

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Vyndaqel 20 mg bløde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver blød kapsel indeholder 20 mg mikroniseret tafamidismeglumin svarende til 12,2 mg tafamidis.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver blød kapsel indeholder højst 44 mg sorbitol (E420).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Blød kapsel.

Gul, uigennemsigtig, aflang (ca. 21 mm) kapsel påtrykt ”VYN 20” med rødt blæk.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Vyndaqel er indiceret til behandling af transthyretin amyloidose hos voksne patienter med stadie 1 symptomatisk polyneuropati for at udsætte perifer neurologisk funktionshæmning.

4.2 Dosering og administration

Behandlingen bør indledes under opsyn af en læge, som har erfaring med behandling af patienter med transthyretin amyloid polyneuropati (ATTR-PN).

Dosering

Anbefalet dosis af tafamidismeglumin er 20 mg oralt 1 gang dagligt.

Tafamidis og tafamidismeglumin er ikke indbyrdes ombyttelige på mg-basis.

Ved opkastning kort efter indtagelse, og hvis Vyndaqel-kapslen er intakt og kan identificeres, skal en yderligere dosis Vyndaqel gives, hvis muligt. Hvis kapslen ikke kan identificeres, er yderligere dosis ikke nødvendig, og Vyndaqel-behandlingen kan genoptages som vanligt den næste dag.

Særlige patientgrupper

Ældre patienter

Dosisjustering kræves ikke hos ældre patienter (≥ 65 år) (se pkt. 5.2).

Nedsat lever- og nyrefunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med nedsat nyrefunktion eller let til moderat nedsat leverfunktion. Der foreligger begrænsede data fra patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance under eller lig med 30 ml/min). Tafamidismeglumin er ikke undersøgt hos patienter med alvorligt nedsat leverfunktion og forsigtighed tilrådes derfor (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

Det er ikke relevant at anvende tafamidis hos den pædiatriske population.

Administration

Oral anvendelse.

De bløde kapsler skal synkes hele og må ikke knuses eller deles. Vyndaqel kan tages sammen med eller uden mad.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker prævention under behandling med tafamidismeglumin og fortsætte med at bruge sikker prævention i 1 måned efter behandlingen med tafamidismeglumin er stoppet (se pkt. 4.6).

Tafamidismeglumin skal lægges til standardbehandlingen vedbehandling af patienter med ATTR-PN. Læger skal overvåge patienterne og fortsætte med at vurdere behovet for anden behandling, herunder behov for levertransplantation, som en del af standardbehandlingen. Da der ikke findes data vedrørende anvendelse af tafamidismeglumin efter en levertransplantation, skal tafamidismeglumin sponeres hos patienter, som skal have foretaget en levertransplantation.

Dette lægemiddel indeholder højst 44 mg sorbitol pr. kapsel, som er en kilde til fructose.

Den additive virkning af samtidig administrerede produkter indeholdende sorbitol (eller fructose) og indtagelse af sorbitol i kosten (eller fructose) bør tages i betragtning.

Indholdet af sorbitol i lægemidler til oral brug kan påvirke biotilgængeligheden af andre lægemidler til oral brug hvis indgivet samtidig.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

I kliniske studier med raske frivillige forsøgspersoner inducerer eller hæmmer 20 mg tafamidismeglumin ikke CYP-enzymet CYP3A4.

In vitro hæmmer tafamidis effluks-transportøren BCRP (brystcancerresistent protein) med $IC_{50}=1,16 \mu M$ og kan ved klinisk relevante koncentrationer forårsage lægemiddelinteraktioner med substrater for denne transportør (f.eks. methotrexat, rosuvastatin og imatinib). I et klinisk studie med raske deltagere steg eksponeringen for BCPR-substratet rosuvastatin cirka 2 gange efter flere doser på 61 mg tafamidis dagligt.

Ligeledes hæmmer tafamidis optagelses-transportørerne OAT1 og OAT3 (organisk anion-transportører) med henholdsvis $IC_{50}=2,9 \mu M$ og $IC_{50}=2,36 \mu M$ og kan ved klinisk relevante koncentrationer forårsage lægemiddelinteraktioner med substrater for disse transportører (f.eks. non-steroidale antiinflammatoriske midler, bumetanid, furosemid, lamivudin, methotrexat, oseltamivir, tenofovir, ganciclovir, adefovir, cidofovir, zidovudin, zalcitabin). Baseret på *in vitro*-data blev det

beregnet, at de maksimale forventede forandringer i AUC af OAT1- og OAT3-substrater var under 1,25 med dosen på 20 mg tafamidismeglumin. Den tafamidis-forårsagede hæmning af OAT1- eller OAT3-transportøren forventes derfor ikke at medføre klinisk signifikante interaktioner.

Der er ikke gennemført interaktionsstudier for at vurdere andre lægemidlers virkning på tafamidismeglumin.

Abnorme laboratorieprøveresultater

Tafamidis kan reducere serumkoncentrationen af totalt thyroxin uden ledsagende forandring i frit thyroxin (T4) eller thyroideastimulerende hormon (TSH). Denne ændring i totalt thyroxin skyldes sandsynligvis, at thyroxin bliver bundet i mindre grad til transthyretin (TTR) eller fortrængt derfra som følge af, at tafamidis har høj bindingsaffinitet til TTR-thyroxinreceptoren. Der er ikke observeret tilsvarende kliniske fund, der stemmer overens med thyroideadysfunktion.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder

Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontraktion under behandlingen med tafamidismeglumin, og på grund af den lange halveringstid i 1 måned efter at behandlingen er stoppet.

Graviditet

Der er ingen data fra anvendelse af tafamidismeglumin til gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist udviklingstoksicitet (se pkt. 5.3). Tafamidismeglumin bør ikke anvendes under graviditeten og til kvinder i den fertile alder, som ikke anvender sikker kontraktion.

Amning

De tilgængelige data fra dyreforsøg viser, at tafamidis udskilles i mælk. En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes. Tafamidismeglumin må ikke anvendes under amning.

Fertilitet

Der er ikke set nedsat fertilitet i prækliniske studier (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

På grundlag af den farmakodynamiske og farmakokinetiske profil menes det, at tafamidismeglumin ikke eller kun i ubetydelig grad påvirker evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Opsummering af sikkerhedsprofilen

De samlede kliniske data stammer fra 127 patienter med ATTR-PN, som fik 20 mg tafamidismeglumin dagligt i gennemsnitligt 538 dage (fra 15-994 dage). Sværhedsgraden af bivirkningerne var generelt milde til moderate.

Skema over bivirkninger

Følgende bivirkninger er anført efter systemorganklasser i henhold til MedDRA og hyppighedskategorier i henhold til standardkonventionen: Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) og ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$). Inden for hver hyppighedskategori er bivirkningerne anført efter faldende alvorlighed. Bivirkninger indberettet fra det kliniske program i

tabeloversigten herunder afspejler den hyppighed, hvormed de forekom i et dobbeltblindt, placebo-kontrolleret fase 3-studie (Fx-005).

Systemorganklasse	Meget almindelig
Infektioner og parasitære sygdomme	Urinvejsinfektion
Mave-tarm-kanalen	Diarré
	Øvre abdominalsmerter

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Symptomer

Der er minimal klinisk erfaring med overdosering. I kliniske studier indtog to patienter, der var diagnosticeret med transthyretin amyloid kardiomyopati (ATTR-CM), uforvarent en enkelt dosis tafamidismeglumin på 160 mg, uden at der opstod nogen bivirkninger. Den højeste dosis tafamidismeglumin, som blev givet til raske forsøgsdeltagere i et klinisk studie, var 480 mg som engangsdosis. Der blev rapporteret én behandlingsrelateret bivirkning i form af mild hordeolum med denne dosis.

Behandling

I tilfælde af overdosering skal der iværksættes standardbehandling efter behov.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Andre midler mod lidelser i centralnervesystemet, ATC-kode: N07XX08.

Virkningsmekanisme

Tafamidis er en selektiv TTR-stabilisator. Tafamidis bindes til TTR på thyroxinbindingsstederne og stabiliserer tetrameren og forsinker adskillelsen til monomerer, det hastighedsbegrænsende trin i den amyloidogene proces.

Farmakodynamisk virkning

Transthyrein amyloidose er en svært invaliderende sygdom, som skyldes akkumulering af diverse uopløselige fibrillære proteiner, eller amyloid, i vævene i tilstrækkelige mængder til at nedsætte normal funktion. Adskillelsen af transthyretin-tetramer til monomerer er det hastighedsbegrænsende trin i patogenesen af transthyretin amyloidose. De foldede monomerer undergår delvis denaturering for at danne alternativt foldede monomer-amyloidogene mellemprodukter. Disse mellemprodukter fejldannes derefter til opløselige oligomer, profilamenter, filamenter og amyloidfibriller. Tafamidis binder sig med negativ kooperativitet til de 2 thyroxin-bindingssteder på den naturlige tetrameriske form af transthyretin og forhindrer derved adskillelsen til monomerer. Denne hæmning af TTR-tetramer-adskillelsen danner grundlaget for anvendelse af tafamidis til at nedsætte sygdomsudviklingen hos patienter med stadie 1 ATTR-PN.

Der blev anvendt en TTR-stabiliseringsanalyse som farmakodynamisk markør og for at vurdere stabiliteten af TTR-tetrameren.

Tafamidis stabiliserede både vildtype-TTR-tetrameren og tetramererne af 14 TTR-varianter, der blev testet klinisk efter dosering af tafamidis én gang dagligt. Tafamidis stabiliserede også TTR-tetrameren for 25 varianter, der blev testet *ex vivo*; der blev således påvist TTR-stabilisering af 40 amyloidogene TTR-genotyper.

