 % zvýšeniam priemerných hodnôt Cmax a AUC v porovnaní s mladšími pacientmi a nie je klinický významný.

Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

Z *in vitro* údajov vyplýva, že tafamidis významne neinhibuje enzýmy cytochrómu P450 CYP1A2, CYP3A4, CYP3A5, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 a CYP2D6. Neočakáva sa, že by tafamidis spôsoboval klinicky relevantné liekové interakcie v dôsledku indukcie CYP1A2, CYP2B6 alebo CYP3A4.

*In vitro* štúdie naznačujú, že nie je pravdepodobné, že tafamidis v klinicky relevantných koncentráciách bude spôsobovať systémové liekové interakcie so substrátmi UDP glukuronozyltransferázy (UGT). Tafamidis môže inhibovať intestinálne aktivity UGT1A1.

Tafamidis v klinicky relevantných koncentráciách preukázal nízky potenciál inhibovať proteín multiliekovej rezistencie (Multi-Drug Resistant Protein - MDR1) (známy aj ako P-glykoproteín; P-gp) systémovo a v gastointestinálnom trakte (GI), inhibovať prenášač organických katiónov 2 (OCT2), multiliekový a toxínový extrúzny prenášač 1 (multidrug and toxin extrusion transporter 1 - MATE1) a MATE2K, polypeptid prenášajúci organické anióny 1B1 (organic anion transporting polypeptide 1B1 - OATP1B1) a OATP1B3.

**5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, reprodukčnej toxicity a vývinu, genotoxicity a karcinogénneho potenciálu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. V štúdiách toxicity po opakovanom podávaní a štúdiách karcinogenity sa pečeň prejavila ako cieľový orgán toxicity u rozdielnych skúmaných druhov. Účinky na pečeň sa pozorovali pri expozíciách približne ≥ 2,5-násobne vyšších ako je AUC u ľudí v ustálenom stave pri klinickej dávke 20 mg tafamidis meglumínu.

Vo vývinovej štúdii toxicity na zajacoch sa pozoroval mierny nárast malformácií a zmien kostry, potraty u niekoľkých samičiek, redukované embryofetálne prežívanie a zníženie fetálnej hmotnosti pri expozíciách približne ≥ 7,2-násobne vyšších ako AUC v rovnovážnom stave u ľudí pri klinickej dávke 20 mg tafamidis meglumínu.

Vo vývinovej štúdii s tafamidisom zameranej na prenatálny a postnatálny vývin potkanov bolo počas gravidity a laktácie po podávaní maternálnej dávky 15 a 30 mg/kg/deň zaznamenané znížené prežívanie mláďat a pokles hmotnosti. Znížené hmotnosti mláďat samčekov sa spájali s oneskoreným pohlavným dospievaním (oddelenie predkožky) pri 15mg/kg/deň. Znížená výkonnosť v teste Morrisonovým vodným labyrintom, zameranom na učenie a pamäť, sa pozorovala pri 15 mg/kg/deň. NOAEL (hladina, pri ktorej neboli pozorované nežiaduce účinky) pre životaschopnosť a rast potomstva prvej (F1) generácie po podávaní maternálnej dávky počas gravidity a laktácie s tafamidisom predstavovala 5 mg/kg/deň (human equivalent dose, ekvivalentná dávka pre človeka = 0,8 mg/kg/deň), čo je približne 4,6-násobok klinickej dávky 20 mg tafamidis meglumínu.

**6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

* 1. **Zoznam pomocných látok**

Obal kapsuly

želatína (E 441)

glycerín (E 422)

žltý oxid železitý (E 172)

sorbitan

sorbitol (E 420)

manitol (E 421)

oxid titaničitý (E 171)

čistená voda

Obsah kapsuly

makrogol 400 (E 1521)

sorbitanmonooleát (E 494)

polysorbát 80 (E 433)

Potlačový atrament (purpurová Opacode)

etylalkohol

izopropylalkohol

čistená voda

makrogol 400 (E 1521)

ftalát polyvinylacetátu

propylénglykol (E 1520)

karmín (E 120)

brilantná modrá FCF (E 133)

28 % hydroxid amónny (E 527)

**6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

**6.3 Čas použiteľnosti**

2 roky

* 1. **Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajte pri teplote do 25°C.

* 1. **Druh obalu a obsah balenia**

PVC/PA/alu/PVC-alu perforované blistre s jednotlivými dávkami.

Veľkosť balenia: balenie po 30 x 1 mäkká kapsula a multibalenie obsahujúce 90 (3 balenia po 30 x 1) mäkkých kapsúl.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

**6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

**7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Pfizer Europe MA EEIG

Boulevard de la Plaine 17

1050 Bruxelles

Belgicko

**8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

EU/1/11/717/001

EU/1/11/717/002

**9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 16. novembra 2011

Dátum posledného predĺženia registrácie: 22. júla 2016

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <https://www.ema.europa.eu>/.

Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

**1. NÁZOV LIEKU**

Vyndaqel 61 mg mäkké kapsuly

**2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE**

Jedna mäkká kapsula obsahuje 61 mg mikronizovaného tafamidisu.

Pomocná látka so známym účinkom

Jedna mäkká kapsula obsahuje nie viac ako 44 mg sorbitolu (E 420).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

**3. LIEKOVÁ FORMA**

Mäkká kapsula.

Červenohnedá, nepriehľadná, podlhovastá kapsula (približne 21 mm) s vytlačeným bielym nápisom „VYN 61“.

**4. KLINICKÉ ÚDAJE**

**4.1 Terapeutické indikácie**

Vyndaqel je indikovaný na liečbu hereditárnej transtyretínovej amyloidózy alebo transtyretínovej amyloidózy divokého typu (wild type) u dospelých pacientov s kardiomyopatiou (ATTR-CM).

**4.2 Dávkovanie a spôsob podávania**

Liečba pacientov sa má začať pod dohľadom odborného lekára so skúsenosťami v liečbe pacientov s amyloidózou alebo kardiomyopatiou.

V prípade podozrenia u pacientov s prítomnou špecifickou anamnézou alebo s príznakmi srdcového zlyhávania alebo kardiomyopatie, sa má pred začiatkom podávania tafamidisu vykonať etiologická diagnostika lekárom so skúsenosťami s liečbou amyloidózy alebo kardiomyopatie, aby sa potvrdila ATTR-CM a vylúčila AL amyloidóza, a to použitím príslušných vyhodnocovacích nástrojov, ako sú: kostná scintigrafia a vyhodnotenie krvi/moču a/alebo histologické vyhodnotenie prostredníctvom biopsie a transtyretínová (TTR) genotypizácia na stanovenie wild-type alebo hereditárneho typu.

Dávkovanie

Odporúčaná dávka je jedna kapsula Vyndaqelu 61 mg (tafamidis) podávaná perorálne jedenkrát denne (pozri časť 5.1).

Vyndaqel 61 mg (tafamidis) zodpovedá 80 mg tafamidis meglumínu. Tafamidis a tafamidis meglumín nie sú zameniteľné na mg báze (pozri časť 5.2).

Vyndaqel sa má začať užívať čo najskôr v priebehu ochorenia, aby klinická prospešnosť z hľadiska progresie ochorenia mohla byť evidentnejšia. Naopak, keď je kardiologické poškodenie súvisiace s amyloidom pokročilejšie, ako pri NYHA III. triedy, rozhodnutie o tom, či začať alebo pokračovať v liečbe je na posúdení lekára, so skúsenosťami s liečbou pacientov s amyloidózou alebo kardiomyopatiou (pozri časť 5.1). Klinické údaje o pacientoch s NYHA IV. triedy sú obmedzené.

Ak sa po užití dávky u pacienta objaví vracanie a vo zvratkoch je prítomná neporušená kapsula Vyndaqelu, potom sa má podľa možnosti užiť ďalšia dávka Vyndaqelu. Ak žiadna kapsula nie je prítomná, užitie ďalšej dávky nie je potrebné a v dávkovaní sa má pokračovať ďalší deň ako zvyčajne.

Osobitné skupiny pacientov

*Starší*

U starších pacientov (≥ 65 rokov) nie je potrebná žiadna úprava dávkovania (pozri časť 5.2).

*Porucha funkcie pečene a obličiek*

U pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo s miernou a stredne závažnou poruchou funkcie pečene nie je potrebná žiadna úprava dávkovania. Údaje u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu nižší alebo rovný 30 ml/min) sú obmedzené. U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene sa neuskutočnili štúdie s tafamidisom a odporúča sa postupovať s opatrnosťou (pozri časť 5.2).

*Pediatrická populácia*

Použitie tafamidisu sa netýka pediatrickej populácie.

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

Mäkké kapsuly sa majú prehltnúť celé a nemajú sa drviť ani deliť. Vyndaqel sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

**4.3 Kontraindikácie**

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

* 1. **Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

Ženy vo fertilnom veku majú počas liečby tafamidisom používať primeranú antikoncepciu a pokračovať v jej používaní 1 mesiac po skončení liečby tafamidisom (pozri časť 4.6).

Tafamidis sa má pridať k štandardnej starostlivosti pri liečbe pacientov s transtyretínovou amyloidózou. V rámci tejto štandardnej starostlivosti majú lekári pacientov monitorovať a pokračovať v posudzovaní potreby inej liečby vrátane potreby orgánovej transplantácie. Keďže nie sú k dispozícii žiadne údaje týkajúce sa užívania tafamidisu po orgánovej transplantácii, liečba tafamidisom sa má ukončiť u pacientov, ktorí podstúpia orgánovú transplantáciu.

Môže sa objaviť zvýšenie funkčných testov pečene a zníženie tyroxínu (pozri časť 4.5 a 4.8).

Tento liek obsahuje nie viac ako 44 mg sorbitolu v jednej kapsule. Sorbitol je zdrojom fruktózy.

