

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Vyndaqel 20 mg měkké tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna měkká tobolka obsahuje tafamidisum megluminum 20 mg v mikronizované formě odpovídající tafamidisum 12,2 mg.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna měkká tobolka obsahuje maximálně 44 mg sorbitolu (E 420).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Měkká tobolka.

Žlutá, matná, podlouhlá (přibližně 21 mm dlouhá) tobolka s červeným potiskem “VYN 20”.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Vyndaqel je indikován k léčbě amyloidózy z depozice transthyretinu u dospělých pacientů se symptomatickou polyneuropatií 1. stupně za účelem oddálení neurologického postižení.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba může být zahájena pouze pod dohledem lékaře se zkušenostmi s léčbou pacientů s amyloidní polyneuropatií z depozice transthyretinu (ATTR-PN).

Dávkování

Doporučená dávka megluminové soli tafamidisu je 20 mg perorálně 1x denně.

Tafamidis a megluminová sůl tafamidisu nejsou vzájemně zaměnitelné dle dávky v mg.

Pokud dojde krátce po podání léčivého přípravku ke zvracení a je nalezena celá tobolka přípravku Vyndaqel, je nutné podat další dávku léku, je-li to možné. Není-li tobolka nalezena, není nutné podávat další dávku a následující den se podá normální dávka léku jako obvykle.

Zvláštní populace

Starší pacienti

U starších pacientů (≥ 65 let) není nutné upravovat dávku (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater a ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin ani s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater není nutné upravovat dávku. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu menší nebo rovna 30 ml/min) jsou k dispozici omezené údaje. Megluminová sůl tafamidisu nebyla hodnocena u pacientů s těžkou poruchou funkce jater a u těchto pacientů se doporučuje postupovat s opatrností (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Použití tafamidisu u pediatrické populace není relevantní.

Způsob podání

Perorální podání.

Měkké tobolky je nutné polykat vcelku a nesmí se kousat ani dělit. Přípravek Vyndaqel lze užít s jídlem či bez jídla.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Ženy ve fertilním věku musí používat během léčby megluminovou solí tafamidisu účinnou kontracepci a pokračovat v jejím používání po dobu 1 měsíce po ukončení léčby tafamidis megluminem (viz bod 4.6).

Megluminovou sůl tafamidisu je nutné přidat ke standardní léčbě pacientů s ATTR-PN. Lékař musí pacienta sledovat a dále vyhodnocovat potřebu další léčby, včetně nutnosti orgánové transplantace, jako součást standardní péče. Protože nejsou k dispozici žádné údaje týkající se použití megluminové soli tafamidisu po transplantaci orgánů, je nutné u pacientů, kteří podstoupili transplantaci orgánů, megluminovou sůl tafamidisu vysadit.

Tento léčivý přípravek obsahuje v jedné tobolce maximálně 44 mg sorbitolu. Sorbitol je zdrojem fruktózy.

Je třeba brát v potaz aditivní účinek souběžně užívaných přípravků obsahujících sorbitol (nebo fruktosu) a množství sorbitolu (nebo fruktosy) přijímané ve stravě.

Obsah sorbitolu v léčivých přípravcích k perorálnímu použití může mít vliv na biologickou dostupnost jiných souběžně užívaných léčivých přípravků k perorálnímu použití.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

V klinické studii se zdravými dobrovolníky 20 mg megluminové soli tafamidisu neindukovalo ani neinhibovalo enzym cytochromu P450 CYP3A4.

Tafamidis *in vitro* inhibuje efluxní transportér BCRP (breast cancer resistant protein) s $IC_{50} = 1,16 \mu M$ a při klinicky relevantních koncentracích může vést k lékovým interakcím se substráty tohoto transportéru (např. methotrexátem, rosuvastatinem, imatinibem). V klinické studii se zdravými účastníky se expozice substrátu BCRP, rosuvastatinu, zvýšila přibližně 2násobně po vícečetném podání tafamidisu v denní dávce 61 mg.

Stejně tak tafamidis inhibuje transportéry pro vychytávání látek OAT1 a OAT3 (transportéry organických aniontů) s $IC_{50} = 2,9 \mu M$, resp. $IC_{50} = 2,36 \mu M$, a při klinicky relevantních koncentracích může vést k lékovým interakcím se substráty těchto transportérů (např. nesteroidními protizánětlivými léky, bumetanidem, furosemidem, lamivudinem, methotrexátem, oseltamivirem, tenofovirem, ganciklovirem, adefovirem, cidofovirem, zidovudinem, zalcitabinem). Na základě údajů *in vitro* jsou maximální očekávané změny v AUC substrátů OAT1 a OAT3 méně než 1,25 pro 20 mg

dávku megluminové soli tafamidisu, a tudíž se nepředpokládá, že by inhibice transportérů OAT1 a OAT3 tafamidisem měla za následek klinicky významné interakce.