Klinisk virkning og sikkerhed

Det pivotale studie med tafamidismeglumin hos stadie 1 ATTR-PN-patienter er et 18 måneders, multicenter, randomiseret, dobbelt-blindt, placebo-kontrolleret studie. Studiet vurderede sikkerhed og virkning af 20 mg tafamidis 1 gang dagligt hos 128 patienter med ATTR-PN med Val30Met-mutation og sygdom i primær stadie 1. 126 af de 128 patienter krævede normalt ikke mobilitetshjælp. Det primære resultatmål var “*Neuropathy Impairment Score of the Lower Limb*” (NIS-LL – en lægelig vurdering af den neurologiske undersøgelse af underekstremiteterne) og livskvalitetsundersøgelsen, *Norfolk Quality of Life – Diabetic Neuropathy* (Norfolk QOL-DN – en patientvurdering, total livskvalitetsscore [TQOL]). Andre resultatmål omfatter sammensatte scorer af lange nervefibre (nerveoverledning, vibrationstærskel og hjertefrekvensrespons på dyb vejrtrækning – HRDB) og funktion af små nervefibre (varmesmerte og kuldetærskel og HRDB) og ernæringsmæssig vurdering ved hjælp af den modificerede metode til udregning af ideelvægt (mBMI – BMI gange serum-albumin i g/l). 86 ud af 91 patienter, der gennemførte de 18 måneders behandlingsperiode, fortsatte umiddelbart efter i et åbent forlængelsesstudie, hvor de alle fik 20 mg tafamidismeglumin 1 gang dagligt i yderligere 12 måneder.

Efter de 18 måneders behandling responderede flere tafamidismeglumin-behandlede patienter i henhold til NIS-LL (ændring på mindre end 2 point på NIL-LL). Resultater af de prædefinerede analyser af de primære resultatmål ses i følgende tabel:

Vyndaqel versus placebo: NIS-LL og TQOL efter 18 måneder (Studie Fx-005)		
	Placebo	Vyndaqel
Prædefineret ITT-analyse	N=61	N=64
NIS-LL-responder (% patienter)	29,5%	45,3%
Forskel (Vyndaqel minus placebo)	15,8%	
95% CI af forskel (p-værdi)	-0,9%, 32,5% (0,068)	
TQOL ændring fra start, gennemsnit (LSMean (standardafvigelse))	7,2 (2,36)	2,0 (2,31)
Forskel i gennemsnit (LSMean (standardafvigelse))	-5,2 (3,31)	
95% CI af forskel (p-værdi)	-11,8, 1,3 (0,116)	
Prædefineret analyse af evaluerbar effekt	N=42	N=45
NIS-LL-responder (% patienter)	38,1%	60,0%
Forskel (Vyndaqel minus placebo)	21,9%	
95% CI af forskel (p-værdi)	1,4%, 42,4% (0,041)	
TQOL ændring fra <i>baseline</i> , gennemsnit (LSMean (standardafvigelse))	8,9 (3,08)	0,1 (2,98)
Forskel i gennemsnit (LSMean (standardafvigelse))	-8,8 (4,32)	
95% CI af forskel (p-værdi)	-17,4, -0,2 (0,045)	
I den prædefinerede ITT NIS-LL-responderanalyse er patienter, som blev seponeret før de 18 måneder på grund af levertransplantation, opført som non-responder. Den prædefinerede analyse af evaluerbar effekt anvender kun data fra patienter, som gennemførte de 18 måneders behandling pr. protokol.		

De sekundære resultatmål viste, at tafamidismeglumin-behandling førte til mindre nedbrydelse af neurologisk funktion og forbedrede den ernæringsmæssige status (mBMI) sammenlignet med placebo. Dette fremgår af følgende tabel.

Sekundære resultatmålsændringer fra <i>baseline</i> til måned 18, gennemsnit (LSMean (standardafvigelse)) (intent-to-treat-population) (Studie Fx-005)				
	Placebo N=61	Vyndaqel N=64	P-værdi	Vyndaqel % ændring i forhold til placebo
NIS-LL ændring fra BL <i>Gennemsnit (LSMean (standardafvigelse))</i>	5,8 (0,96)	2,8 (0,95)	0,027	-52%
Lange fibre, ændring fra BL <i>Gennemsnit (LSMean (standardafvigelse))</i>	3,2 (0,63)	1,5 (0,62)	0,066	-53%
Små fibre, ændring fra BL <i>Gennemsnit (LSMean (standardafvigelse))</i>	1,6 (0,32)	0,3 (0,31)	0,005	-81%
mBMI ændring fra BL <i>Gennemsnit (LSMean (standardafvigelse))</i>	-33,8 (11,8)	39,3 (11,5)	<0,0001	NA
<small>mBMI blev beregnet som summen af serum-albumin og Body Mass Index. Baseret på variansanalyse af gentagne mål med ændring fra <i>baseline</i> som den afhængige variabel, en ustruktureret kovariansmatrix, behandling, måned og behandling pr. måned som faste variable og forsøgsperson som en vilkårlig variabel i modellen. NA=Ikke relevant</small>				

I det åbne forlængelsesstudie var ændringshastigheden i NIL-LL under de 12 måneders behandling tilsvarende den, der blev set hos patienter randomiseret og behandlet med tafamidis i den tidligere 18 måneders dobbeltblinde fase.

Virkingen af tafamidis er blevet undersøgt hos patienter med non-Val30Met ATTR-PN i et understøttende åbent studie med 21 patienter og et observationsstudie efter markedsføring med 39 patienter. Baseret på resultaterne af disse studier, tafamidis virkningsmekanisme og resultater på TTR-stabilisering forventes tafamidismeglumin at have gavnlige virkning på patienter med stadie 1 ATTR-PN, som skyldes andre mutationer end Val30Met.

Virkingen af tafamidis er blevet undersøgt i et dobbeltblindet, placebokontrolleret, randomiseret studie med 3 arme med 441 patienter med vild-type eller arvet transthyretin amyloid kardiomyopati (ATTR.CM). Den primære analyse af poolede tafamidis meglumin (20 mg og 80 mg) versus placebo viste en signifikant reduktion ($p=0,0006$) i mortalitet uanset årsag og i frekvensen af hjerte-kar relaterede indlæggelser.

En supratherapeutisk oral enkeltdosis på 400 mg tafamidis-opløsning hos raske frivillige forsøgspersoner viste ingen forlængelse af QTc-intervallet.

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med tafamidis i alle undergrupper af den pædiatriske population med transthyretin amyloidose (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

Dette lægemiddel er godkendt under ”særlige vilkår”. Det betyder, at det grundet sygdommens sjældenhed ikke har været muligt at indhente fuldstændige oplysninger om lægemidlet. Det Europæiske Lægemiddelagentur vil hvert år vurdere nye oplysninger om lægemidlet, og produktresuméet vil om nødvendigt blive ajourført.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Efter oral indtagelse af den bløde kapsel én gang dagligt opnås maksimal plasmakoncentration (C_{max}) ved en mediantid (t_{max}) på 4 timer efter dosering, når det tages fastende. Samtidig indtagelse af et måltid med højt fedt- og kalorieindhold ændrede absorptionshastigheden men ikke absorptionsgraden. Disse resultater understøtter, at tafamidis kan gives både sammen med og uden mad.

Fordeling

Tafamidis har høj binding til protein (> 99 %) i plasma. Det tilsyneladende fordelingsvolumen ved steady state er 16 liter.

Plasmoproteinbindingsgraden af tafamidis er blevet evalueret i plasma fra dyr og mennesker. Tafamidis har højere affinitet til TTR end til albumin. Derfor vil tafamidis sandsynligvis fortrinsvis bindes til TTR i plasma til trods for den signifikant højere koncentration af albumin (600 µM) i forhold til TTR (3,6 µM).

Biotransformation og elimination

Der findes ikke noget entydigt bevis for udskillelse af tafamidis via galden hos mennesker. Med baggrund i prækliniske data er der dog en formodning om, at tafamidis metaboliseres via glukuronidering og udskilles via galden. Denne biotransformationsmåde er sandsynlig hos mennesker, da ca. 59% af en totalt indgivet dosis genfindes i fæces, og ca. 22% genfindes i urinen. Baseret på populationsfarmakokinetiske resultater har tafamidismeglumin en tilsyneladende oral clearance på 0,228 l/t og en populationsgennemsnitlig halveringstid på cirka 49 timer.

Linearitet for dosis og tid

Eksposeringen for tafamidismeglumin ved dosering én gang dagligt steg i takt med dosis op til 480 mg som enkeltdosis og gentagne doser på op til 80 mg/dag. Generelt var stigningerne proportionale eller næsten proportionale med dosis, og clearance af tafamidis var stationær over tid.

Farmakokinetiske parametre er sammenlignelige efter enkelt og gentagen dosering af 20 mg tafamidismeglumin, hvilket tyder på manglende induktion og hæmning af metabolismen af tafamidis.

Resultater af dosering 1 gang dagligt med 15 mg til 60 mg tafamidismeglumin i form af oral opløsning i 14 dage viser, at steady state opnås på dag 14.

Særlige patientgrupper

Nedsat leverfunktion

Farmakokinetiske data tyder på nedsat systemisk påvirkning (ca. 40%) og øget total clearance (0,52 l/t versus 0,31 l/t) af tafamidismeglumin hos patienter med moderat nedsat leverfunktion (omfattende Child-Pugh Score 7-9) sammenlignet med raske forsøgspersoner på grund af en højere ubundet fraktion af tafamidis. Da patienter med moderat nedsat leverfunktion har lavere TTR-værdier end raske forsøgspersoner, er dosisjustering ikke nødvendig, da stoichiometrien af tafamidis med dets målprotein TTR ville være tilstrækkelig til stabilisering af TTR-tetramer. Eksposeringen for tafamidis hos patienter med svært nedsat leverfunktion er ikke kendt.

Nedsat nyrefunktion

Tafamidis er ikke blevet undersøgt specifikt i et dedikeret studie med patienter med nedsat nyrefunktion. Indvirkningen af kreatininclearance på farmakokinetikken af tafamidis blev undersøgt i en populationsfarmakokinetisk analyse hos patienter med kreatininclearance over 18 ml/min. Farmakokinetiske estimater viste ingen forskel i tilsyneladende oral clearance af tafamidis hos patienter med kreatininclearance under 80 ml i forhold til patienter med kreatininclearance over eller lig med 80 ml/min. Dosisjustering hos patienter med nedsat nyrefunktion anses ikke for at være nødvendig.