Má sa vziať do úvahy aditívny účinok súbežne podávaných produktov obsahujúcich sorbitol (alebo fruktózu) a príjem sorbitolu (alebo fruktózy) v strave.

Obsah sorbitolu v liekoch na perorálne použitie môže ovplyvniť biologickú dostupnosť iných súbežne podávaných liekov na perorálne použitie.

**4.5 Liekové a iné interakcie**

V klinickej štúdii u zdravých dobrovoľníkov 20 mg tafamidis meglumínu neindukovalo ani neinhibovalo enzým CYP3A4 cytochrómu P450.

Tafimidis *in vitro* inhibuje eflux prenášača BCRP (proteín rezistencie rakoviny prsníka - breast cancer resistant protein) s IC50 = 1,16 µM a pri klinicky významných koncentráciách môže vyvolávať liekové interakcie so substrátmi tohto prenášača (napr. metotrexát, rosuvastatín, imatinib). V klinickej štúdii u zdravých účastníkov sa približne dvojnásobne zvýšila expozícia BCRP substrátu, rosuvastatínu, po viacerých dávkach 61 mg tafamidisu podávaného denne.

Tafamidis takisto inhibuje vychytávanie prenášačov OAT1 s IC50 = 2,9 µM a OAT3 (prenášač organických aniónov - organic anion transporter) s IC50 = 2,36 µM a pri klinicky významných koncentráciách môže vyvolávať liekové interakcie so substrátmi týchto prenášačov (napr. nesteroidové protizápalové lieky, bumetanid, furosemid, lamivudín, metotrexát, oseltamivir, tenofovir, ganciklovir, adefovir, cidofovir, zidovudín, zalcitabín). Na základe údajov *in vitro* boli maximálne predikované zmeny v AUC pre OAT1 a OAT3 substráty stanovené menej ako 1,25 pri 61 mg dávke tafamidisu. Preto sa neočakáva, že by inhibícia prenášačov OAT1 alebo OAT3 prostredníctvom tafamidisu viedla ku klinicky signifikantným interakciám.

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie, ktoré by hodnotili účinok iných liekov na tafamidis.

Abnormality v laboratórnych testoch

Tafamidis môže znižovať sérové koncentrácie celkového tyroxínu bez sprievodnej zmeny voľného tyroxínu (T4) alebo hormónu stimulujúceho štítnu žľazu (TSH - thyroid stimulating hormone). Toto pozorovanie týkajúce sa celkových hodnôt tyroxínu môže byť pravdepodobne spôsobené redukovaným viazaním tyroxínu na transtyretín (TTR) alebo jeho vytesňovaním z TTR v dôsledku vysokej väzobnej afinity tafamidisu k TTR receptoru pre tyroxín. Nepozorovali sa žiadne klinické nálezy, ktoré by zodpovedali dysfunkcii štítnej žľazy.

**4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

Ženy vo fertilnom veku

Z dôvodu jeho predĺženého polčasu majú ženy vo fertilnom veku počas liečby tafamidisom a počas jedného mesiaca po ukončení liečby používať antikoncepčné prostriedky.

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o užívaní tafamidisu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali vývojovú toxicitu (pozri časť 5.3). Tafamidis sa neodporúča užívať počas gravidity a u žien vo fertilnom veku nepoužívajúcich antikoncepciu.

Dojčenie

Dostupné údaje u zvierat preukázali vylučovanie tafamidisu do materského mlieka. Riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené. Tafamidis sa nemá užívať počas dojčenia.

Fertilita

V predklinických štúdiách sa nepozorovala žiadna porucha fertility (pozri časť 5.3).

**4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Podľa farmakodynamického a farmakokinetického profilu sa predpokladá, že tafamidis nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

**4.8 Nežiaduce účinky**

Súhrn bezpečnostného profilu

Bezpečnostné údaje odrážajú expozíciu 176 pacientov s ATTR-CM 80 mg (podávanými ako 4 x 20 mg) tafamidis meglumínu podávanými denne počas 30-mesačného placebom kontrolovaného skúšania u pacientov s diagnostikovanou ATTR-CM (pozri časť 5.1).

Frekvencia nežiaducich udalostí u pacientov liečených 80 mg tafamidis meglumínu bola vo všeobecnosti podobná a porovnateľná s placebom.

Nasledovné nežiaduce udalosti boli hlásené častejšie u pacientov liečených tafamidis meglumínom 80 mg v porovnaní s placebom: flatulencia [8 pacientov (4,5%) verzus 3 pacienti (1,7%)], zvýšenie funkčných testov pečene [6 pacientov (3,4%) verzus 2 pacienti (1,1%)]. Kauzálna súvislosť nebola potvrdená.

Bezpečnostné údaje pre 61 mg tafamidisu sú k dispozícii z nezaslepenej dlhodobej pokračovacej štúdie.

Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľke

Nižšie sú uvedené nežiaduce reakcie podľa tried orgánových systémov databázy MedDRA a na základe frekvencií podľa štandardných konvencií: veľmi časté (≥ 1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10) a menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100). V rámci každej kategórie frekvencie výskytu sú nežiaduce reakcie uvedené v poradí ich klesajúcej závažnosti. Nežiaduce reakcie uvedené v tabuľke nižšie sú z kumulatívnych klinických údajov u účastníkov s ATTR-CM.

|  |  |
| --- | --- |
| **Trieda orgánových systémov** | **Časté** |
| Poruchy gastrointestinálneho traktu | hnačka |
| Poruchy kože a podkožného tkaniva | vyrážka  pruritus |

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx).

**4.9 Predávkovanie**

Príznaky

S predávkovaním sú minimálne klinické skúsenosti. Počas klinických skúšaní dvaja pacienti s diagnostikovanou ATTR-CM neúmyselne užili jednu 160 mg dávku tafamidis meglumínu bez toho, aby došlo k akýmkoľvek asociovaným nežiaducim udalostiam. Najvyššia dávka tafamidis meglumínu podávaná zdravým dobrovoľníkom v klinickom skúšaní bola 480 mg ako jednorazová dávka. Pri tejto dávke bol hlásený jeden nežiaduci účinok súvisiaci s liečbou, mierne hordeolum.

Liečba

V prípade predávkovania by sa mali podľa potreby vykonať štandardné podporné opatrenia.

**5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

**5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Iné liečivá na centrálnu nervovú sústavu, ATC kód: N07XX08

Mechanizmus účinku

Tafamidis je selektívny stabilizátor TTR. Tafamidis sa viaže na TTR vo väzobných miestach pre tyroxín, pričom stabilizuje tetramér a spomaľuje jeho disociáciu na monoméry, čo je krok limitujúci rýchlosť amyloidogénneho procesu.

Farmakodynamické účinky

Transtyretínová amyloidóza je závažný invalidizujúci stav, ktorý je spôsobený akumuláciou rôznych nerozpustných vláknitých proteínov, alebo amyloidu, v tkanivách v množstvách postačujúcich na poškodenie normálnej funkcie. Disociácia transtyretínového tetraméru na monoméry je krok určujúci rýchlosť v patogenéze transtyretínovej amyloidózy. Poskladané monoméry podstúpia čiastočnú denaturáciu a vytvoria inak poskladané monomérne amyloidogénne intermediáty. Tieto intermediáty sa potom chybne poskladajú do rozpustných oligomérov, profilamentov, filamentov a amyloidových fibríl. Tafamidis sa s negatívnou kooperativitou viaže na dve väzobné miesta tyroxínu v prirodzenej tetramérnej forme transtyretínu, a tak zabraňuje disociácii na monoméry. Inhibícia disociácie TTR tetraméru je dôvodom na užívanie tafamidisu u pacientov s ATTR-CM.

TTR stabilizačný test sa využíval ako farmakodynamický marker a vyhodnocoval stabilitu TTR tetraméru.

Tafamidis stabilizoval aj TTR tetramér divokého typu, aj tetraméry 14 TTR variantov, keď sa klinicky testoval po podávaní tafamidisu jedenkrát denne. Tafamidis stabilizoval aj TTR tetramér 25 variantov testovaných *ex vivo*, čím sa demonštrovala stabilizácia TTR pre 40 amyloidogénnych TTR genotypov.

V multicentrickej, medzinárodnej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej, randomizovanej štúdii (pozri časť Klinická účinnosť a bezpečnosť) sa pozorovala stabilizácia TTR v 1. mesiaci a udržiavala sa až do 30. mesiaca.

Biomarkery asociované so srdcovým zlyhávaním (NT-proBNP a troponín I) favorizovali Vyndaqel oproti placebu.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť sa demonštrovala v multicentrickej, medzinárodnej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej, randomizovanej 3-ramennej štúdii u 441 pacientov s wild type alebo hereditárnou ATTR-CM.

Pacienti boli randomizovaní buď do skupiny, ktorej sa podával tafamidis meglumín 20 mg (n = 88) alebo 80 mg [podávaný ako štyri 20 mg kapsuly tafamidis meglumínu] (n = 176), alebo do zodpovedajúcej skupiny s placebom (n = 177) jedenkrát denne, navyše ku štandardnej starostlivosť (napr. diuretiká) počas 30 mesiacov. Priradenie liečby sa stratifikovalo podľa prítomnosti alebo neprítomnosti variantného TTR genotypu, ako aj podľa východiskovej závažnosti ochorenia (triedy NYHA). Tabuľka 1 opisuje demografické údaje pacientov a ich východiskové charakteristiky.