Nebyly provedeny žádné studie interakcí, které by hodnotily účinek jiných léčivých přípravků na megluminovou sůl tafamidisu.

Abnormální výsledky laboratorních testů

Tafamidis může způsobit snižování sérových koncentrací celkového thyroxinu bez doprovodné změny ve volném thyroxinu (T4) nebo hormonu TSH (Thyroid Stimulating Hormone). Tato pozorovaná změna v hodnotách celkového thyroxinu může pravděpodobně vzniknout v důsledku snížené vazby thyroxinu na transthyretin (TTR) nebo uvolňování z něj kvůli vysoké vazebné afinitě tafamidisu k thyroxinovému receptoru TTR. Nebyly pozorovány žádné klinické nálezy odpovídající dysfunkci štítné žlázy.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku musí během léčby megluminovou solí tafamidisu a ještě jeden měsíc po ukončení terapie používat účinnou antikoncepci z důvodu delšího poločasu.

Těhotenství

Údaje o podávání megluminové soli tafamidisu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie se zvířaty prokázaly vývojovou toxicitu (viz bod 5.3). Tafamidis meglumin se nedoporučuje v průběhu těhotenství ani ženám ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci.

Kojení

Dostupné údaje získané u zvířat ukazují, že tafamidis se vylučuje do mateřského mléka. Není možné vyloučit riziko pro novorozence/kojence. Megluminová sůl tafamidisu se nesmí podávat během kojení.

Fertilita

V neklinických studiích nebyly pozorovány poruchy plodnosti (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Na základě farmakodynamického a farmakokinetického profilu se předpokládá, že megluminová sůl tafamidisu nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Celkové klinické údaje odrážejí expozici 127 pacientů s ATTR-PN megluminové soli tafamidisu v dávce 20 mg denně po dobu průměrně 538 dní (v rozmezí od 15 do 994 dní). Nežádoucí účinky byly zpravidla mírné až středně závažné.

Tabulka nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky jsou uvedeny níže podle tříd orgánových systémů MedDRA a kategorií četnosti s použitím standardní konvence: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$) a méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$). Ve skupině četnosti jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti. Nežádoucí účinky hlášené v klinickém programu uvedené v tabulce níže odrážejí četnost, s níž se vyskytly v dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii fáze 3 (Fx-005).

Třída orgánových systémů	Velmi časté
Infekce a infestace	Infekce močových cest
Gastrointestinální poruchy	Průjem
	Bolest v epigastriu

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Příznaky

Existuje jen minimum klinických zkušeností s předávkováním. Během klinických hodnocení došlo u dvou pacientů s diagnózou amyloidní kardiomyopatie z depozice transthyretinu k požití jednorázové dávky megluminové soli tafamidisu 160 mg, aniž by se vyskytly jakékoli související nežádoucí příhody. Nejvyšší dávka megluminové soli tafamidisu podávaná zdravým dobrovolníkům v klinické studii byla 480 mg v jednotlivé dávce. Při této dávce byl hlášen jeden nežádoucí účinek související s léčbou, a to mírné hordeolum.

Léčba

V případě předávkování je třeba učinit standardní podpůrná opatření.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: jiná léčiva nervového systému, ATC kód N07XX08

Mechanismus účinku

Tafamidis je selektivním stabilizátorem TTR. Tafamidis se váže na TTR ve vazebných místech pro thyroxin, čímž stabilizuje tetramer a zpomaluje disociaci do monomerů, což je fáze určující rychlost patogeneze amyloidogenního procesu.

Farmakodynamické účinky

Amyloidóza z depozice transthyretinu je velice omezující onemocnění vznikající v důsledku hromadění různých nerozpustných fibrilárních proteinů neboli amyloidu v tkáních v takovém množství, které narušuje normální fungování. Fází, která určuje rychlost patogeneze amyloidózy z depozice transthyretinu, je rozklad transthyretinového tetrameru na monomery. Složené monomery podstupují částečnou denaturaci za vzniku jinak složených monomerních amyloidogenních meziproduktů. Tyto meziprodukty jsou poté chybně spojovány za vzniku rozpustných oligomerů, profilament, filament a amyloidních fibril. Tafamidis se se zápornou kooperativností váže na dvě vazební místa pro thyroxin původní tetramerové formy transthyretinu, čímž zabraňuje jeho rozkladu na monomery. Inhibice rozkladu tetrameru TTR je podstatou použití tafamidisu při zpomalování progresu onemocnění u pacientů s ATTR-PN 1. stupně.