Ældre patienter

Resultaterne fra en populationsfarmakokinetisk analyse viser, at forsøgspersoner over 65 år har en gennemsnitlig 15 % lavere anslået tilsyneladende oral clearance ved steady state end forsøgspersoner

under 65 år. Forskellen i clearance resulterer dog i stigninger < 20 % i gennemsnitlig C_{max} og AUC i forhold til yngre forsøgspersoner og er ikke klinisk signifikant.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

In vitro-data tyder på, at tafamidis ikke forårsager signifikant hæmning af CYP450-enzymene CYP1A2, CYP3A4, CYP3A5, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 og CYP2D6. Tafamidis forventes ikke at forårsage klinisk relevante lægemiddelinteraktioner som følge af induktion af CYP1A2, CYP2B6 eller CYP3A4.

In vitro-studier tyder på, at det er usandsynligt, at tafamidis vil forårsage lægemiddelinteraktioner ved klinisk relevante koncentrationer med substrater af UDP-glukuronosyltransferase (UGT) systemisk. Tafamidis kan hæmme den intestinale aktivitet af UGT1A1.

Tafamidis udviste lavt potentiale for hæmning af MDR1 (*Multi-Drug Resistant Protein*) (også kaldet P-glykoprotein; P-gp) systemisk og i mave-tarm-kanalen, OCT2 (organisk kation-transportør 2), MATE1 (*multidrug and toxin extrusion transporter 1*) og MATE2K, OATP1B1 (organisk anion-transportpolypeptid 1B1) og OATP1B3 ved klinisk relevante koncentrationer.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, fertilitet og tidlig fosterudvikling, genotoksicitet og karcinogenicitet. I forsøg med toksicitet og karcinogenicitet efter gentagne doser synes leveren at være målorgan for toksicitet hos de undersøgte arter. Leverpåvirkninger ses ved eksponeringer, der er cirka $\geq 2,5$ gange højere end human AUC ved steady state med den kliniske dosis på 20 mg tafamidismeglumin.

I et forsøg af udviklingsmæssig toksicitet på kaniner ses en mindre stigning i antallet af skeletale misdannelser og forandringer, aborter hos nogle få hunner, nedsat embryoføtal overlevelse og nedsat fødselsvægt ses ved eksponeringer, der var cirka $\geq 7,2$ gange højere end human AUC ved steady state med den kliniske dosis på 20 mg tafamidismeglumin.

I præ- og postnatale udviklingsforsøg med tafamidis på rotter ses reduktion i overlevelsesraten hos afkommet, og ungerens fødselsvægt er lavere, efter at moderdyret er blevet doseret under graviditet og amning med doser på 15 og 30 mg/kg/dag. Nedsat vægt hos han-unger førte til forsinket seksuel modning (præputial separation) ved 15 mg/kg/dag. Nedsat præstation i en test for indlæring og hukommelse i vandlabyrinth blev set ved 15 mg/kg/dag. Niveaueet for ingen observeret effekt (NOAEL) for levedygtighed og vækst hos afkommet (F1-generationen) efter at moderdyret er blevet doseret med tafamidis under graviditet og amning er 5 mg/kg/dag (humanekvivalent dosis = 0,8 mg/kg/dag), dvs. en dosis ca. 4,6 gange højere end den kliniske dosis på 20 mg tafamidismeglumin.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

Kapselskal

Gelatine (E441)
Glycerol (E422)
Gul jernoxid (E172)
Sorbitan
Sorbitol (E420)
Mannitol (E421)
Titandioxid (E171)
Vand, rensat

Kapselindhold

Macrogol 400 (E1521)
Sorbitanmono-oleat (E494)
Polysorbat 80 (E433)

Trykkeblæk (Opacode lilla)

Ethanol
Isopropylalkohol
Vand, rensset
Macrogol 400 (E1521)
Polyvinylacetatphthalat
Propylenglycol (E1520)
Carmin (E120)
Brilliant Blue FCF – (E133)
Ammoniumhydroxid (E527) 28%

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

2 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25°C.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

PVC/PA/alu/PVC-alu perforeret enkeltdosisblister.

Pakningsstørrelser: En pakning med 30 x 1 bløde kapsler eller en multipakning med 90 (3 pakninger med 30 x 1) bløde kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 16. november 2011

Dato for seneste fornyelse: 22. juli 2016

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

<MM/ÅÅÅÅ>

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Vyndaqel 61 mg bløde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver blød kapsel indeholder 61 mg mikroniseret tafamidis.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver blød kapsel indeholder højst 44 mg sorbitol (E420).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Blød kapsel.

Rødbrun, uigennemsigtig, aflang (ca. 21 mm) kapsel påtrykt ”VYN 61” med hvidt blæk.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Vyndaqel er indiceret til behandling af transthyretin amyloidose hos voksne patienter med vildtype-kardiomyopati eller hereditær kardiomyopati (ATTR-CM).

4.2 Dosering og administration

Behandlingen bør indledes under opsyn af en læge, som har erfaring med behandling af patienter med amyloidose eller kardiomyopati.

Ved mistanke hos patienter med specifik anamnese eller tegn på hjertesvigt eller kardiomyopati skal den ætiologiske diagnosticering udføres af en læge, som har erfaring med behandling af amyloidose eller kardiomyopati, med henblik på at bekræfte ATTR-CM og udelukke AL-amyloidose inden opstart af tafamidis ved hjælp af relevante undersøgelser, såsom: knogleskintigrafi og blod-/urinanalyser og/eller histologisk vurdering vha. biopsi og transthyretin (TTR) genetypebestemmelse for karakterisering som vild-type eller hereditær.

Dosering

Den anbefalede dosis er én Vyndaqel 61 mg (tafamidis) kapsel oralt én gang dagligt (se pkt. 5.1).

Vyndaqel 61 mg (tafamidis) svarer til 80 mg tafamidismeglumin. Tafamidis og tafamidismeglumin er ikke indbyrdes ombyttelige på mg-basis (se pkt. 5.2).

Vyndaqel bør iværksættes så hurtigt som muligt i sygdomsforløbet, hvor den gavnlige kliniske virkning på sygdomsprogressionen kan være mere udtalt. Når den amyloid-relaterede hjerteskade er mere fremskreden, f.eks. i NYHA-klasse III, bør beslutningen om at starte eller fortsætte behandlingen

derimod hvile på lægens skøn (se pkt. 5.1). Der er begrænsede kliniske data fra patienter i NYHA-klasse IV.

Ved opkastning kort efter indtagelse, og hvis Vyndaqel-kapslen er intakt og kan identificeres, skal en yderligere dosis Vyndaqel gives, hvis muligt. Hvis kapslen ikke kan identificeres, er yderligere dosis ikke nødvendig, og Vyndaqel-behandlingen kan genoptages som vanligt den næste dag.

Særlige patientgrupper

Ældre patienter

Dosisjustering kræves ikke hos ældre patienter (≥ 65 år) (se pkt. 5.2).

Nedsat lever- og nyrefunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med nedsat nyrefunktion eller let til moderat nedsat leverfunktion. Der foreligger begrænsede data fra patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance under eller lig med 30 ml/min). Tafamidis er ikke undersøgt hos patienter med alvorligt nedsat leverfunktion, og forsigtighed tilrådes derfor (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

Det er ikke relevant at anvende tafamidis hos den pædiatriske population.

Administration

Oral anvendelse.

De bløde kapsler skal synkes hele og må ikke knuses eller deles. Vyndaqel kan tages sammen med eller uden mad.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker prævention under behandling med tafamidis og fortsætte med at bruge sikker prævention i 1 måned efter behandlingen med tafamidis er stoppet (se pkt. 4.6).

Tafamidis skal lægges til standardbehandlingen ved behandling af patienter med transthyretin amyloidose. Læger skal overvåge patienterne og fortsætte med at vurdere behovet for anden behandling, herunder behov for organtransplantation, som en del af standardbehandlingen. Da der ikke findes data vedrørende anvendelse af tafamidis efter en organtransplantation, skal tafamidis seponeres hos patienter, som skal have foretaget en organtransplantation.

Stigninger i leverfunktionstests og reduktion i thyroxin kan forekomme (se pkt. 4.5 og 4.8).

Dette lægemiddel indeholder højst 44 mg sorbitol pr. kapsel, som er en kilde til fructose.

Den additive virkning af samtidig administrerede produkter indeholdende sorbitol (eller fructose) og indtagelse af sorbitol i kosten (eller fructose) bør tages i betragtning.

Indholdet af sorbitol i lægemidler til oral brug kan påvirke biotilgængeligheden af andre lægemidler til oral brug hvis indgivet samtidig.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

I kliniske studier med raske frivillige forsøgspersoner inducerer eller hæmmer 20 mg tafamidismeglumin ikke CYP-enzymet CYP3A4.

In vitro hæmmer tafamidis effluks-transportøren BCRP (brystcancerresistent protein) med $IC_{50}=1,16 \mu M$ ved en tafamidis-dosis på 61 mg/dag og kan ved klinisk relevante koncentrationer forårsage lægemiddelinteraktioner med substrater for denne transportør (f.eks. methotrexat, rosuvastatin og imatinib). I et klinisk studie med raske deltagere steg eksponeringen for BCRP-substratet rosuvastatin cirka 2 gange efter flere doser på 61 mg tafamidis dagligt.

Ligeledes hæmmer tafamidis optagelses-transportørerne OAT1 og OAT3 (organisk anion-transportører) med henholdsvis $IC_{50}=2,9 \mu M$ og $IC_{50}=2,36 \mu M$ og kan ved klinisk relevante koncentrationer forårsage lægemiddelinteraktioner med substrater for disse transportører (f.eks. non-steroid antiinflammatoriske midler, bumetanid, furosemid, lamivudin, methotrexat, oseltamivir, tenofovir, ganciclovir, adefovir, cidofovir, zidovudin, zalcitabin). Baseret på *in vitro*-data blev det beregnet, at de maksimale forventede forandringer i AUC af OAT1- og OAT3-substrater var under 1,25 med dosen på 61 mg tafamidis. Den tafamidis-forårsagede hæmning af OAT1- eller OAT3-transportøren forventes derfor ikke at medføre klinisk signifikante interaktioner.

Der er ikke gennemført interaktionsstudier for at vurdere andre lægemidlers virkning på tafamidis.