**Tabuľka 1: Demografické údaje pacientov a ich východiskové charakteristiky**

| **Charakteristika** | **Tafamidis spolu**  **N = 264** | **Placebo**  **N = 177** |
| --- | --- | --- |
| Vek — roky | | |
| Priemer (štandardná odchýlka) | 74,5 (7,2) | 74,1 (6,7) |
| Medián (minimum, maximum) | 75 (46, 88) | 74 (51, 89) |
| Pohlavie — počet (%) | | |
| Mužské | 241 (91,3) | 157 (88,7) |
| Ženské | 23 (8,7) | 20 (11,3) |
| *TTR* genotyp — počet (%) | | |
| ATTRm | 63 (23,9) | 43 (24,3) |
| ATTRwt | 201 (76,1) | 134 (75,7) |
| Trieda NYHA — počet (%) |  |  |
| NYHA I. triedy | 24 (9,1) | 13 (7,3) |
| NYHA II. triedy | 162 (61,4) | 101 (57,1) |
| NYHA III. triedy | 78 (29,5) | 63 (35,6) |

Skratky: ATTRm = variantný transtyretínový amyloid, ATTRwt = transtyretínový amyloid divokého typu, NYHA = New York Heart Association.

Primárna analýza využívala hierarchickú kombináciu aplikujúcu metódu podľa Finkelstein-Schoenfelda (F-S) na mortalitu zo všetkých príčin a frekvenciu hospitalizácií súvisiacich s kardiovaskulárnym ochorením, ktorá bola definovaná ako počet hospitalizácií pacienta (tzn. prijatí do nemocnice) z dôvodu morbidity súvisiacej s kardiovaskulárnym ochorením. Touto metódou sa porovnával každý pacient s každým iným pacientom v rámci každej vrstvy párovým spôsobom, ktorý prebiehal hierarchickým spôsobom využívajúcim mortalitu zo všetkých príčin a následne frekvenciu hospitalizácií súvisiacu s kardiovaskulárnym ochorením, keď sa pacienti nedali diferencovať na základe mortality.

Táto analýza demonštrovala signifikantnú redukciu (p = 0,0006) mortality zo všetkých príčin a frekvencie hospitalizácií súvisiacich s kardiovaskulárnym ochorením v spojenej skupine tafamidis v dávkach 20 mg a 80 mg verzus placebo (tabuľka 2).

**Tabuľka 2:** **Primárna analýza s použitím metódy podľa Finkelstein-Schoenfelda (F-S) pre mortalitu zo všetkých príčin a frekvencie hospitalizácií súvisiacich s kardiovaskulárnym ochorením**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Primárna analýza** | **Tafamidis spolu**  **N = 264** | **Placebo**  **N = 177** |
| Počet (%) živých pacientov\* v 30. mesiaci | 186 (70,5) | 101 (57,1) |
| Priemerný počet hospitalizácií súvisiacich s kardiovaskulárnym ochorením počas 30 mesiacov (na pacienta za rok) u tých pacientov, ktorí žili v 30. mesiaci† | 0,297 | 0,455 |
| p-hodnota podľa F-S metódy | 0,0006 | |

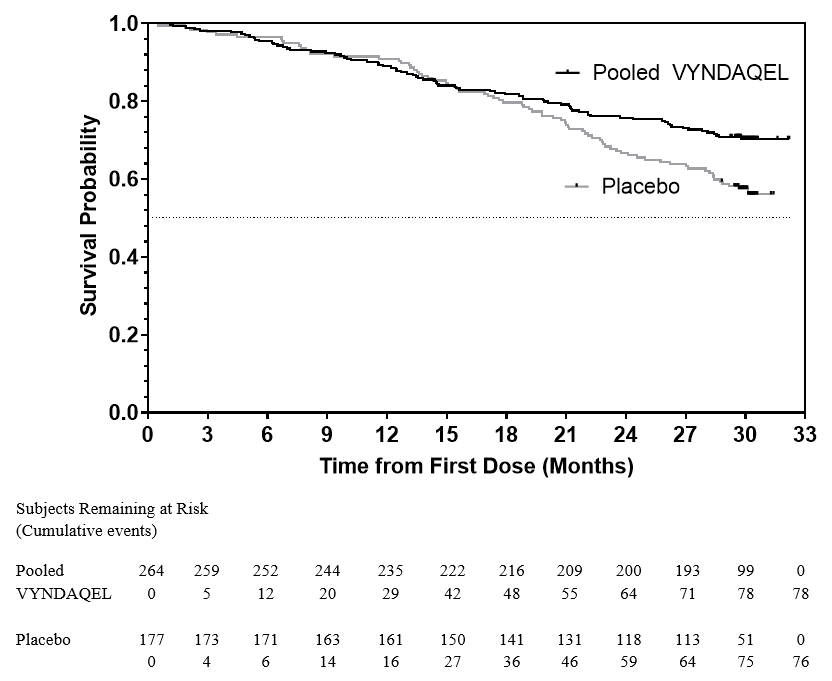
\* Transplantácia srdca a implantácia zariadenia na mechanickú podporu srdca sa považujú za indikátory blížiaceho sa terminálneho štádia. Z tohto dôvodu sa v analýze k týmto pacientom pristupovalo rovnako ako k prípadom úmrtia a títo pacienti neboli zahrnutí do „počtu živých pacientov v 30. mesiaci“, aj keď boli nažive na základe sledovacieho vyhodnocovania životných funkcií v 30. mesiaci.

† Deskriptívny priemer tých pacientov, ktorí sú nažive po 30 mesiacoch.

Analýza individuálnych komponentov primárnej analýzy (mortalita zo všetkých príčin a hospitalizácia súvisiaca s kardiovaskulárnym ochorením) tiež demonštrovala významné redukcie pre tafamidis verzus placebo.

Miera rizika na základe Coxovho modelu proporcionálnych rizík mortality zo všetkých príčin bola 0,698 (95 % IS 0,508; 0,958), z čoho vyplýva 30,2 % redukcia rizika smrti v porovnaní s placebo skupinou (p = 0,0259). Kaplan-Meierov graf mortality zo všetkých príčin vo vzťahu k času je znázornený na obrázku 1.

**Obrázok 1: Mortalita zo všetkých príčin\***



Naďalej ohrození pacienti

(Kumulatívne udalosti)

**Pravdepodobnosť prežívania**

**1.0**

**0.8**

**0.6**

**0.4**

**0.2**

**0.0**

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

Placebo

VYNDAQEL spolu

0 **3 6 9 12 15 18 21 24 27 30 33**

**Čas od prvej dávky (mesiace)**

\* Transplantácia srdca a implantácia zariadenia na mechanickú podporu srdca sa považujú za indikátory blížiaceho sa terminálneho štádia. Miera rizika na základe Coxovho modelu proporcionálnych rizík, pričom faktormi boli liečba, TTR genotyp (variantový a štandardný) a východisková New York Heart Association (NYHA) klasifikácia (NYHA I. a II. Triedy spolu a NYHA III. triedy).

Pri podávaní tafamidisu došlo k významne nižšiemu počtu hospitalizácií súvisiacich s kardiovaskulárnym ochorením ako pri placebe, s 32,4 % redukciou rizika (tabuľka 3).

**Tabuľka 3: Frekvencia hospitalizácií súvisiacich s kardiovaskulárnym ochorením**

|  | **Tafamidis spolu**  **N = 264** | **Placebo**  **N = 177** |
| --- | --- | --- |
| Celkový (%) počet pacientov s hospitalizáciami súvisiacimi s kardiovaskulárnym ochorením | 138 (52,3) | 107 (60,5) |
| Hospitalizácie súvisiace s kardiovaskulárnym ochorením za rok\* | 0,4750 | 0,7025 |
| Rozdiel medzi liečbou tafamidisom a placebom (relatívna miera rizika)\* | 0,6761 | |
| p-hodnota\* | < 0,0001 | |

Skratka: NYHA=New York Heart Association.

\* Táto analýza bola založená na Poissonovom regresnom modeli, pričom faktormi boli liečba, TTR genotyp (variantový alebo wild type), východisková New York Heart Association (NYHA) klasifikácia (spolu NYHA I. a II. triedy a NYHA III. triedy), interakcia medzi liečbou a TTR genotypom a interakcia medzi liečbou a východiskovou NYHA klasifikáciou.

Účinok liečby tafamidisom na funkčnú kapacitu a zdravotný stav sa vyhodnocoval 6-minútovým testom chôdze (6MWT) a skóre Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-Overall Summary (KCCQ-OS) (pozostávajúcom z domén pre celkové príznaky, fyzické limity, kvalitu života a sociálne limity). Významný účinok liečby favorizujúci tafamidis sa prvýkrát pozoroval v 6. mesiaci a konzistentne pretrvával do 30. mesiaca ako pri 6MWT vzdialenosti, tak aj pri KCCQ-OS skóre (tabuľka 4).