Analýza stability TTR se použila jako farmakodynamický marker a vyhodnocovala stabilitu tetrameru TTR.

Tafamidis stabilizoval jak tetramer divokého typu, tak tetramery 14 TTR variant testované klinicky po jednodenní dávce tafamidisu. Tafamidis také stabilizoval tetramer TTR pro 25 variant testovaných *ex vivo*, což dokládá stabilizaci TTR u 40 amyloidogenních genotypů TTR.

Klinická účinnost a bezpečnost

Pivovní studie s megluminovou solí tafamidisu u pacientů s ATTR-PN 1. stupně měla charakter 18měsíčního, multicentrického, randomizovaného, dvojité zaslepeného, placebem kontrolovaného klinického hodnocení. Studie zkoumala bezpečnost a účinnost megluminové soli tafamidisu podávaného 1x denně v dávce 20 mg u 128 pacientů s ATTR-PN s mutací Val30Met a primárně onemocněním 1. stupně; 126 ze 128 pacientů nevyžadovalo pomoc při chůzi. Primárním cílem bylo skóre postižení dolních končetin při neuropatii NIS-LL (Neuropathy Impairment Score of the Lower Limb, lékařem vyhodnocované neurologické vyšetření dolních končetin) a skóre kvality života Norfolk QOL-DN (Norfolk Quality of Life - Diabetic Neuropathy, pacientem hlášený výsledek, celková kvalita života [TQOL]). Mezi další parametry hodnocení patřilo sdružené skóre silných nervových vláken (nervová vodivost, vibrační práh a reakce srdeční frekvence na hluboké dýchání - heart rate response to deep breathing - HRDB) a funkce tenkých nervových vláken (testování termického prahu pro bolest a chlad a HRDB), jakož i hodnocení výživového stavu využívající modifikovaný body mass index (mBMI – BMI vynásobený hodnotou sérového albuminu v g/l). Z celkového počtu 91 pacientů, kteří dokončili 18měsíční léčebnou fázi, bylo 86 osob následně zařazeno do otevřeného rozšíření klinického hodnocení, v němž byla všem subjektům podávána dávka 20 mg megluminové soli tafamidisu 1x denně po dobu dalších 12 měsíců.

Po 18 měsících léčby byl větší počet pacientů léčených megluminovou solí tafamidisu respondéry NIS-LL (méně než dvoubodové zvýšení skóre NIS-LL). Výsledky předdefinované analýzy primárních cílových parametrů jsou uvedeny v následující tabulce:

Vyndaqel vs. placebo: NIS-LL a TQOL v 18. měsíci (Studie Fx-005)		
	Placebo	Vyndaqel
Předdefinovaná analýza ITT	n=61	n=64
Respondéři NIS-LL (% pacientů)	29,5 %	45,3 %
Rozdíl (Vyndaqel minus placebo)	15,8 %	
95% IS rozdílu (p-hodnota)	-0,9 %, 32,5 % (0,068)	
TQOL změna oproti výchozí hodnotě <i>LSMean (SE)*</i>	7,2 (2,36)	2,0 (2,31)
Rozdíl v <i>LSMean (SE)*</i>	-5,2 (3,31)	
95% IS rozdílu (p-hodnota)	-11,8; 1,3 (0,116)	
Předdefinovaná analýza hodnotitelné účinnosti	n=42	n=45
Respondéři NIS-LL (% pacientů)	38,1 %	60,0 %
Rozdíl (Vyndaqel minus placebo)	21,9 %	
95% IS rozdílu (p-hodnota)	1,4 %, 42,4 % (0,041)	
TQOL změna oproti výchozí hodnotě <i>LSMean (SE)*</i>	8,9 (3,08)	0,1 (2,98)
Rozdíl v <i>LSMean (SE)*</i>	-8,8 (4,32)	
95% IS rozdílu (p-hodnota)	-17,4; -0,2 (0,045)	
V předdefinované analýze ITT respondérů NIS-LL byli pacienti, kteří ukončili léčbu před 18. měsícem v důsledku transplantace jater, kategorizováni jako non-respondéři. Předdefinovaná analýza hodnocení účinnosti použila data pozorovaná u pacientů, kteří ukončili 18měsíční léčbu dle protokolu.		

Sekundární cílové parametry ukázaly, že léčba megluminovou solí tafamidisu měla za následek menší zhoršení neurologických funkcí a lepší výživový stav (mBMI), než tomu bylo ve skupině léčené placebem; výsledky viz následující tabulka.