Abnorme laboratorieprøveresultater

Tafamidis kan reducere serumkoncentrationen af totalt thyroxin uden ledsagende forandring i frit thyroxin (T4) eller thyroideastimulerende hormon (TSH). Denne ændring i totalt thyroxin skyldes sandsynligvis, at thyroxin bliver bundet i mindre grad til transthyretin (TTR) eller fortrængt derfra som følge af, at tafamidis har høj bindingsaffinitet til TTR-thyroxinreceptoren. Der er ikke observeret tilsvarende kliniske fund, der stemmer overens med thyroidealysfunktion.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder

Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontraception under behandlingen med tafamidis, og på grund af den lange halveringstid i 1 måned efter at behandlingen er stoppet.

Graviditet

Der er ingen data fra anvendelse af tafamidis til gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist udviklingstoksicitet (se pkt. 5.3). Tafamidis bør ikke anvendes under graviditeten og til kvinder i den fertile alder, som ikke anvender sikker kontraception.

Amning

De tilgængelige data fra dyreforsøg viser, at tafamidis udskilles i mælk. En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes. Tafamidis må ikke anvendes under amning.

Fertilitet

Der er ikke set nedsat fertilitet i non-kliniske studier (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

På grundlag af den farmakodynamiske og farmakokinetiske profil menes det, at tafamidis ikke eller kun i ubetydelig grad påvirker evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Opsummering af sikkerhedsprofilen

Sikkerhedsdataene afspejler eksponering hos 176 ATTR-CM-patienter for 80 mg (administreret som 4 x 20 mg) tafamidismeglumin, som blev administreret dagligt i et 30-måneders placebokontrolleret studie hos patienter, der var diagnosticeret med ATTR-CM (se pkt. 5.1).

Hyppigheden af bivirkninger var ensartet og sammenlignelig hos de patienter, der blev behandlet med hhv. 80 mg tafamidismeglumin og placebo.

Følgende bivirkninger blev rapporteret oftere hos patienter behandlet med 80 mg tafamidismeglumin sammenlignet med placebo: flatulens [8 patienter (4,5 %) versus 3 patienter (1,7 %)] og stigninger i leverfunktionsundersøgelser [6 patienter (3,4 %) versus 2 patienter (1,1 %)]. Årsagssammenhæng er ikke blevet fastslået.

Sikkerhedsdata for tafamidis 61 mg er tilgængelig fra det åbne langsigtede forlængelsesstudie.

Skema over bivirkninger

Følgende bivirkninger er anført efter systemorganklasser i henhold til MedDRA og hyppighedskategorier i henhold til standardkonventionen: Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) og ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$). Inden for hver hyppighedskategori er bivirkningerne anført efter faldende alvorlighed. De nedenfor anførte bivirkninger er fra kumulative kliniske data hos ATTR-CM-patienter.

Systemorganklasse	Almindelig
Mave-tarm-kanalen	Diarré
Hud og subkutane væv	Udslæt Pruritus

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Symptomer

Der er minimal klinisk erfaring med overdosering. I kliniske studier indtog to patienter, der var diagnosticeret med ATTR-CM, uforvarent en enkelt dosis tafamidismeglumin på 160 mg, uden at der opstod nogen bivirkninger. Den højeste dosis tafamidismeglumin, som blev givet til raske forsøgsdeltagere i et klinisk studie, var 480 mg som engangsdosis. Der blev rapporteret én behandlingsrelateret bivirkning i form af mild hordeolum med denne dosis.

Behandling

I tilfælde af overdosering skal der iværksættes standardbehandling efter behov.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Andre midler mod lidelser i centralnervesystemet, ATC-kode: N07XX08.

Virkningsmekanisme

Tafamidis er en selektiv TTR-stabilisator. Tafamidis bindes til TTR på thyroxinbindingsstederne og stabiliserer tetrameren og forsinker adskillelsen til monomerer, det hastighedsbegrænsende trin i den amyloidogene proces.

Farmakodynamisk virkning

Transthyretin amyloidose er en svært invaliderende sygdom, som skyldes akkumulering af diverse uopløselige fibrillære proteiner, eller amyloid, i vævene i tilstrækkelige mængder til at nedsætte normal funktion. Adskillelsen af transthyretin-tetramer til monomerer er det hastighedsbegrænsende trin i patogenesen af transthyretin amyloidose. De foldede monomerer undergår delvis denaturering for at danne alternativt foldede monomer-amyloidogene mellemprodukter. Disse mellemprodukter fejldannes derefter til opløselige oligomer, profilamenter, filamenter og amyloidfibriller. Tafamidis binder sig med negativ kooperativitet til de 2 thyroxinbindingssteder på den naturlige tetrameriske form af transthyretin og forhindrer derved adskillelsen til monomerer. Denne hæmning af TTR-tetramer-adskillelsen danner grundlaget for anvendelse af tafamidis hos patienter med ATTR-CM.

Der blev anvendt en TTR-stabiliseringsanalyse som farmakodynamisk markør og for at vurdere stabiliteten af TTR-tetrameren.

Tafamidis stabiliserede både vildtype-TTR-tetrameren og tetramererne af 14 TTR-varianter, der blev testet klinisk efter dosering af tafamidis én gang dagligt. Tafamidis stabiliserede også TTR-tetrameren for 25 varianter, der blev testet *ex vivo*; der blev således påvist TTR-stabilisering af 40 amyloidogene TTR-genotyper.

I et internationalt, dobbeltblindet, placebokontrolleret, randomiseret multicenterstudie (se afsnittet Klinisk virkning og sikkerhed) blev der set TTR-stabilisering ved måned 1, som blev opretholdt til og med måned 30.

Biomarkører forbundet med hjertesvigt (NT-proBNP og Troponin I) viste en fordel ved Vyndaqel i forhold til placebo.

Klinisk virkning og sikkerhed

Der blev påvist virkning i et internationalt, dobbeltblindet, placebokontrolleret, randomiseret multicenterstudie med 3 arme hos 441 patienter med vildtype-ATTR-CM eller hereditær ATTR-CM.

Patienterne blev randomiseret til enten tafamidismeglumin 20 mg (n=88) eller 80 mg [administreret som fire kapsler med 20 mg tafamidismeglumin] (n=176) eller tilsvarende placebo (n=177) én gang dagligt i tillæg til standardbehandling (f.eks. diuretika) i 30 måneder. Behandlingstildelingen var stratificeret i forhold til tilstedeværelse eller fravær af en variant TTR-genotype og i forhold til sygdommens sværhedsgrad ved baseline (NYHA-klasse). Patientdemografien og baselinekarakteristikaene er vist i tabel 1.

Tabel 1: Patientdemografi og baselinekarakteristika

Karakteristikum	Tafamidis samlet N=264	Placebo N=177
Alder — år		
Middelværdi (standardafvigelse)	74,5 (7,2)	74,1 (6,7)
Median (minimum, maksimum)	75 (46, 88)	74 (51, 89)
Køn — antal (%)		
Mænd	241 (91,3)	157 (88,7)
Kvinder	23 (8,7)	20 (11,3)
TTR-genotype — antal (%)		
ATTRm	63 (23,9)	43 (24,3)
ATTRwt	201 (76,1)	134 (75,7)
NYHA-klasse — antal (%)		
NYHA-klasse I	24 (9,1)	13 (7,3)
NYHA-klasse II	162 (61,4)	101 (57,1)
NYHA-klasse III	78 (29,5)	63 (35,6)

Forkortelser: ATTRm=variant transthyretin amyloid, ATTRwt=vildtype-transthyretin amyloid, NYHA=New York Heart Association.

Den primære analyse blev udført med en hierarkisk kombination ved brug af Finkelstein-Schoenfeld-metoden (F-S) for mortalitet af enhver årsag og hyppighed af hjerte-kar-relaterede indlæggelser, defineret som antallet af gange en forsøgsdeltager bliver indlagt på hospitalet for hjerte-kar-relateret morbiditet. Metoden blev anvendt til at sammenligne den enkelte patient med alle andre patienter i hvert stratum på parvis manér og udført på en hierarkisk måde ved brug af mortalitet af enhver årsag efterfulgt af hyppigheden af hjerte-kar-relaterede hospitalsindlæggelser, når patienterne ikke kunne differentieres på baggrund af mortalitet.

Analysen viste en signifikant reduktion ($p=0,0006$) i mortaliteten af enhver årsag og i hyppigheden af hjerte-kar-relaterede hospitalsindlæggelser i den samlede tafamidisgruppe (20 mg og 80 mg) versus placebo (tabel 2).

Tabel 2: Primær analyse af mortalitet af enhver årsag og hyppighed af hjerte-kar-relaterede indlæggelser udført ved hjælp af Finkelstein-Schoenfeld-metoden (F-S)

Primær analyse	Tafamidis samlet N=264	Placebo N=177
Antal (%) forsøgsdeltagere i live* ved måned 30	186 (70,5)	101 (57,1)
Gennemsnitlige hjerte-kar-relaterede indlæggelser i løbet af 30 måneder (pr. patient pr. år) blandt de patienter, der var i live ved måned 30 [†]	0,297	0,455
p-værdi fra F-S-metoden	0,0006	

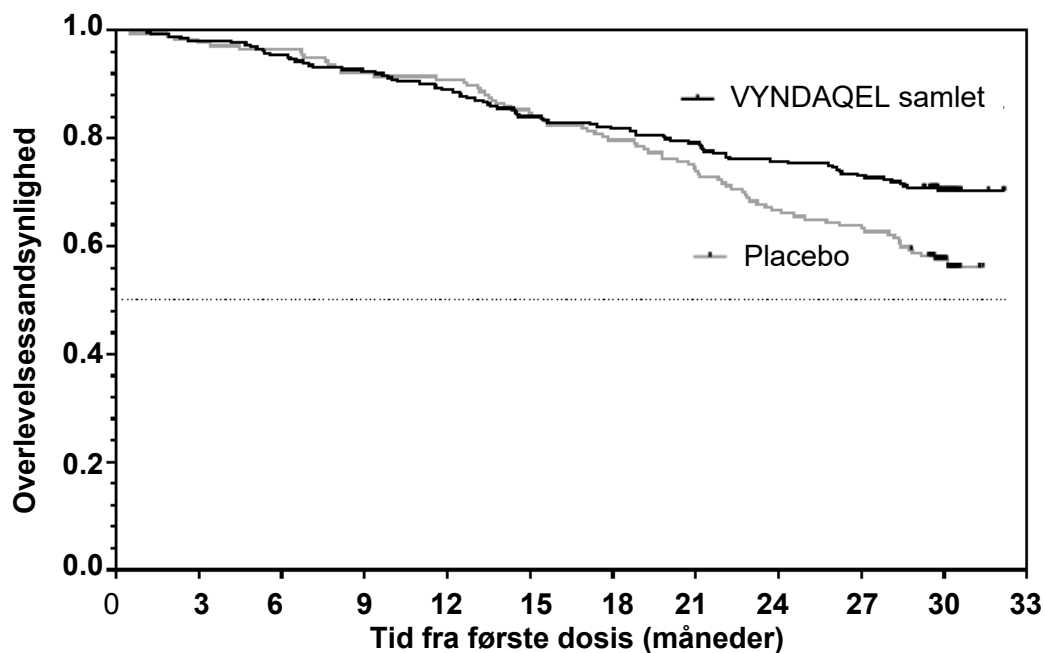
* Hjertetransplantation og implantation af mekanisk hjerteanordning betragtes som indikatorer for forestående slutstadiet. Derfor er disse forsøgsdeltagere betragtet som døde i analysen og ikke medregnet i "Antal forsøgsdeltagere i live ved måned 30", selvom de var i live ved opfølgningen ved måned 30.