**Tabuľka 4: 6MWT a KCCQ-OS a zložkové doménové skóre**

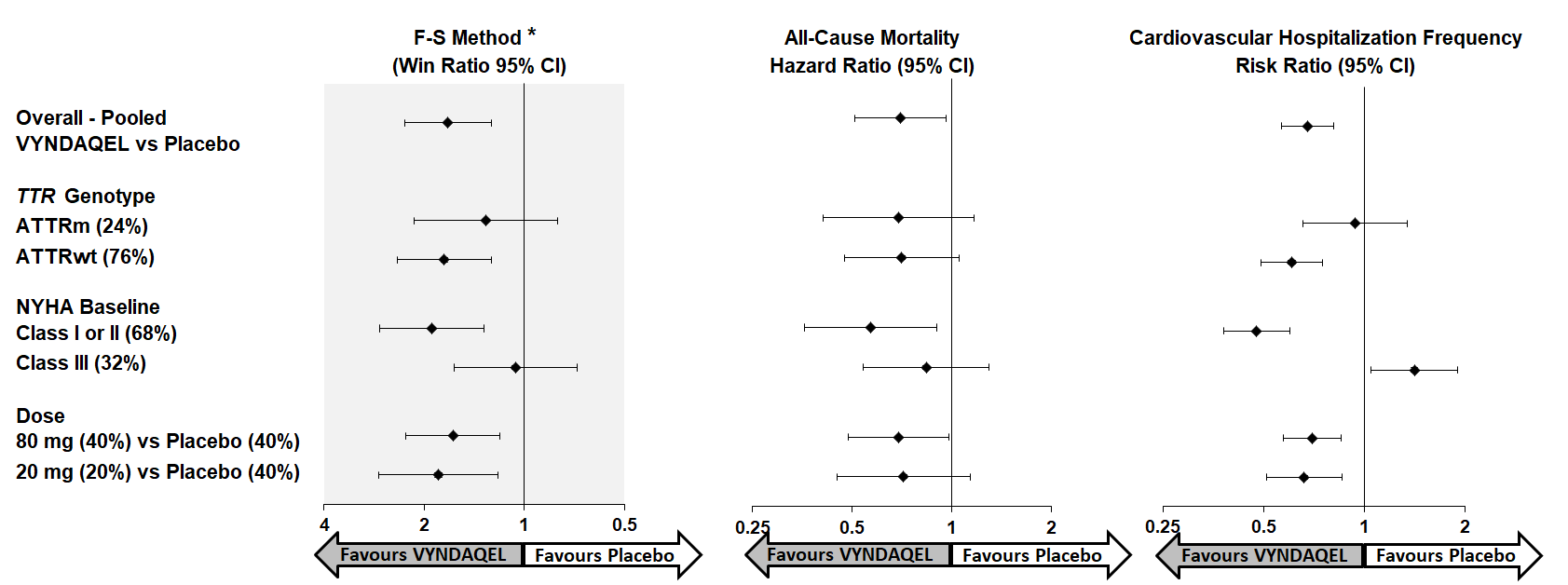
| **Koncové ukazovatele** | **Východiskový priemer (SD)** | | **Zmena oproti východiskovej hodnote v 30. mesiaci, LS priemer (SE)** | | **Rozdiel medzi liečbou a placebom**  **LS priemer (95 % IS)** | ***p-hodnota*** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Tafamidis spolu**  **N = 264** | **Placebo**  **N = 177** | **Tafamidis spolu** | **Placebo** |
| **6MWT\* (metre)** | 350,55  (121,30) | 353,26  (125,98) | -54,87  (5,07) | -130,55  (9,80) | 75,68  (57,56; 93,80) | *p*< 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) | *p*< 0,0001 |

\*Vyššie hodnoty indikujú lepší zdravotný stav.

Skratky: 6MWT = 6-minútový test chôdze; KCCQ-OS = Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-Overall Summary; LS = metóda najmenších štvorcov; IS = interval spoľahlivosti.

Výsledky F-S metódy prezentované prostredníctvom pomeru „výhier“ pre kombinovaný koncový ukazovateľ a jeho komponenty (mortalita zo všetkých príčin a frekvencia hospitalizácií súvisiacich s kardiovaskulárnym ochorením) konzistentne favorizovali tafamidis oproti placebu podľa dávky a naprieč všetkými podskupinami (wild type, variantný a NYHA I. a II. triedy a III. triedy) okrem frekvencie hospitalizácií súvisiacich s kardiovaskulárnym ochorením v NYHA III. triedy (obrázok 2), ktorých počet bol vyšší v skupine liečenej tafamidisom v porovnaní s placebom (pozri časť 4.2). Analýzy 6MWT a KCCQ-OS tiež favorizovali tafamidis oproti placebu v každej podskupine.

**Obrázok 2: Výsledky F-S metódy a komponenty podľa podskupín a dávky**



**F-S Metóda \***

**(Pomer výhier 95 % lS)**

**Favorizuje Placebo**

**Favorizuje VYNDAQEL**

**Favorizuje Placebo**

**Favorizuje VYNDAQEL**

**Favorizuje VYNDAQEL**

**Favorizuje Placebo**

**Frekvencia kardiovaskulárnych hospitalizácií**

**Pomer rizika (95 % lS)**

**Mortality zo všetkých príčin**

**Miera rizika (95 % lS)**

**0,25 0,5 1 2**

**0,25 0.5 1 2**

**4 2 1 0,5**

**Celkovo – spolu**

**VYNDAQEL vs Placebo**

***TTR* Genotyp**

**ATTRm (24%)**

**ATTRwt (76%)**

**NYHA východisková hodnota**

**I. alebo II. trieda (68%)**

**III. trieda (32%)**

**Dávka**

**80 mg (40%) vs placebo (40%)**

**20 mg (20%) vs placebo (40%)**

Skratky: ATTRm = variantný transtyretínový amyloid, ATTRwt = transtyretínový amyloid divokého typu, F - S = Finkelstein‑Schoenfeld, IS = interval spoľahlivosti.

\* F-S výsledky prezentované použitím pomeru „výhier“(na základe mortality zo všetkých príčin a frekvencie hospitalizácií v súvislosti s kardiovaskulárnym ochorením). Pomer „výhier“ je počet párov liečených pacientov, ktorí boli úspešní, vydelený počtom párov pacientov v placebo skupine, ktorí boli úspešní.

Transplantácia srdca a implantácia zariadenia na mechanickú podporu srdca sa považujú za rovnaké prípady ako úmrtie.

Aplikovaním metódy F-S na každú dávkovú skupinu individuálne, tafamidis redukoval kombináciu mortality zo všetkých príčin a frekvenciu hospitalizácií súvisiacich s kardiologickým ochorením pre ako 80 mg tak aj 20 mg dávky v porovnaní s placebom (p=0,0030 a p=0,0048 v tomto poradí). Výsledky primárnej analýzy, 6MWT v 30. mesiaci boli štatisticky signifikantné pre dávky tafamidis meglumínu 80 mg aj 20 mg v porovnaní s placebom, s podobnými výsledkami pre obe dávky.

Dáta o účinnosti pre 61 mg tafamidisu nie sú k dispozícii, nakoľko táto formulácia sa nehodnotila v dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej, randomizovanej štúdii fázy 3. Relatívna biologická dostupnosť tafamidisu 61 mg je podobná tafamidis meglumínu 80 mg v rovnovážnom stave (pozri časť 5.2).

Supraterapeutická jednorazová perorálna dávka 400 mg roztoku tafamidis meglumínu u zdravých dobrovoľníkov nepreukázala žiadne predĺženie QTc intervalu.

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdii s tafamidisom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie s transtyretínovou amyloidózou(informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

**5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Absorpcia

Po perorálnom podaní mäkkej kapsuly jedenkrát denne sa maximálna vrcholová koncentrácia (Cmax) dosiahne za strednú dobu (tmax) 4 hodiny pre tafamidis 61 mg a 2 hodiny pre tafamidis meglumín 80 mg (4 x 20 mg), ak sa dávka užije nalačno. Súbežné požitie vysokokalorického jedla s vysokým obsahom tuku zmenilo rýchlosť absorpcie, ale nie rozsah absorpcie. Tieto výsledky podporujú podávanie tafamidisu s jedlom alebo bez jedla.

Distribúcia

Tafamidis sa výrazne viaže na plazmatické proteíny (> 99 %). Zdanlivý distribučný objem v ustálenom stave je 18,5 litra.

Rozsah väzby tafamidisu na plazmatické proteíny sa vyhodnocoval s použitím živočíšnej a ľudskej plazmy. Afinita tafamidisu k TTR je vyššia ako afinita pre albumín. Preto je tafamidis náchylný preferenčne sa viazať k TTR napriek signifikantne vyššej koncentrácii albumínu (600 μM) v porovnaní s koncentráciou TTR (3,6 μM).

Biotransformácia a eliminácia

O vylučovaní tafamidisu žlčou u ľudí neexistuje jednoznačný dôkaz. Na základe predklinických údajov možno tvrdiť, že tafamidis sa metabolizuje glukuronidáciou a vylučuje prostredníctvom žlče. Táto cesta biotransformácie je u ľudí prijateľná, pretože približne 59 % z celkovej užitej dávky sa objaví v stolici a približne 22 % v moči. Na základe výsledkov populačnej farmakokinetiky je zdanlivý perorálny klírens tafamidis meglumínu 0,263 l/h a priemerný polčas v populácii je približne 49 hodín.

Linearita dávky a času

Expozícia tafamidis meglumínu pri dávkovaní jedenkrát denne sa zvyšovala so zvyšovaním dávky až do 480 mg pri jednej dávke a pri viacerých dávkach až do 80 mg/deň. Vo všeobecnosti bolo zvyšovanie priamo úmerné alebo takmer priamo úmerné dávke a klírens tafamidisu bol v danom čase stabilný.

Relatívna biologická dostupnosť tafamidisu 61 mg je podobná relatívnej biologickej dostupnosti tafamidis meglumínu 80 mg v ustálenom stave. Tafamidis a tafamidis meglumín nie sú zameniteľné na mg báze.

Farmakokinetické parametre boli podobné po jednorazovom a opakovanom podaní 20 mg tafamidis meglumínu, čo naznačuje nedostatočnú indukciu alebo inhibíciu metabolizmu tafamidisu.

Účinky podávania tafamidis meglumínu v dávke 15 mg až 60 mg perorálneho roztoku po dobu 14 dní preukázali, že sa rovnovážny stav dosiahol na 14. deň.