Sekundární cílové parametry, změny od výchozí hodnoty do 18. měsíce <i>LSMean (SE)</i> (populace Intent-to-Treat) (studie Fx-005)				
	Placebo n=61	Vyndaqel n=64	P-value	Vyndaqel % změny vzhledem k placebu
změna NIS-LL oproti výchozí <i>LSMean (SE)</i>	5,8 (0,96)	2,8 (0,95)	0,027	-52 %
změna u silných vláken oproti výchozí <i>LSMean (SE)</i>	3,2 (0,63)	1,5 (0,62)	0,066	-53 %
změna u tenkých vláken oproti výchozí <i>LSMean (SE)</i>	1,6 (0,32)	0,3 (0,31)	0,005	-81 %
změna mBMI oproti výchozí <i>LSMean (SE)</i>	-33,8 (11,8)	39,3 (11,5)	<0,0001	n/a
mBMI bylo derivováno jako součin sérového albuminu a BMI Na základě analýzy rozptylu opakovaných měření se změnou od výchozí hodnoty jako závislou proměnnou, nestrukturovanou kovarianční maticí, typem léčby, měsícem a léčbou podle měsíce jako fixními účinky a subjektem jako náhodným účinkem v daném modelu. n/a – neuvádí se.				

V rámci otevřeného rozšíření studie byla míra změny NIS-LL během 12 měsíců léčby podobná míře pozorované u pacientů, kteří byli randomizováni a léčeni tafamidisem v předcházejících 18 měsících.

Účinky tafamidisu byly hodnoceny u pacientů s ATTR-PN bez mutace Val30Met v podpůrné otevřené studii s 21 pacienty a v postmarketingové observační studii s 39 pacienty. Na základě výsledků těchto studií, mechanismu účinku tafamidisu a výsledků TTR stabilizace lze očekávat, že megluminová sůl tafamidisu může být prospěšná u pacientů se stupněm 1 ATTR-PN způsobené mutací jiného typu než Val30Met.

Účinky tafamidisu byly hodnoceny v dvojitě zaslepené a placebem kontrolované randomizované studii se 3 rameny u 441 pacientů s transthyretinovou amyloidózní kardiomyopatií (ATTR-CM) divokého typu nebo dědičné podstaty. Primární analýza prokázala významnou redukci mortality ($p = 0,0006$) z jakýchkoli příčin a četnosti hospitalizací z kardiovaskulárních důvodů ve skupině s poolovanou megluminovou solí tafamidisu v dávce 20 mg a 80 mg oproti placebu (Tabulka 2).

Supraterapeutická, jednorázová, 400mg perorální dávka roztoku tafamidisu nevykazovala u zdravých dobrovolníků žádný účinek na prodloužení intervalu QTc.

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s tafamidisem u všech podskupin pediatrické populace u amyloidózy z depozice transthyretinu (viz bod 4.2 Použití u dětí).

Tento léčivý přípravek byl registrován za „výjimečných okolností“. Znamená to, že vzhledem ke vzácné povaze onemocnění, pro které je indikován, nebylo možné získat úplné informace o přínosech a rizicích tohoto léčivého přípravku. Evropská agentura pro léčivé přípravky každoročně vyhodnotí jakékoli nově dostupné informace a tento souhrn údajů o přípravku bude podle potřeby aktualizován.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po perorálním podání měkké tobolky jednou denně je vrcholové koncentrace (C_{max}) dosaženo během střední hodnoty času (t_{max}) 4 hod. po podání nalačno. Při současné konzumaci potravy s vysokým obsahem tuku a kalorií se absorpce změnila, neklesá však její rozsah. Tyto výsledky podporují podávání tafamidisu s jídlem či bez jídla.

Distribuce

Tafamidis se silně váže na bílkoviny v plazmě (> 99 %). Zdánlivý distribuční objem v rovnovážném stavu činí 16 litrů.

Rozsah, v jakém se tafamidis váže na bílkoviny v plazmě, byl hodnocen pomocí zvířecí a lidské plazmy. Afinita tafamidisu k TTR je větší než k albuminu. Proto je pravděpodobnější, že se tafamidis v plazmě bude preferenčně vázat na TTR navzdory významně vyšším koncentracím albuminu (600 μM) v porovnání s TTR (3,6 μM).

Biotransformace a eliminace

U lidí nejsou k dispozici žádné zřejmé důkazy o vylučování tafamidisu do žluči. Na základě předklinických údajů se zdá, že tafamidis je metabolizován glukuronizací a je vylučován žlučí. Tento způsob biotransformace se pravděpodobně uplatňuje i u lidí, jelikož přibližně 59 % celkové podané látky je nalezeno ve stolici a přibližně 22 % v moči. Na základě výsledků z populační farmakokinetiky je zjevná perorální clearance megluminové soli tafamidisu 0,228 l/hod a střední hodnota populačního poločasu eliminace je přibližně 49 hodin.