[†] Deskriptiv middelværdi blandt de forsøgsdeltagere, der overlevede de 30 måneder.

Analysen af enkeltkomponenterne i den primære analyse (mortalitet af enhver årsag og hjerte-kar-relaterede hospitalsindlæggelser) viste også signifikante reduktioner med tafamidis versus placebo.

Hazard ratio fra Cox' proportionale risikomodel for mortalitet af enhver årsag i den samlede tafamidispopulation var 0,698 (95 % CI 0,508; 0,958), hvilket svarer til en reduktion af risikoen for død på 30,2 % i forhold til placebogruppen ($p=0,0259$). Figur 1 viser en Kaplan-Meier-kurve over tiden til mortalitet af enhver årsag.

Figur 1: Mortalitet af enhver årsag*



Forsøgsdeltagere med fortsat risiko (kumulative hændelser)

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
VYNDAQEL samlet	264	259	252	244	235	222	216	209	200	193	99	0
	0	5	12	20	29	42	48	55	64	71	78	78
Placebo	177	173	171	163	161	150	141	131	118	113	51	0

* Hjertetransplantationer og mekaniske hjerteordninger behandles som dødsfald. Hazard ratio fra Cox' proportionale risikomodell med behandling, TTR-genotype (variant og vildtype) og NYHA-klasse ved baseline (NYHA-klasse I og II kombineret og NYHA-klasse III) som faktorer.

Der var signifikant færre hjerte-kar-relaterede hospitalsindlæggelser med tafamidis end med placebo, svarende til en risikoreduktion på 32,4 % (tabel 3).

Tabel 3: Hyppighed af hjerte-kar-relaterede hospitalsindlæggelser

	Tafamidis samlet N=264	Placebo N=177
Totalt (%) antal forsøgsdeltagere med hjerte-kar-relaterede indlæggelser	138 (52,3)	107 (60,5)
Hjerte-kar-relaterede hospitalsindlæggelser pr. år*	0,4750	0,7025
Forskel mellem tafamidis samlet versus placebo (relativt risikoforhold)*	0,6761	
p-værdi*	< 0,0001	

Forkortelse: NYHA=New York Heart Association.

* Denne analyse var baseret på Poissons regressionsmodel med behandling, TTR-genotype (variant og vildtype), NYHA-klasse ved baseline (NYHA-klasse I og II kombineret og NYHA-klasse III), behandling-efter-TTR-genotype-interaktion og behandling-efter-baseline-NYHA-klasse-interaktionstermer som faktorer.

Virningen af tafamidisbehandling på funktionskapacitet og helbredsstatus blev vurderet ved henholdsvis 6-minutters gangtest (6MWT) og score på KCCQ-OS (*Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-Overall Summary*) (består af domænerne *Total Symptom*, *Physical Limitation*, *Quality of Life* og *Social Limitation*). Der blev set en signifikant behandlingseffekt i tafamidis' favør ved måned 6, som konsekvent blev opretholdt til og med måned 30, både på 6MWT-afstand og KCCQ-OS-score (tabel 4).

Tabel 4: 6MWT og KCCQ-OS og domænescorer

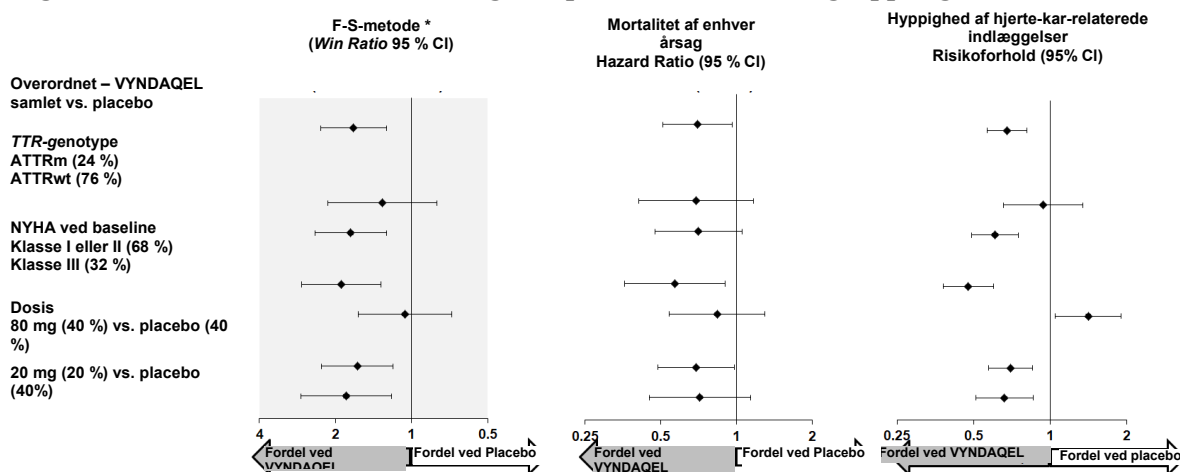
Endepunkt	Middelværdi (SD) ved baseline		Ændring fra baseline til måned 30, LS-middelværdi (SE)		Behandlingsforskell fra placebo LS-middelværdi (95 % CI)	p-værdi
	Tafamidis samlet N=264	Placebo N=177	Tafamidis samlet	Placebo		
6MWT* (meter)	350,55 (121,30)	353,26 (125,98)	-54,87 (5,07)	-130,55 (9,80)	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

* Jo højere værdi, jo bedre helbredsstatus.

Forkortelser: 6MWT=6-minutters gangtest; KCCQ-OS=Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-Overall Summary; LS=mindste kvadrater; CI=konfidensinterval.

Resultaterne fra F-S-metoden, der er udtrykt som *win ratio* for det kombinerede endepunkt og dets komponenter (mortalitet af enhver årsag og hyppighed af hjerte-kar-relaterede indlæggelser), viste konsekvent en fordel ved begge doser tafamidis i forhold til placebo i alle undergrupper (vildtype, variant og NYHA-klasse I & II og NYHA-klasse III), med undtagelse af hyppigheden af hjerte-kar-relateret indlæggelser i NYHA-klasse III (Figur 2), som var højere i tafamidisgruppen end i placebogruppen (se pkt. 4.2). Analyser af 6MWT og KCCQ-OS viste også en fordel ved tafamidis i forhold til placebo i alle undergrupper.

Figur 2: Resultater fra F-S-metoden og komponenter efter undergruppe og dosis



Forkortelser: ATTRm=variant transthyretin amyloid, ATTRwt=vildtype-transthyretin amyloid, F-S=Finkelstein-Schoenfeld, CI=Konfidensinterval.

* F-S-resultaterne er udtrykt som *win ratio* (baseret på mortalitet af enhver årsag og hyppighed af hjerte-kar-indlæggelser). *Win ratio* er antallet af behandlingspatient-par, der "vinder", divideret med antallet af placebo-patient-par, der "vinder".

Hjertetransplantationer og mekaniske hjerte-anordninger blev behandlet som dødsfald.

Ved anvendelse af F-S metoden på hver dosisgruppe individuelt reducerede tafamidis mortalitet af enhver årsag og hyppigheden af hjerte-kar-relaterede indlæggelser ved både 80 mg og 20 mg doserne versus placebo (p=0,0030 og p=0,0048, henholdsvis). Resultaterne af den primære analyse, 6MWT ved måned 30 og KCCQ-OS ved måned 30 var statistisk signifikant for både tafamidismeglumindoserne 80 mg og 20 mg versus placebo, med sammenlignelige resultater for begge doser.

Virkningsdata for tafamidis 61 mg er ikke tilgængelig, da denne formulering ikke blev undersøgt i det dobbeltblindede, placebokontrollerede, randomiserede fase 3 studie. Den relative biotilgængelighed af tafamidis 61 mg er sammenlignelig med tafamidismeglumin 80 mg ved steady-state (se pkt. 5.2).

En supratherapeutisk oral enkeltdosis på 400 mg tafamidismeglumin-opløsning hos raske frivillige forsøgspersoner viste ingen forlængelse af QTc-intervallet.

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med tafamidis i alle undergrupper af den pædiatriske population med transthyretin amyloidose (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Efter oral indtagelse af den bløde kapsel én gang dagligt opnås maksimal plasmakoncentration (C_{\max}) ved en mediantid (t_{\max}) på 4 timer for tafamidis 61 mg og 2 timer for tafamidismeglumin 80 mg (4 x 20 mg) efter dosering, når det tages fastende. Samtidig indtagelse af et måltid med højt fedt- og kalorieindhold ændrede absorptions hastigheden men ikke absorptionsgraden. Disse resultater understøtter, at tafamidis kan gives både sammen med og uden mad.