Osobitné skupiny pacientov

*Porucha funkcie pečene*

Farmakokinetické údaje svedčia o zníženej systémovej expozícii (približne 40 %) a zvýšenom celkovom klírense (0,52 l/h oproti 0,31 l/h) tafamidis meglumínu u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (skóre podľa Childovej-Pughovej klasifikácie v rozmedzí 7 – 9 vrátane) v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi v dôsledku vyššej nenaviazanej frakcie tafamidisu. Aj keď pacienti so stredne závažnou poruchou funkcie pečene vykazujú nižšie hladiny TTR ako zdraví jednotlivci, úprava dávky nie je potrebná, pretože stoichiometria tafamidisu s jeho cieľovým proteínom TTR bude dostatočná na stabilizáciu TTR tetraméru. Expozícia tafamidisu u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene nie je známa.

*Porucha funkcie obličiek*

Tafamidis nebol osobitne vyhodnocovaný v štúdii zameranej na pacientov s poruchou funkcie obličiek. Vplyv klírensu kreatinínu na farmakokinetiku tafamidisu sa vyhodnocoval v populačnej farmakokinetickej analýze u pacientov s klírensom kreatinínu vyšším ako 18 ml/min. Farmakokinetické odhady neindikovali žiadny rozdiel v zdanlivom perorálnom klírense tafamidisu u pacientov s klírensom kreatinínu nižším ako 80 ml/min v porovnaní s tými, ktorých klírens kreatinínu bol vyšší alebo rovný 80 ml/min. Úprava dávky u týchto pacientov sa nepovažuje za potrebnú.

*Starší*

Na základe výsledkov z populačnej farmakokinetiky mali pacienti vo veku ≥ 65 rokov v priemere o 15 % nižšiu odhadovanú hodnotu zdanlivého perorálneho klírensu v rovnovážnom stave v porovnaní s pacientmi mladšími ako 65 rokov. Tento rozdiel v klírense však viedol k < 20 % zvýšeniam priemerných hodnôt Cmax a AUC v porovnaní s mladšími pacientmi a nie je klinický významný.

Farmakokinetické/farmakodynamické vzťahy

Z *in vitro* údajov vyplýva, že tafamidis významne neinhibuje enzýmy cytochrómu P450 CYP1A2, CYP3A4, CYP3A5, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 a CYP2D6. Neočakáva sa, že by tafamidis spôsoboval klinicky relevantné liekové interakcie v dôsledku indukcie CYP1A2, CYP2B6 alebo CYP3A4.

*In vitro* štúdie naznačujú, že nie je pravdepodobné, že tafamidis v klinicky relevantných koncentráciách bude spôsobovať systémové liekové interakcie so substrátmi UDP glukuronozyltransferázy (UGT). Tafamidis môže inhibovať intestinálne aktivity UGT1A1.

Tafamidis v klinicky relevantných koncentráciách preukazoval nízky potenciál inhibovať proteín multiliekovej rezistencie (Multi-Drug Resistant Protein - MDR1) (známy aj ako P-glykoproteín; P-gp) systémovo a v gastointestinálnom trakte (GI), inhibovať prenášač organických katiónov 2 (OCT2), multiliekový a toxínový extrúzny prenášač 1 (multidrug and toxin extrusion transporter 1 - MATE1) a MATE2K, polypeptid prenášajúci organické anióny 1B1 (organic anion transporting polypeptide 1B1 - OATP1B1) a OATP1B3.

**5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, reprodukčnej toxicity a vývinu, genotoxicity a karcinogénneho potenciálu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. V štúdiách toxicity po opakovanom podávaní a štúdiách karcinogenity sa pečeň prejavila ako cieľový orgán toxicity u rozdielnych skúmaných druhov. Účinky na pečeň sa pozorovali pri expozíciách približne rovnakých ako je AUC u ľudí v ustálenom stave pri klinickej dávke 61 mg tafamidisu.

Vo vývinovej štúdii toxicity na zajacoch sa pozoroval mierny nárast malformácií a zmien kostry, potraty u niekoľkých samičiek, redukované embryofetálne prežívanie a zníženie fetálnej hmotnosti pri expozíciách približne ≥ 2,1-krát vyšších ako AUC v rovnovážnom stave u ľudí pri klinickej dávke 61 mg tafamidisu.

Vo vývinovej štúdii s tafamidisom zameranej na prenatálny a postnatálny vývin potkanov bolo počas gravidity a laktácie po podávaní maternálnej dávky 15 a 30 mg/kg/deň zaznamenané znížené prežívanie mláďat a pokles hmotnosti. Znížené hmotnosti mláďat samčekov sa spájali s oneskoreným pohlavným dospievaním (oddelenie predkožky) pri 15 mg/kg/deň. Znížená výkonnosť v teste Morrisonovým vodným labyrintom, zameranom na učenie a pamäť sa pozorovala pri 15 mg/kg/deň. NOAEL (hladina, pri ktorej neboli pozorované nežiaduce účinky) pre životaschopnosť a rast potomstva prvej (F1) generácie po podávaní maternálnej dávky počas gravidity a laktácie s tafamidisom predstavovala 5 mg/kg/deň (human equivalent dose, ekvivalentná dávka pre človeka = 0,8 mg/kg/deň), čo sa približne rovná klinickej dávke 61 mg tafamidisu.

**6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

* 1. **Zoznam pomocných látok**

Obal kapsuly

želatína (E 441)

glycerín (E 422)

červený oxid železitý (E 172)

sorbitan

sorbitol (E 420)

manitol (E 421)

čistená voda

Obsah kapsuly

makrogol 400 (E 1521)

polysorbát 20 (E 432)

povidón (K-hodnota 90)

butylovaný hydroxytoluén (E 321)

Potlačový atrament (biela Opacode)

etylalkohol

izopropylalkohol

čistená voda

makrogol 400 (E 1521)

ftalát polyvinylacetátu

propylénglykol (E 1520)

oxid titaničitý (E 171)

28 % hydroxid amónny (E 527)

**6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

**6.3 Čas použiteľnosti**

2 roky

* 1. **Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Žiadne.

* 1. **Druh obalu a obsah balenia**

PVC/PA/alu/PVC-alu perforované blistre s jednotlivými dávkami.

Veľkosť balenia: balenie po 30 x 1 mäkká kapsula a multibalenie obsahujúce 90 (3 balenia po 30 x 1) mäkkých kapsúl.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

**6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

**7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Pfizer Europe MA EEIG

Boulevard de la Plaine 17

1050 Bruxelles

Belgicko

**8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

EU/1/11/717/003

EU/1/11/717/004

**9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 16. novembra 2011

Dátum posledného predĺženia registrácie: 22. júla 2016

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <https://www.ema.europa.eu>/.

**PRÍLOHA II**

**A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**

**B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**

**C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

**D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA tÝkajúce sa BEZPEČNÉho A ÚČINNÉho POUŽÍVANIA LIEKU**

**E. OSOBITNÉ POŽIADAVKY NA SPLNENIE POSTREGISTRAČNÝCH OPATRENÍ PRI REGISTRÁCII ZA MIMORIADNYCH OKOLNOSTÍ**

# A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

Pfizer Service Company BV

Hermeslaan 11

1932 Zaventem

Belgicko

alebo

Millmount Healthcare Limited

Block 7, City North Business Campus

Stamullen

K32 YD60

Írsko

alebo

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH

Mooswaldallee 1

79108 Freiburg Im Breisgau

Nemecko

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

# B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

# C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

* **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

# D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

* **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

* na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
* vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).
* **Nadstavbové opatrenia na minimalizáciu rizika**

Pre uvedením Vyndaqelu (tafamidis) na trh v každom členskom štáte má držiteľ s príslušnou národnou kompetentnou autoritou odsúhlasiť obsah a formát Príručky pre predpisujúceho lekára, vrátane spôsobu komunikácie, spôsobu distribúcie a akýchkoľvek ďalších aspektov programu.

Cieľom Príručky pre predpisujúceho lekára je zvýšenie povedomia predpisujúceho lekára o:

* Potrebe informovať pacientov o príslušných opatreniach počas užívania lieku, obzvlášť ako sa vyhnúť gravidite a o potrebe používania účinnej antikoncepcie.
* Odporúčaní pacientkam ihneď informovať ich lekára o užívaní tafamidisu počas (alebo vrátane1 mesiaca pred) tehotenstva, aby toto lekár nahlásil a posúdil.
* Zúčastnení sa programu zvýšeného dohľadu nad výsledkami gravidity pri liečbe tafamidisom (Tafamidis Enhanced Surveillance for Pregnancy Outcomes, TESPO) v prípade užívania tafamidisu počas tehotenstva, aby sa tak získali ďalšie údaje o výsledku gravidity, pôrode, zdraví novorodenca/dieťaťa a údaje po uplynutí 12 mesiacov; detaily o tom, ako hlásiť graviditu u žien, ktoré užívajú Vyndaqel (tafamidis) budú poskytnuté.
* Odporúčaní pacientom obrátiť sa na svojho lekára v prípade výskytu akýchkoľvek nežiaducich udalostí, počas užívania tafamidisu a pripomenutí lekárom a lekárnikom požiadavku hlásiť podozrenie na nežiaducu reakciu súvisiacu s Vyndaqelom (tafamidisom).
* Klinických kritériách na diagnostiku ATTR-CM predtým, ako sa tafamidis predpíše, aby sa tak predišlo používaniu u pacientov, ktorí nespĺňajú podmienky.