Fordeling

Tafamidis har høj binding til protein (> 99 %) i plasma. Det tilsyneladende fordelingsvolumen ved steady state er 18,5 liter.

Plasmoproteinbindingsgraden af tafamidis er blevet evalueret i plasma fra dyr og mennesker. Tafamidis har højere affinitet til TTR end til albumin. Derfor vil tafamidis sandsynligvis bindes fortrinsvis til TTR i plasma til trods for den signifikant højere koncentration af albumin (600 μM) i forhold til TTR (3,6 μM).

Biotransformation og elimination

Der findes ikke noget entydigt bevis for udskillelse af tafamidis via galden hos mennesker. Med baggrund i prækliniske data er der dog en formodning om, at tafamidis metaboliseres via glukuronidering og udskilles via galden. Denne biotransformationsmåde er sandsynlig hos mennesker, da ca. 59 % af en totalt indgivet dosis genfindes i fæces, og ca. 22 % genfindes i urinen. Baseret på populationsfarmakokinetiske resultater har tafamidis en tilsyneladende oral clearance på 0,263 l/t og en populationsgennemsnitlig halveringstid på cirka 49 timer.

Linearitet for dosis og tid

Eksposeringen for tafamidismeglumin ved dosering én gang dagligt steg dosisafhængig op til 480 mg som enkeltdosis og gentagne doser på op til 80 mg/dag. Generelt var stigningerne proportionale eller næsten proportionale med dosis, og clearance af tafamidis var stationær over tid.

Den relative biotilgængelighed af Vyndaqel 61 mg (tafamidis) er den samme som med 80 mg tafamidismeglumin ved steady state. Tafamidis og tafamidismeglumin er ikke indbyrdes ombyttelige på mg-basis.

Farmakokinetiske parametre er sammenlignelige efter enkelt og gentagen dosering af 20 mg tafamidismeglumin, hvilket tyder på manglende induktion og hæmning af metabolismen af tafamidis.

Resultater af dosering 1 gang dagligt med 15 mg til 60 mg tafamidismeglumin i form af oral opløsning i 14 dage viser, at steady state opnås på dag 14.

Særlige patientgrupper

Nedsat leverfunktion

Farmakokinetiske data tyder på nedsat systemisk påvirkning (ca. 40 %) og øget total clearance (0,52 l/t versus 0,31 l/t) af tafamidismeglumin hos patienter med moderat nedsat leverfunktion (omfattende Child-Pugh Score 7-9) sammenlignet med raske forsøgspersoner på grund af en højere ubundet fraktion af tafamidis. Da patienter med moderat nedsat leverfunktion har lavere TTR-værdier

end raske forsøgspersoner, er dosisjustering ikke nødvendig, da stoichiometrien af tafamidis med dets målprotein TTR ville være tilstrækkelig til stabilisering af TTR-tetramer. Eksponeringen for tafamidis hos patienter med svært nedsat leverfunktion er ikke kendt.

Nedsat nyrefunktion

Tafamidis er ikke blevet undersøgt specifikt i et dedikeret studie med patienter med nedsat nyrefunktion. Indvirkningen af kreatininclearance på farmakokinetikken af tafamidis blev undersøgt i en populationsfarmakokinetisk analyse hos patienter med kreatininclearance over 18 ml/min. Farmakokinetiske estimater viste ingen forskel i tilsyneladende oral clearance af tafamidis hos patienter med kreatininclearance under 80 ml i forhold til patienter med kreatininclearance over eller lig med 80 ml/min. Dosisjustering hos patienter med nedsat nyrefunktion anses ikke for at være nødvendig.

Ældre patienter

Resultaterne fra en populationsfarmakokinetisk analyse viser, at forsøgspersoner ≥ 65 år har en gennemsnitlig 15 % lavere anslået tilsyneladende oral clearance ved steady state end forsøgspersoner under 65 år. Forskellen i clearance resulterer dog i stigninger < 20 % i gennemsnitlig C_{\max} og AUC i forhold til yngre forsøgspersoner og er ikke klinisk signifikant.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

In vitro-data tyder på, at tafamidis ikke forårsager signifikant hæmning af CYP450-enzymene CYP1A2, CYP3A4, CYP3A5, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 og CYP2D6. Tafamidis forventes ikke at forårsage klinisk relevante lægemiddelinteraktioner som følge af induktion af CYP1A2, CYP2B6 eller CYP3A4.

In vitro-studier tyder på, at det er usandsynligt, at tafamidis i klinisk relevante koncentrationer vil forårsage systemiske lægemiddelinteraktioner med substrater af UDP-glukuronosyltransferase (UGT). Tafamidis kan hæmme den intestinale aktivitet af UGT1A1.

Tafamidis udviste lavt potentiale for hæmning af MDR1 (*Multi-Drug Resistant Protein*) (også kaldet P-glykoprotein; P-gp) systemisk og i mave-tarm-kanalen, OCT2 (organisk kation-transportør 2), MATE1 (*multidrug and toxin extrusion transporter 1*) og MATE2K, OATP1B1 (organisk anion-transportpolypeptid 1B1) og OATP1B3 ved klinisk relevante koncentrationer.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, fertilitet og tidlig fosterudvikling, genotoksicitet og karcinogenicitet. I forsøg med toksicitet og karcinogenicitet efter gentagne doser synes leveren at være målorgan for toksicitet hos de undersøgte arter. Leverpåvirkninger ses ved eksponeringer, der cirka svarer til human AUC ved steady state med den kliniske dosis på 61 mg tafamidis.

I et forsøg af udviklingsmæssig toksicitet på kaniner ses en mindre stigning i antallet af skeletale misdannelser og forandringer, aborter hos nogle få hunner, nedsat embryoføtal overlevelse og nedsat fødselsvægt ved eksponeringer, der var cirka $\geq 2,1$ gange højere end human AUC ved steady state med den kliniske dosis på 61 mg tafamidis.

I præ- og postnatale udviklingsforsøg med tafamidis på rotter ses reduktion i overlevelsesraten hos afkommet, og ungerne fødselsvægt er lavere, efter at moderdyret er blevet doseret under graviditet og amning med doser på 15 og 30 mg/kg/dag. Nedsat vægt hos han-unger førte til forsinket seksuel modning (præputial separation) ved 15 mg/kg/dag. Nedsat præstation i en test for indlæring og hukommelse i vandlabyrinth blev set ved 15 mg/kg/dag. Niveaueet for ingen observeret effekt (NOAEL) for levedygtighed og vækst hos afkommet (F1-generationen) efter at moderdyret er blevet doseret med

tafamidis under graviditet og amning er 5 mg/kg/dag (humanekvivalent dosis = 0,8 mg/kg/dag), dvs. en dosis ca. svarende til den kliniske dosis på 61 mg tafamidis.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Kapselskal

Gelatine (E441)
Glycerol (E422)
Rød jernoxid (E172)
Sorbitan
Sorbitol (E420)
Mannitol (E421)
Titandioxid (E171)
Vand, rensat

Kapselindhold

Macrogol 400 (E1521)
Polysorbat 20 (E432)
Povidon (K-værdi 90)
Butyleret hydroxytoluen (E321)

Trykkeblæk (Opacode hvid)

Ethanol
Isopropylalkohol
Vand, rensat
Macrogol 400 (E1521)
Polyvinylacetatphthalat
Propylenglycol (E1520)
Titandioxid (E171)
Ammoniumhydroxid (E527) 28 %

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

2 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Ingen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

PVC/PA/alu/PVC-alu perforeret enkeltdosisblister.

Pakningsstørrelser: En pakning med 30 x 1 bløde kapsler eller en multipakning med 90 (3 pakninger med 30 x 1) bløde kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 16. november 2011
Dato for seneste fornyelse: 22. juli 2016

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**
- E. SÆRLIG FORPLIGTELSE TIL AT AFSLUTTE FORANSTALTNINGER EFTER UDSTEDELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE TIL LÆGEMIDLER GODKENDT UNDER SÆRLIGE VILKÅR**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Belgien

eller

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

eller

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Tyskland

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TILSIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur

- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.
- **Yderligere risikominimeringsforanstaltninger**

Før lancering af Vyndaqel (tafamidis) i de enkelte medlemslande skal MAH blive enig med den nationale lægemiddelmyndighed om indhold og format af vejledningen til sundhedspersoner, herunder kommunikationsmedie, distributionsmåde og andre aspekter af programmet.

Vejledningen til sundhedspersoner skal omfatte følgende hovedbudskaber:

- Behovet for at rådgive patienter om passende forholdsregler ved brug af tafamidis, især det at undgå at blive gravid og behovet for brug af sikker prævention.
- Vejledning til kvindelige patienter om straks at informere deres læge ved eksponering overfor tafamidis under (eller indtil en måned før) graviditet, så lægen kan rapportere og evaluere sagen.
- Deltagelse i Tafamidis Enhanced Surveillance for Pregnancy Outcomes (TESPO) programmet i tilfælde af eksponering overfor tafamidis under graviditet og for at indsamle yderligere data på graviditetsudfald, fødsel, neonatal/spædbarnsstatus ved fødslen og en 12-måneders opfølgning på milepæle i spædbarnets udvikling, og information om hvordan data for gravide kvinder i behandling med Vyndaqel (tafamidis) skal rapporteres.
- Vejledning til patienter om at kontakte deres læge om alle bivirkninger, mens de tager tafamidis, og minde læger og sundhedspersoner om, at indberette formodede bivirkninger i relation til Vyndaqel (tafamidis).
- De kliniske kriterier for diagnosticering af ATTR-CM før ordinerings af tafamidis, for at undgå at ordinere til patienter, som ikke kvalificerer til dette.
- Opfordring til at inkludere patienter i opfølgningsprogrammet, Transthyretin-Associated Amyloidosis Outcome Survey (THAOS). Oplysninger om, hvordan patienter inkluderes i dette internationale sygdomsregister igennem deltagende centre (liste over deltagende centre i EU vil blive stillet til rådighed).

Markedsføringstilladelsesindehaveren skal sikre at alle sundhedspersoner i hvert medlemsland, som forventes at ordinere tafamidis, har adgang til eller får følgende uddannelsesmateriale:

Sundhedspersonaleguiden med en liste over *sites* for *Transthyretin-Associated Amyloidosis Outcome Survey* (THAOS) studiet.

E. SÆRLIG FORPLIGTELSE TIL AT AFSLUTTE FORANSTALTNINGER EFTER UDSTEDELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE TIL LÆGEMIDLER GODKENDT UNDER SÆRLIGE VILKÅR

Dette er en godkendelse under særlige vilkår, og i henhold til artikel 14, stk. 8, i forordning (EF) nr. 726/2004 skal indehaveren af markedsføringstilladelsen inden for den fastsatte tidsramme gennemføre følgende foranstaltninger:

Beskrivelse	Tidsfrist
Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal tilvejebringe årlige opdateringer om alle nye oplysninger vedrørende effekten af Vyndaqel på sygdomsprogression og langtidssikkerhed hos non-Val30Met-patienter.	Årligt, samtidigt med indsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (hvor relevant).

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTON

Pakning med 30 x 1 bløde kapsler – MED BLÅ BOKS

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Vyndaqel 20 mg bløde kapsler

tafamidismeglumin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver blød kapsel indeholder 20 mg mikroniseret tafamidismeglumin svarende til 12,2 mg tafamidis.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Kapslen indeholder sorbitol (E420). Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 x 1 bløde kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse

Sådan tages kapslen ud: Riv en enkelt blister af og tryk kapslen ud gennem aluminiumsfolien.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25°C.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/11/717/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Vyndaqel 20 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON

Multipakning med 90 (3 pakninger med 30 x 1) bløde kapsler – MED BLÅ BOKS

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Vyndaqel 20 mg bløde kapsler

tafamidismeglumin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver blød kapsel indeholder 20 mg mikroniseret tafamidismeglumin svarende til 12,2 mg tafamidis.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Kapslen indeholder sorbitol (E420). Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Multipakning: 90 (3 pakninger med 30 x 1) bløde kapsler.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse

Sådan tages kapslen ud: Riv en enkelt blister af og tryk kapslen ud gennem aluminiumsfolien.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25°C.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/11/717/002

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Vyndaqel 20 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

INDRE KARTON

Pakning med 30 - til en multipakning med 90 (3 pakninger med 30 x 1) bløde kapsler – UDEN BLÅ BOKS

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Vyndaqel 20 mg bløde kapsler

tafamidismeglumin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver blød kapsel indeholder 20 mg mikroniseret tafamidismeglumin svarende til 12,2 mg tafamidis.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Kapslen indeholder sorbitol (E420). Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 x 1 bløde kapsler. Del af en multipakning, må ikke sælges separat.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse

Sådan tages kapslen ud: Riv en enkelt blister af og tryk kapslen ud gennem aluminiumsfolien.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25°C.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/11/717/002

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Vyndaqel 20 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Ikke relevant

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

Ikke relevant

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

Perforeret enkeltdosisblister med 10 x 20 mg Vyndaqel bløde kapsler

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Vyndaqel 20 mg bløde kapsler

tafamidismeglumin

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer Europe MA EEIG (som markedsføringstilladelsesindehaver-logo)

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTON

Pakning med 30 x 1 bløde kapsler – MED BLÅ BOKS

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Vyndaqel 61 mg bløde kapsler
tafamidis

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver blød kapsel indeholder 61 mg mikroniseret tafamidis.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Kapslen indeholder sorbitol (E420). Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 x 1 bløde kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse
Sådan tages kapslen ud: Riv en enkelt blister af og tryk kapslen ud gennem aluminiumsfolien.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Ingen.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/11/717/003

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Vyndaqel 61 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON

Multipakning med 90 (3 pakninger med 30 x 1) bløde kapsler – MED BLÅ BOKS

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Vyndaqel 61 mg bløde kapsler
tafamidis

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver blød kapsel indeholder 61 mg mikroniseret tafamidis.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Kapslen indeholder sorbitol (E420). Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Multipakning: 90 (3 pakninger med 30 x 1) bløde kapsler.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse
Sådan tages kapslen ud: Riv en enkelt blister af og tryk kapslen ud gennem aluminiumsfolien.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Ingen.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/11/717/004

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Vyndaqel 61 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

INDRE KARTON

Pakning med 30 - til en multipakning med 90 (3 pakninger med 30 x 1) bløde kapsler – UDEN BLÅ BOKS

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Vyndaqel 61 mg bløde kapsler
tafamidis

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver blød kapsel indeholder 61 mg mikroniseret tafamidis.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Kapslen indeholder sorbitol (E420). Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 x 1 bløde kapsler. Del af en multipakning, må ikke sælges separat.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse
Sådan tages kapslen ud: Riv en enkelt blister af og tryk kapslen ud gennem aluminiumsfolien.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Ingen.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/11/717/004

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Vyndaqel 61 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Ikke relevant.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

Ikke relevant.

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

Perforeret enkeltdosisblister med 10 x 61 mg Vyndaqel bløde kapsler

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Vyndaqel 61 mg bløde kapsler
tafamidis

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer Europe MA EEIG (som markedsføringstilladelsesindehaver-logo)

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Vyndaqel 20 mg bløde kapsler tafamidismeglumin

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. De kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, De får. Se sidst i punkt 4, hvordan De indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden De begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. De kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, De vil vide.
- Lægen har ordineret Vyndaqel til Dem personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som De har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis De får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal De vide, før De begynder at tage Vyndaqel
3. Sådan skal De tage Vyndaqel
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Vyndaqel indeholder det aktive stof tafamidis.

Vyndaqel er et lægemiddel til behandling af en sygdom, som kaldes transthyretin amyloidose. Transthyretin amyloidose skyldes, at et protein, som hedder transthyretin (TTR), ikke fungerer rigtigt. TTR er et protein, som bærer andre stoffer, f.eks. hormoner, rundt i kroppen.

Hos patienter med denne sygdom går TTR i stykker og kan danne fibre, som kaldes amyloid. Amyloid kan aflejre sig rundt om Deres nerver (kaldet transthyretin amyloid polyneuropati eller ATTR-PN) og på andre steder i kroppen. Amyloid giver symptomer på denne sygdom. Når det sker, forhindrer det nerverne i at fungere normalt.

Vyndaqel kan forhindre TTR i at gå i stykker og danne amyloid. Dette lægemiddel bruges til behandling af voksne patienter med denne sygdom, hvor nerverne er blevet påvirkede (personer med symptomer på polyneuropati), for at forsinke videre sygdomsudvikling.

2. Det skal De vide, før De begynder at tage Vyndaqel

Tag ikke Vyndaqel

- hvis De er allergisk over for tafamidismeglumin eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før De tager Vyndaqel.

- Kvinder i den fødedygtige alder skal bruge sikker prævention, så længe de er i behandling med Vyndaqel, og de skal fortsætte med den svangerskabsforebyggende behandling i 1 måned efter behandling med Vyndaqel er stoppet. Der er ingen data for anvendelsen af Vyndaqel til gravide kvinder.

Børn og unge

Børn og unge har ikke symptomer på transthyretin amyloidose. Vyndaqel anvendes derfor ikke til børn og unge.

Brug af andre lægemidler sammen med Vyndaqel

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis De bruger andre lægemidler, for nylig har brugt andre lægemidler eller planlægger at bruge andre lægemidler.

Fortæl det til lægen eller apotekspersonalet, hvis De tager nogen af de følgende lægemidler:

- non-steroide antiinflammatoriske midler
- vanddrivende midler (fx furosemid, bumetanid)
- lægemidler mod kræft (fx methotrexat, imatinib)
- statiner (fx rosuvastatin)
- virushæmmende lægemidler (fx oseltamivir, tenofovir, ganciclovir, adefovir, cidofovir, lamivudin, zidovudin, zalcitabin)

Graviditet, amning og frugtbarhed

Hvis De er gravid eller ammer, har mistanke om, at De er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal De spørge Deres læge eller apotekspersonalet til råds, før De tager dette lægemiddel.

- De må ikke tage Vyndaqel, hvis De er gravid eller ammer.
- Hvis De er i den fødedygtige alder, skal De bruge sikker prævention, så længe De er i behandling og i 1 måned efter behandlingen er stoppet.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Vyndaqel menes ikke at påvirke eller kun i ubetydelig grad påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Vyndaqel indeholder sorbitol

Dette lægemiddel indeholder højst 44 mg sorbitol pr. kapsel. Sorbitol er en kilde til fructose.

3. Sådan skal De tage Vyndaqel

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er De i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Den anbefalede dosis er 1 Vyndaqel 20 mg (tafamidismeglumin) kapsel 1 gang dagligt.

Hvis De kaster op efter, at De har taget lægemidlet og kan finde Vyndaqel-kapslen intakt, så bør De tage en yderligere dosis af Vyndaqel den samme dag. Hvis De kaster op kort tid efter, at De har taget lægemidlet og ikke kan finde Vyndaqel-kapslen, er det ikke nødvendigt at tage en yderligere dosis af Vyndaqel, og De kan fortsætte med at tage Vyndaqel som normalt dagen efter.

Administrationsmetode

Vyndaqel er til oral anvendelse.

Den bløde kapsel skal synkes hel og må ikke knuses eller skæres over.

Kapslen kan indtages med eller uden mad.

Instruktion til åbning af blistre:

- Riv en enkelt blister af blisterkortet langs den perforerede streg.
- Tryk kapslen ud gennem aluminiumsfolien.

Hvis De har taget for meget Vyndaqel

De bør ikke tage flere kapsler, end lægen har sagt. Hvis De har taget flere Vyndaqel-kapsler end lægen har sagt, skal De kontakte lægen.

Hvis De har glemt at tage Vyndaqel

Hvis De har glemt at tage en dosis, skal De tage Deres kapsel, så snart De kommer i tanke om det.

Hvis det sker inden for 6 timer inden Deres næste dosis, skal De springe den glemte dosis over. De må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Hvis De holder op med at tage Vyndaqel

De må ikke holde op med at tage Vyndaqel, uden at De har talt med lægen først. Da Vyndaqel virker ved at stabilisere TTR-proteinet, kan Deres sygdom forværres, hvis De stopper med at tage Vyndaqel, da dette protein så ikke længere bliver stabiliseret.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, De er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Meget almindelige: kan forekomme hos mere end 1 ud af 10 patienter:

- Diarré
- Urinvejsinfektion (symptomer kan omfatte smerte eller brændende fornemmelse, når De tisser, eller hyppig trang til at tisse)
- Mavepine eller mavesmerter.