# E. OSOBITNÉ POŽIADAVKY NA SPLNENIE POSTREGISTRAČNÝCH OPATRENÍ PRI REGISTRÁCII ZA MIMORIADNYCH OKOLNOSTÍ

Táto registrácia bola schválená za mimoriadnych okolností, a preto má podľa článku 14 ods. 8 nariadenia (ES) 726/2004 držiteľ rozhodnutia o registrácii do určeného termínu vykonať nasledujúce opatrenia:

| **Popis** | **Termín vykonania** |
| --- | --- |
| Držiteľ rozhodnutia o registrácii každý rok poskytne aktualizácie akýchkoľvek nových informácií týkajúcich sa účinkov Vyndaqelu na progresiu ochorenia a jeho dlhodobej bezpečnosti u pacientov s mutáciou inou ako Val30Met. | Ročne spolu s periodicky aktualizovanými správami o bezpečnosti (keď je to aplikovateľné) |

**PRÍLOHA III**

**OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

# A. OZNAČENIE OBALU

|  |
| --- |
| **ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**  **ŠKATUĽKA**  **Balenie po 30 x 1 mäkká kapsula – S BLUE BOXOM** |

|  |
| --- |
| **1. NÁZOV LIEKU** |

Vyndaqel 20 mg mäkké kapsuly

tafamidis meglumín

|  |
| --- |
| **2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)** |

Jedna mäkká kapsula obsahuje 20mg mikronizovaného tafamidis meglumínu zodpovedajúceho 12,2 mg tafamidisu.

|  |
| --- |
| **3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK** |

Kapsula obsahuje sorbitol (E 420). Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii.

|  |
| --- |
| **4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH** |

30 x 1 mäkká kapsula

|  |
| --- |
| **5. SPÔSOB A CESTA (CESTY)** **PODANIA** |

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie

Vybratie kapsuly: oddeľte jednu dávku na blistri a pretlačte cez hliníkovú fóliu.

|  |
| --- |
| **6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ** |

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

|  |
| --- |
| **7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ** |

|  |
| --- |
| **8. DÁTUM EXSPIRÁCIE** |

EXP

|  |
| --- |
| **9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE** |

Uchovávajte pri teplote do 25 °C.

|  |
| --- |
| **10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ** |

|  |
| --- |
| **11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII** |

Pfizer Europe MA EEIG

Boulevard de la Plaine 17

1050 Bruxelles

Belgicko

|  |
| --- |
| **12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO** |

EU/1/11/717/001

|  |
| --- |
| **13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE** |

Lot

|  |
| --- |
| **14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA** |

|  |
| --- |
| **15. POKYNY NA POUŽITIE** |

|  |
| --- |
| **16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME** |

Vyndaqel 20 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR - ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC {číslo}

SN {číslo}

NN {číslo}

|  |
| --- |
| **ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**  **VONKAJŠIA ŠKATUĽKA**  **Multibalenie po 90 (3 balenia po 30 x 1) mäkkých kapsúl – S BLUE BOXOM** |

|  |
| --- |
| **1. NÁZOV LIEKU** |

Vyndaqel 20 mg mäkké kapsuly

tafamidis meglumín

|  |
| --- |
| **2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)** |

Jedna mäkká kapsula obsahuje 20 mg mikronizovaného tafamidis meglumínu zodpovedajúceho 12,2 mg tafamidisu.

|  |
| --- |
| **3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK** |

Kapsula obsahuje sorbitol (E 420). Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii.

|  |
| --- |
| **4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH** |

Multibalenie: 90 (3 balenia po 30 x 1) mäkkých kapsúl

|  |
| --- |
| **5. SPÔSOB A CESTA (CESTY)** **PODANIA** |

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie

Vybratie kapsuly: oddeľte jednu dávku na blistri a pretlačte cez hliníkovú fóliu.

|  |
| --- |
| **6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ** |

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

|  |
| --- |
| **7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ** |

|  |
| --- |
| **8. DÁTUM EXSPIRÁCIE** |

EXP

|  |
| --- |
| **9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE** |

Uchovávajte pri teplote do 25 °C.

|  |
| --- |
| **10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ** |

|  |
| --- |
| **11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII** |

Pfizer Europe MA EEIG

Boulevard de la Plaine 17

1050 Bruxelles

Belgicko

|  |
| --- |
| **12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO** |

EU/1/11/717/002

|  |
| --- |
| **13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE** |

Lot

|  |
| --- |
| **14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA** |

|  |
| --- |
| **15. POKYNY NA POUŽITIE** |

|  |
| --- |
| **16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME** |

Vyndaqel 20 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR - ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC {číslo}

SN {číslo}

NN {číslo}

|  |
| --- |
| **ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**  **VNÚTORNÁ ŠKATUĽKA**  **Balenie po 30 – pre multibalenie po 90 (3 balenia po 30 x 1) mäkkých kapsúl – BEZ BLUE BOXU** |

|  |
| --- |
| **1. NÁZOV LIEKU** |

Vyndaqel 20 mg mäkké kapsuly

tafamidis meglumín

|  |
| --- |
| **2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)** |

Jedna mäkká kapsula obsahuje 20 mg mikronizovaného tafamidis meglumínu zodpovedajúceho 12,2 mg tafamidisu.

|  |
| --- |
| **3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK** |

Kapsula obsahuje sorbitol (E 420). Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii.

|  |
| --- |
| **4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH** |

30 x 1 mäkká kapsula. Súčasť multibalenia, nesmie sa predávať samostatne.

|  |
| --- |
| **5. SPÔSOB A CESTA (CESTY)** **PODANIA** |

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie

Vybratie kapsuly: oddeľte jednu dávku na blistri a pretlačte cez hliníkovú fóliu.

|  |
| --- |
| **6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ** |

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

|  |
| --- |
| **7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ** |

|  |
| --- |
| **8. DÁTUM EXSPIRÁCIE** |

EXP

|  |
| --- |
| **9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE** |

Uchovávajte pri teplote do 25 °C.

|  |
| --- |
| **10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ** |

|  |
| --- |
| **11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII** |

Pfizer Europe MA EEIG

Boulevard de la Plaine 17

1050 Bruxelles

Belgicko

|  |
| --- |
| **12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO** |

EU/1/11/717/002

|  |
| --- |
| **13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE** |

Lot

|  |
| --- |
| **14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA** |

|  |
| --- |
| **15. POKYNY NA POUŽITIE** |

|  |
| --- |
| **16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME** |

Vyndaqel 20 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Neaplikovateľné.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR - ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

Neaplikovateľné.

|  |
| --- |
| **MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**  **BLISTER**  **Perforovaný blister s jednotlivými dávkami po 10 x 20 mg mäkkých kapsúl Vyndaqel** |

|  |
| --- |
| **1. NÁZOV LIEKU** |

Vyndaqel 20 mg mäkké kapsuly

tafamidis meglumín

|  |
| --- |
| **2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII** |

Pfizer Europe MA EEIG (ako logo držiteľa rozhodnutia o registrácii)

|  |
| --- |
| **3. DÁTUM EXSPIRÁCIE** |

EXP

|  |
| --- |
| **4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE** |

Lot

|  |
| --- |
| **5. INÉ** |

|  |
| --- |
| **ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**  **ŠKATUĽKA**  **Balenie po 30 x 1 mäkká kapsula – S BLUE BOXOM** |

|  |
| --- |
| **1. NÁZOV LIEKU** |

Vyndaqel 61 mg mäkké kapsuly

tafamidis

|  |
| --- |
| **2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)** |

Jedna mäkká kapsula obsahuje 61 mg mikronizovaného tafamidisu.

|  |
| --- |
| **3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK** |

Kapsula obsahuje sorbitol (E 420). Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii.

|  |
| --- |
| **4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH** |

30 x 1 mäkká kapsula

|  |
| --- |
| **5. SPÔSOB A CESTA (CESTY)** **PODANIA** |

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie

Vybratie kapsuly: oddeľte jednu dávku na blistri a pretlačte cez hliníkovú fóliu.

|  |
| --- |
| **6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ** |

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

|  |
| --- |
| **7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ** |

|  |
| --- |
| **8. DÁTUM EXSPIRÁCIE** |

EXP

|  |
| --- |
| **9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE** |

|  |
| --- |
| **10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ** |

|  |
| --- |
| **11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII** |

Pfizer Europe MA EEIG

Boulevard de la Plaine 17

1050 Bruxelles

Belgicko

|  |
| --- |
| **12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO** |

EU/1/11/717/003

|  |
| --- |
| **13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE** |

Lot

|  |
| --- |
| **14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA** |

|  |
| --- |
| **15. POKYNY NA POUŽITIE** |

|  |
| --- |
| **16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME** |

Vyndaqel 61 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR - ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC {číslo}

SN {číslo}

NN {číslo}

|  |
| --- |
| **ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**  **VONKAJŠIA ŠKATUĽKA**  **Multibalenie po 90 (3 balenia po 30 x 1) mäkkých kapsúl – S BLUE BOXOM** |

|  |
| --- |
| **1. NÁZOV LIEKU** |

Vyndaqel 61 mg mäkké kapsuly

tafamidis

|  |
| --- |
| **2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)** |

Jedna mäkká kapsula obsahuje 61 mg mikronizovaného tafamidisu.

|  |
| --- |
| **3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK** |

Kapsula obsahuje sorbitol (E 420). Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii.

|  |
| --- |
| **4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH** |

Multibalenie: 90 (3 balenia po 30 x 1) mäkkých kapsúl

|  |
| --- |
| **5. SPÔSOB A CESTA (CESTY)** **PODANIA** |

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie

Vybratie kapsuly: oddeľte jednu dávku na blistri a pretlačte cez hliníkovú fóliu.

|  |
| --- |
| **6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ** |

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

|  |
| --- |
| **7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ** |

|  |
| --- |
| **8. DÁTUM EXSPIRÁCIE** |

EXP

|  |
| --- |
| **9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE** |

|  |
| --- |
| **10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ** |

|  |
| --- |
| **11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII** |

Pfizer Europe MA EEIG

Boulevard de la Plaine 17

1050 Bruxelles

Belgicko

|  |
| --- |
| **12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO** |

EU/1/11/717/004

|  |
| --- |
| **13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE** |

Lot

|  |
| --- |
| **14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA** |

|  |
| --- |
| **15. POKYNY NA POUŽITIE** |

|  |
| --- |
| **16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME** |

Vyndaqel 61 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR - ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC {číslo}

SN {číslo}

NN {číslo}

|  |
| --- |
| **ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**  **VNÚTORNÁ ŠKATUĽKA**  **Balenie po 30 – pre multibalenie po 90 (3 balenia po 30 x 1) mäkkých kapsúl – BEZ BLUE BOXU** |

|  |
| --- |
| **1. NÁZOV LIEKU** |

Vyndaqel 61 mg mäkké kapsuly

tafamidis

|  |
| --- |
| **2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)** |

Jedna mäkká kapsula obsahuje 61 mg mikronizovaného tafamidisu.

|  |
| --- |
| **3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK** |

Kapsula obsahuje sorbitol (E 420). Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii.

|  |
| --- |
| **4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH** |

30 x 1 mäkká kapsula. Súčasť multibalenia, nesmie sa predávať samostatne.

|  |
| --- |
| **5. SPÔSOB A CESTA (CESTY)** **PODANIA** |

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie

Vybratie kapsuly: oddeľte jednu dávku na blistri a pretlačte cez hliníkovú fóliu.

|  |
| --- |
| **6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ** |

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

|  |
| --- |
| **7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ** |

|  |
| --- |
| **8. DÁTUM EXSPIRÁCIE** |

EXP

|  |
| --- |
| **9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE** |

|  |
| --- |
| **10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ** |

|  |
| --- |
| **11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII** |

Pfizer Europe MA EEIG

Boulevard de la Plaine 17

1050 Bruxelles

Belgicko

|  |
| --- |
| **12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO** |

EU/1/11/717/004

|  |
| --- |
| **13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE** |

Lot

|  |
| --- |
| **14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA** |

|  |
| --- |
| **15. POKYNY NA POUŽITIE** |

|  |
| --- |
| **16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME** |

Vyndaqel 61 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Neaplikovateľné.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR - ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

Neaplikovateľné.

|  |
| --- |
| **MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**  **BLISTER**  **Perforovaný blister s jednotlivými dávkami po 10 x 61 mg mäkkých kapsúl Vyndaqel** |

|  |
| --- |
| **1. NÁZOV LIEKU** |

Vyndaqel 61 mg mäkké kapsuly

tafamidis

|  |
| --- |
| **2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII** |

Pfizer Europe MA EEIG (ako logo držiteľa rozhodnutia o registrácii)

|  |
| --- |
| **3. DÁTUM EXSPIRÁCIE** |

EXP

|  |
| --- |
| **4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE** |

Lot

|  |
| --- |
| **5. INÉ** |

# B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

**Písomná informácia pre používateľa**

**Vyndaqel 20 mg mäkké kapsuly**

tafamidis meglumín

Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

* Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
* Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
* Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
* Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

1. Čo je Vyndaqel a na čo sa používa

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Vyndaqel

3. Ako užívať Vyndaqel

4. Možné vedľajšie účinky

5. Ako uchovávať Vyndaqel

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

**1. Čo je Vyndaqel a na čo sa používa**

Vyndaqel obsahuje liečivo tafamidis.

Vyndaqel je liek, ktorý lieči ochorenie nazývané transtyretínová amyloidóza. Transtyretínová amyloidóza je spôsobená bielkovinou nazývanou transtyretín (TTR), ktorá nefunguje správne. TTR je bielkovina, ktorá prenáša telom ďalšie látky, napríklad hormóny.

U pacientov s týmto ochorením sa TTR rozkladá a môže vytvárať vlákna nazývané amyloid. Amyloid sa môže ukladať okolo nervov (čo sa nazýva transtyretínová amyloidná polyneuropatia alebo ATTR-PN) a na iných miestach v tele. Amyloid spôsobuje príznaky tohto ochorenia. Keď sa toto stane, bráni to správnemu fungovaniu nervov.

Vyndaqel môže zabrániť rozkladu TTR a tvorbe amyloidu. Tento liek sa používa na liečbu dospelých pacientov s týmto ochorením, ktorých nervy boli postihnuté (ľudia so symptomatickou polyneuropatiou), aby spomalil ďalší postup ochorenia.

**2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Vyndaqel**

**Neužívajte Vyndaqel**

* ak ste alergický na tafamidis meglumín alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

**Upozornenia a opatrenia**

Predtým, ako začnete užívať Vyndaqel, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.

* Ženy, ktoré môžu otehotnieť majú počas užívania Vyndaqelu používať antikoncepčné prostriedky a majú v ich používaní pokračovať ešte jeden mesiac po ukončení liečby Vyndaqelom. Nie sú k dispozícii žiadne údaje o užívaní Vyndaqelu u tehotných žien.

**Deti a dospievajúci**

Deti a dospievajúci nemajú príznaky transtyretínovej amyloidózy. Vyndaqel sa preto nepoužíva u detí a dospievajúcich.

**Iné lieky a Vyndaqel**

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívaťďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Ak užívate čokoľvek z nasledovného, mali by ste o tom povedať svojmu lekárovi alebo lekárnikovi:

* nesteroidové protizápalové lieky
* lieky na odvodnenie - diuretiká (napr. furosemid, bumetanid)
* lieky na liečbu rakoviny (napr. metotrexát, imatinib)
* statíny (napr. rosuvastatín)
* antivirotiká (napr. oseltamivir, tenofovir, ganciklovir, adefovir, cidofovir, lamivudín, zidovudín, zalcitabín)

**Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť**

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

* Ak ste tehotná alebo dojčíte neužívajte Vyndaqel.
* Ak ste žena vo veku, v ktorom môžete otehotnieť, musíte počas liečby a jeden mesiac po ukončení liečby používať antikoncepčné prostriedky.

**Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Predpokladá sa, že Vyndaqel nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

**Vyndaqel obsahuje sorbitol**

Tento liek obsahuje nie viac ako 44 mg sorbitolu v jednej kapsule. Sorbitol je zdrojom fruktózy.

**3. Ako užívať Vyndaqel**

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Odporúčaná dávka je jedna kapsula Vyndaqel 20 mg (tafamidis meglumínu) užívaná jedenkrát denne.

Ak po užití lieku budete vracať a vo zvratkoch nájdete neporušenú kapsulu Vyndaqelu, užite v ten deň ešte jednu dávku Vyndaqelu; ak kapsulu Vyndaqelu nenájdete, nie je potrebné užiť ďalšiu dávku Vyndaqelu a v užívaní Vyndaqelu môžete pokračovať ďalší deň ako zvyčajne.

Spôsob podávania

Vyndaqel je na perorálne použitie (užitie ústami).

Mäkká kapsula sa má prehltnúť celá, nemá sa drviť ani deliť.

Kapsula sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

**Pokyny na otvorenie blistrov**

* oddeľte jednu dávku na blistri pozdĺž perforácie
* pretlačte kapsulu cez hliníkovú fóliu

**Ak užijete viac Vyndaqelu, ako máte**

Neužívajte viac kapsúl ako vám povedal váš lekár. Ak užijete viac kapsúl ako vám bolo povedané, že máte užiť, kontaktujte vášho lekára.

**Ak zabudnete užiť Vyndaqel**

Ak zabudnete užiť dávku, kapsuly užite hneď, ako si spomeniete. Ak do ďalšej dávky zostáva 6 a menej hodín, neužívajte vynechanú dávku a vo zvyčajnom čase užite ďalšiu dávku. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

**Ak prestanete užívať Vyndaqel**

Neprestaňte užívať Vyndaqel bez toho, aby ste sa predtým o tom poradili s vaším lekárom. Keďže Vyndaqel účinkuje tak, že stabilizuje bielkovinu TTR, ak ho prestanete užívať, táto bielkovina už nebude stabilizovaná a vaše ochorenie môže postupovať.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

**4. Možné vedľajšie účinky**

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Veľmi časté: môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb, sú uvedené nižšie:

* hnačka
* infekcia močových ciest (medzi príznaky patria: bolesť alebo pocit pálenia pri močení alebo časté močenie)
* bolesť žalúdka alebo bolesť brucha

**Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

**5. Ako uchovávať Vyndaqel**

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Neužívajte tento liek po dátume exspirácie, ktorý je uvedený na blistri a na škatuľke po EXP. Dátum exspirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajte pri teplote do 25 °C.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

**6. Obsah balenia a ďalšie informácie**

**Čo Vyndaqel obsahuje**

* Liečivo je tafamidis. Jedna kapsula obsahuje 20 mg mikronizovaného tafamidis meglumínu zodpovedajúceho 12,2 mg tafamidisu.
* Ďalšie zložky sú: želatína (E 441), glycerín (E 422), sorbitol (E 420) [pozri časť 2 „Vyndaqel obsahuje sorbitol“], manitol (E 421), sorbitan, žltý oxid železitý (E 172), oxid titaničitý (E 171), čistená voda, makrogol 400 (E 1521), sorbitanmonooleát (E 494), polysorbát 80 (E 433), etylalkohol, izopropylalkohol, ftalát polyvinylacetátu, propylénglykol (E 1520), karmín (E 120), brilantná modrá FCF (E 133) a hydroxid amónny (E 527).