Indberetning af bivirkninger

Hvis De oplever bivirkninger, bør De tale med Deres læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken.

Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. De eller Deres pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendix V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan De hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på blisterkortet og på pakningen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25°C.

Spørg apotekspersonalet, hvordan De skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må De ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Vyndaqel indeholder:

- Aktivt stof: tafamidis. Hver kapsel indeholder 20 mg mikroniseret tafamidismeglumin svarende til 12,2 mg tafamidis.
- Øvrige indholdsstoffer: gelatine (E441); glycerol (E422); sorbitol (E420) [se punkt 2 "Vyndaqel indeholder sorbitol"]; mannitol (E421); sorbitan; gul jernoxid (E172); titandioxid (E171); vand, rensed; macrogol 400 (E1521); sorbitanmono-oleate (E494); polysorbat 80 (E433); ethanol; isopropylalkohol; polyvinylacetatphthalat; propylenglycol (E1520); carmin (E120); blå farve (Brilliant Blue fcf – E133) og ammoniumhydroxid (E527).

Udseende og pakningsstørrelser

Vyndaqel bløde kapsler er gule, uigennemsigtige, aflange (ca. 21 mm) mærket med "VYN 20" med rødt blæk. Vyndaqel findes i 2 pakningsstørrelser af PVC/PA/alu/PVC-alu perforerede enkelt dosisblistre: En pakning med 30 x 1 bløde kapsler og en multipakning med 90 bløde kapsler betående af 3 kartoner, som hver indeholder 30 x 1 bløde kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Belgien

eller

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

eller

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Tyskland

Hvis De ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal De henvende Dem til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien**Luxembourg/Luxemburg**

Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

France

Pfizer
Tél +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}

Dette lægemiddel er godkendt under ”særlige vilkår”. Det betyder, at det grundet sygdommens sjældenhed ikke har været muligt at opnå fuldstændig dokumentation for lægemidlet. Det Europæiske Lægemiddelagentur vil hvert år vurdere nye oplysninger om lægemidlet, og denne indlægsseddel vil om nødvendigt blive ajourført.

Andre informationskilder

De kan finde yderligere oplysninger om Vyndaqel på Det Europæiske Lægemiddelagents hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>. Der er også links til andre websteder om sjældne sygdomme og om, hvordan de behandles.

Hvis De har svært ved at se eller læse denne indlægsseddel, eller gerne vil have den i et andet format, kan De kontakte den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen på det telefonnummer, som er oplyst i denne indlægsseddel.

Indlægsseddel: Information til brugeren

Vyndaqel 61 mg bløde kapsler tafamidis

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. De kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, De får. Se sidst i punkt 4, hvordan De indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden De begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. De kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, De vil vide.
- Lægen har ordineret Vyndaqel til Dem personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som De har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis De får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal De vide, før De begynder at tage Vyndaqel
3. Sådan skal De tage Vyndaqel
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Vyndaqel indeholder det aktive stof tafamidis.

Vyndaqel er et lægemiddel til behandling af en sygdom, som kaldes transthyretin amyloidose. Transthyretin amyloidose skyldes, at et protein, som hedder transthyretin (TTR), ikke fungerer rigtigt. TTR er et protein, som bærer andre stoffer, f.eks. hormoner, rundt i kroppen.

Hos patienter med denne sygdom går TTR i stykker og kan danne fibre, som kaldes amyloid. Amyloid kan aflejre sig mellem cellerne i dit hjerte (kaldet transthyretin amyloid kardiomyopati eller ATTR-CM) og på andre steder i kroppen. Amyloid giver symptomer på denne sygdom. Når det sker, forhindrer det hjertet i at fungere normalt.

Vyndaqel kan forhindre TTR i at gå i stykker og danne amyloid. Dette lægemiddel bruges til behandling af voksne patienter, hvor hjertet er blevet påvirket (personer med symptomer på kardiomyopati).

2. Det skal De vide, før De begynder at tage Vyndaqel

Tag ikke Vyndaqel

- hvis De er allergisk over for tafamidis eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før De tager Vyndaqel.

- Kvinder i den fødedygtige alder skal bruge sikker prævention, så længe de er i behandling med Vyndaqel, og de skal fortsætte med den svangerskabsforebyggende behandling i 1 måned efter behandling med Vyndaqel er stoppet. Der er ingen data for anvendelsen af Vyndaqel til gravide kvinder.

Børn og unge

Børn og unge har ikke symptomer på transthyretin amyloidose. Vyndaqel anvendes derfor ikke til børn og unge.

Brug af andre lægemidler sammen med Vyndaqel

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis De bruger andre lægemidler, for nylig har brugt andre lægemidler eller planlægger at bruge andre lægemidler.

Fortæl det til lægen eller apotekspersonalet, hvis De tager nogen af de følgende lægemidler:

- non-steroide antiinflammatoriske midler
- vanddrivende midler (fx furosemid, bumetanid)
- lægemidler mod kræft (fx methotrexat, imatinib)
- statiner (fx rosuvastatin)
- virushæmmende lægemidler (fx oseltamivir, tenofovir, ganciclovir, adefovir, cidofovir, lamivudin, zidovudin, zalcitabin)

Graviditet, amning og frugtbarhed

Hvis De er gravid eller ammer, har mistanke om, at De er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal De spørge Deres læge eller apotekspersonalet til råds, før De tager dette lægemiddel.

- De må ikke tage Vyndaqel, hvis De er gravid eller ammer.
- Hvis De er i den fødedygtige alder, skal De bruge sikker prævention, så længe De er i behandling og i 1 måned efter behandlingen er stoppet.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Vyndaqel menes ikke at påvirke eller kun i ubetydelig grad påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Vyndaqel indeholder sorbitol

Dette lægemiddel indeholder højst 44 mg sorbitol pr. kapsel. Sorbitol er en kilde til fructose.

3. Sådan skal De tage Vyndaqel

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er De i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Den anbefalede dosis er 1 Vyndaqel 61 mg (tafamidis) kapsel 1 gang dagligt.

Hvis De kaster op efter, at De har taget lægemidlet og kan finde Vyndaqel-kapslen intakt, så bør De tage en yderligere dosis af Vyndaqel den samme dag. Hvis De kaster op kort tid efter, at De har taget

lægemidlet og ikke kan finde Vyndaqel-kapslen, er det ikke nødvendigt at tage en yderligere dosis af Vyndaqel, og De kan fortsætte med at tage Vyndaqel som normalt dagen efter.

Administrationsmetode

Vyndaqel er til oral anvendelse.

Den bløde kapsel skal synkes hel og må ikke knuses eller skæres over.

Kapslen kan indtages med eller uden mad.

Instruktion til åbning af blistre:

- Riv en enkelt blister af blisterkortet langs den perforerede streg.
- Tryk kapslen ud gennem aluminiumsfolien.

Hvis De har taget for meget Vyndaqel

De bør ikke tage flere kapsler, end lægen har sagt. Hvis De har taget flere Vyndaqel-kapsler end lægen har sagt, skal De kontakte lægen.

Hvis De har glemt at tage Vyndaqel

Hvis De har glemt at tage en dosis, skal De tage Deres kapsel, så snart De kommer i tanke om det.

Hvis det sker inden for 6 timer inden Deres næste dosis, skal De springe den glemte dosis over. De må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Hvis De holder op med at tage Vyndaqel

De må ikke holde op med at tage Vyndaqel, uden at De har talt med lægen først. Da Vyndaqel virker ved at stabilisere TTR-proteinet, kan Deres sygdom forværres, hvis De stopper med at tage Vyndaqel, da dette protein så ikke længere bliver stabiliseret.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, De er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Almindelige: kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter

- Diarré
- Udslæt, kløe

I kliniske forsøg var bivirkningerne generelt de samme hos patienter, som tog Vyndaqel, som hos dem, der ikke gjorde. Luftafgang fra tarmen og forhøjede resultater fra leverfunktionsundersøgelser er rapporteret med hyppigt hos ATTR-CM patienter behandlet med Vyndaqel.

Indberetning af bivirkninger

Hvis De oplever bivirkninger, bør De tale med Deres læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. De eller Deres pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendix V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan De hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på blisterkortet og på pakningen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Spørg apotekspersonalet, hvordan De skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må De ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Vyndaqel indeholder:

- Aktivt stof: tafamidis. Hver kapsel indeholder 61 mg mikroniseret tafamidis.
- Øvrige indholdsstoffer: gelatine (E441); glycerol (E422); sorbitol (E420) [se punkt 2 "Vyndaqel indeholder sorbitol"]; mannitol (E421); sorbitan; rød jernoxid (E172); vand, renset; macrogol 400 (E1521); polysorbitat 20 (E432); povidon (K-værdi 90); butyleret hydroxytoluen (E321), ethanol; isopropylalkohol; polyvinylacetatphthalat; propylenglycol (E1520); titandioxid og ammoniumhydroxid (E527).

Udseende og pakningsstørrelser

Vyndaqel bløde kapsler er rødbrune, uigennemsigtige, aflange (ca. 21 mm) mærket med "VYN 61" med hvidt blæk. Vyndaqel findes i 2 pakningsstørrelser af PVC/PA/alu/PVC-alu perforerede enkeltosisblistre: En pakning med 30 x 1 bløde kapsler og en multipakning med 90 bløde kapsler betående af 3 kartoner, som hver indeholder 30 x 1 bløde kapsler. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Belgien

eller

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

eller

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Tyskland

Hvis De ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal De henvende Dem til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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

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

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

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

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

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

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

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

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

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

Italia

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

Sverige

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

Κύπρος

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Latvija

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}

Andre informationskilder

De kan finde yderligere oplysninger om Vyndaqel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>. Der er også links til andre websteder om sjældne sygdomme og om, hvordan de behandles.

Hvis De har svært ved at se eller læse denne indlægsseddel, eller gerne vil have den i et andet format, kan De kontakte den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen på det telefonnummer, som er oplyst i denne indlægsseddel.