**Ako vyzerá Vyndaqel a obsah balenia**

Vyndaqel sú žlté, nepriehľadné, podlhovasté (približne 21 mm) mäkké kapsuly s vytlačeným červeným nápisom „VYN 20“. Vyndaqel je dostupný v dvoch veľkostiach balenia z PVC/PA/alu/PVC-alu perforovaných blistrov s jednotlivými dávkami: balenie po 30 x 1 mäkká kapsula a multibalenie po 90 mäkkých kapsúl, pozostávajúce z 3 škatuliek, každá obsahuje 30 x 1 mäkkú kapsulu. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

|  |  |
| --- | --- |
| **Držiteľ rozhodnutia o registrácii**  Pfizer Europe MA EEIG  Boulevard de la Plaine 17  1050 Bruxelles  Belgicko | **Výrobca**  Pfizer Service Company BV  Hermeslaan 11  1932 Zaventem  Belgicko  alebo  Millmount Healthcare Limited  Block 7, City North Business Campus  Stamullen  K32 YD60  Írsko  alebo  Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH  Mooswaldallee 1  79108 Freiburg Im Breisgau  Nemecko |

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

|  |  |
| --- | --- |
| **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 A.E.  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 Α.Ε. (Cyprus Branch)  Τηλ: +357 22817690 |  |
| **Latvija**  Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā  Tel: +371 670 35 775 |  |

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v** {MM/RRRR}

Tento liek bol registrovaný za tzv. mimoriadnych okolností.To znamená, že pre zriedkavosť výskytu tohto ochorenia nebolo možné získať všetky informácie o tomto lieku.

Európska agentúra pre lieky každý rok posúdi nové informácie o tomto lieku a túto písomnú informáciu bude podľa potreby aktualizovať.

**Ďalšie zdroje informácií**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <https://www.ema.europa.eu>. Nájdete tam aj odkazy na ďalšie webové stránky o zriedkavých ochoreniach a ich liečbe.

Ak je táto písomná informácia ťažko viditeľná alebo zle čitateľná alebo by ste ju chceli v inej forme, kontaktujte, prosím, miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii na telefónnom čísle, ktoré je uvedené v tejto písomnej informácii.

**Písomná informácia pre používateľa**

**Vyndaqel 61 mg mäkké kapsuly**

tafamidis

Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

* Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
* Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
* Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
* Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

1. Čo je Vyndaqel a na čo sa používa

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Vyndaqel

3. Ako užívať Vyndaqel

4. Možné vedľajšie účinky

5. Ako uchovávať Vyndaqel

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

**1. Čo je Vyndaqel a na čo sa používa**

Vyndaqel obsahuje liečivo tafamidis.

Vyndaqel je liek, ktorý lieči ochorenie nazývané transtyretínová amyloidóza. Transtyretínová amyloidóza je spôsobená bielkovinou nazývanou transtyretín (TTR), ktorá nefunguje správne. TTR je bielkovina, ktorá prenáša telom iné látky, napríklad hormóny.

U pacientov s týmto ochorením sa TTR rozkladá a môže vytvárať vlákna nazývané amyloid. Amyloid sa môže ukladať medzi bunkami v srdci (čo sa nazýva transtyretínová amyloidná kardiomyopatia alebo ATTR-CM) a na iných miestach v tele. Amyloid spôsobuje príznaky tohto ochorenia. Keď sa toto stane v srdci, bráni to správnemu fungovaniu srdca.

Vyndaqel môže zabrániť rozkladu TTR a tvorbe amyloidu. Tento liek sa používa na liečbu dospelých pacientov, ktorých srdce je postihnuté (ľudia so symptomatickou kardiomyopatiou).

**2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Vyndaqel**

**Neužívajte Vyndaqel**

* ak ste alergický na tafamidis alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

**Upozornenia a opatrenia**

Predtým, ako začnete užívať Vyndaqel, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.

* Ženy, ktoré môžu otehotnieť majú počas užívania Vyndaqelu používať antikoncepčné prostriedky a majú v ich používaní pokračovať ešte jeden mesiac po ukončení liečby Vyndaqelom. Nie sú k dispozícii žiadne údaje o užívaní Vyndaqelu u tehotných žien.

**Deti a dospievajúci**

Deti a dospievajúci nemajú príznaky transtyretínovej amyloidózy. Vyndaqel sa preto nepoužíva u detí a dospievajúcich.

**Iné lieky a Vyndaqel**

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Ak užívate čokoľvek z nasledovného, mali by ste o tom povedať svojmu lekárovi alebo lekárnikovi:

* nesteroidové protizápalové lieky
* lieky na odvodnenie - diuretiká (napr. furosemid, bumetanid)
* lieky na liečbu rakoviny (napr. metotrexát, imatinib)
* statíny (napr. rosuvastatín)
* antivirotiká (napr. oseltamivir, tenofovir, ganciklovir, adefovir, cidofovir, lamivudín, zidovudín, zalcitabín)

**Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť**

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

* Ak ste tehotná alebo dojčíte neužívajte Vyndaqel.
* Ak ste žena vo veku, v ktorom môžete otehotnieť, musíte počas liečby a jeden mesiac po ukončení liečby používať antikoncepčné prostriedky.

**Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Predpokladá sa, že Vyndaqel nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

**Vyndaqel obsahuje sorbitol**

Tento liek obsahuje nie viac ako 44 mg sorbitolu v jednej kapsule. Sorbitol je zdrojom fruktózy.

**3. Ako užívať Vyndaqel**

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Odporúčaná dávka je jedna kapsula Vyndaqel 61 mg (tafamidis) užívaná jedenkrát denne.

Ak po užití lieku budete vracať a vo zvratkoch nájdete neporušenú kapsulu Vyndaqelu, užite v ten deň ešte jednu dávku Vyndaqelu; ak kapsulu Vyndaqelu nenájdete, nie je potrebné užiť ďalšiu dávku Vyndaqelu a v užívaní Vyndaqelu môžete pokračovať ďalší deň ako zvyčajne.

Spôsob podávania

Vyndaqel je na perorálne použitie (užitie ústami).

Mäkká kapsula sa má prehltnúť celá, nemá sa drviť ani deliť.

Kapsula sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

**Pokyny na otvorenie blistrov**

* oddeľte jednu dávku na blistri pozdĺž perforácie
* pretlačte kapsulu cez hliníkovú fóliu

**Ak užijete viac Vyndaqelu, ako máte**

Neužívajte viac kapsúl ako vám povedal váš lekár. Ak užijete viac kapsúl ako vám bolo povedané, že máte užiť, kontaktujte vášho lekára.

**Ak zabudnete užiť Vyndaqel**

Ak zabudnete užiť dávku, kapsuly užite ihneď, ako si spomeniete. Ak do ďalšej dávky zostáva 6 a menej hodín, neužívajte vynechanú dávku a vo zvyčajnom čase užite ďalšiu dávku. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

**Ak prestanete užívať Vyndaqel**

Neprestaňte užívať Vyndaqel bez toho, aby ste sa predtým o tom poradili s vaším lekárom. Keďže Vyndaqel účinkuje tak, že stabilizuje bielkovinu TTR, ak ho prestanete užívať, táto bielkovina už nebude stabilizovaná a vaše ochorenie môže postupovať.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

**4. Možné vedľajšie účinky**

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Časté: môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb

* hnačka
* vyrážka, svrbenie

V klinických štúdiách boli vedľajšie účinky u pacientov užívajúcich Vyndaqel vo všeobecnosti podobné ako u pacientov, ktorí Vyndaqel neužívali. U pacientov s ATTR-CM, ktorí užívali Vyndaqel bolo častejšie hlásené nadúvanie a zvýšenie funkčných testov pečene.

**Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

**5. Ako uchovávať Vyndaqel**

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Neužívajte tento liek po dátume exspirácie, ktorý je uvedený na blistri a na škatuľke po EXP. Dátum exspirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

**6. Obsah balenia a ďalšie informácie**

**Čo Vyndaqel obsahuje**

* Liečivo je tafamidis. Jedna kapsula obsahuje 61 mg mikronizovaného tafamidisu.
* Ďalšie zložky sú: želatína (E 441), glycerín (E 422), sorbitol (E 420) [pozri časť 2 „Vyndaqel obsahuje sorbitol“], manitol (E 421), sorbitan, červený oxid železitý (E 172), čistená voda, makrogol 400 (E 1521), polysorbát 20 (E 432), povidón (K-hodnota 90), butylovaný hydroxytoluén (E 321), etylalkohol, izopropylalkohol, ftalát polyvinylacetátu, propylénglykol (E 1520), oxid titaničitý (E 171) a hydroxid amónny (E 527).

**Ako vyzerá Vyndaqel a obsah balenia**

Vyndaqel sú červenohnedé, nepriehľadné, podlhovasté (približne 21 mm) mäkké kapsuly s vytlačeným bielym nápisom „VYN 61“. Vyndaqel je dostupný v dvoch veľkostiach balenia z PVC/PA/alu/PVC-alu perforovaných blistrov s jednotlivými dávkami: balenie po 30 x 1 mäkká kapsula a multibalenie po 90 mäkkých kapsúl, pozostávajúce z 3 škatuliek, každá obsahuje 30 x 1 mäkkú kapsulu. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

|  |  |
| --- | --- |
| **Držiteľ rozhodnutia o registrácii**  Pfizer Europe MA EEIG  Boulevard de la Plaine 17  1050 Bruxelles  Belgicko | **Výrobca**  Pfizer Service Company BV  Hermeslaan 11  1932 Zaventem  Belgicko  alebo  Millmount Healthcare Limited  Block 7, City North Business Campus  Stamullen  K32 YD60  Írsko  alebo  Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH  Mooswaldallee 1  79108 Freiburg Im Breisgau  Nemecko |

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

|  |  |
| --- | --- |
| **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 A.E.  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 Α.Ε. (Cyprus Branch)  Τηλ: +357 22817690 |  |
| **Latvija**  Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā  Tel: +371 670 35 775 |  |

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v** {MM/RRRR}

**Ďalšie zdroje informácií**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <https://www.ema.europa.eu>. Nájdete tam aj odkazy na ďalšie webové stránky o zriedkavých ochoreniach a ich liečbe.

Ak je táto písomná informácia ťažko viditeľná alebo zle čitateľná alebo by ste ju chceli v inej forme, kontaktujte, prosím, miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii na telefónnom čísle, ktoré je uvedené v tejto písomnej informácii.