Dávka a linearita v čase

Expozice jednodenní dávce megluminové soli tafamidisu se zvyšovala se zvyšující se dávkou až do jednorázové dávky 480 mg a vícečetných dávek až 80 mg/den. Obecně platilo, že nárůsty byly úměrné nebo téměř úměrné k dávce a clearance tafamidisu byla v průběhu času ustálená.

Farmakokinetické parametry byly podobné po jednotlivém i opakovaném podání dávky 20 mg megluminové soli tafamidisu, což naznačuje, že při metabolizaci tafamidisu nedochází k indukci ani inhibici.

Výsledky 14denního podávání perorálního roztoku megluminové soli tafamidisu v dávce 15 mg až 60 mg 1x denně ukázaly, že rovnovážný stav byl dosažen do 14. dne.

Zvláštní populace

Porucha funkce jater

Farmakokinetické údaje ukazují, že u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (skóre dle Child-Pugh 7-9, včetně) klesá systémová expozice (přibližně o 40 %) a narůstá celková clearance (0,52 l/hod oproti 0,31 l/hod) megluminové soli tafamidisu v porovnání se zdravými subjekty, vlivem vyššího podílu volné frakce tafamidisu. Jelikož je u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater hladina TTR nižší než u zdravých subjektů, není potřebné upravovat dávku, jelikož stoichiometrie tafamidisu s cílovou bílkovinou TTR by měla být pro stabilizaci tetrameru TTR dostatečná. Expozice tafamidisu u pacientů se závažnou poruchou funkce jater není známa.

Porucha funkce ledvin

Tafamidis nebyl specificky hodnocen v samostatné studii u pacientů s poruchou funkce ledvin. Vliv clearance kreatininu na farmakokinetiku tafamidisu byl hodnocen v populační farmakokinetické analýze pacientů s clearance kreatininu vyšší než 18 ml/min. Z farmakokinetických odhadů nevyplývá žádný rozdíl mezi zjevnou perorální clearance tafamidisu u pacientů s clearance kreatininu nižší než 80 ml/min v porovnání s pacienty s clearance kreatininu vyšší nebo rovnou 80 ml/min. Úprava dávky u pacientů s narušenou funkcí ledvin se nepovažuje za nutnou.

Starší pacienti

Na základě výsledků populační farmakokinetiky byl u subjektů ve věku ≥ 65 let zjištěn v průměru o 15 % nižší odhad zjevné perorální clearance v ustáleném stavu oproti osobám mladším 65 let. Nicméně rozdíl v clearance vede k < 20% nárůstům průměrné hodnoty C_{max} a AUC v porovnání s mladšími subjekty a není klinicky významný.

Farmakokinetické/farmakodynamické vztahy

Údaje *in vitro* také naznačují, že tafamidis významně neinhibuje enzymy cytochromu P450 CYP1A2, CYP3A4, CYP3A5, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 a CYP2D6. Neočekává se, že by tafamidis způsoboval klinicky relevantní lékové interakce kvůli indukci enzymů CYP1A2, CYP2B6 nebo CYP3A4.

Studie *in vitro* naznačují, že tafamidis při klinicky významných koncentracích pravděpodobně nebude způsobovat systémové lékové interakce se substráty UDP glukuronosyltransferázy (UGT). Tafamidis může inhibovat aktivitu enzymu UGT1A1 ve střevech.

Tafamidis vykazoval nízký potenciál systémové a gastrointestinální inhibice proteinu MDR1 (Multi-Drug Resistant Protein) (také známého jako P-glykoprotein; P-gp), transportéru organických kationtů 2 (OCT2), transportéru MATE1 (Multidrug And Toxin Extrusion) a MATE2K, polypeptidu transportujícího organické anionty 1B1 (OATP1B1) a OATP1B3 při klinicky významných koncentracích.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, fertility a časného embryonálního vývoje, genotoxicity a kancerogenního potenciálu neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Podle studií toxicity při podávání opakovaných dávek a studií kancerogenity se jako cílový orgán pro toxicitu u různých zkoumaných zvířecích druhů jeví játra. Účinky na játra byly pozorovány při expozici přibližně $\geq 2,5$ násobně vyšší, než je AUC u člověka v ustáleném stavu při klinické dávce 20 mg megluminové soli tafamidisu.

V rámci studie vývojové toxicity u králíků bylo zaznamenáno mírné zvýšení výskytu skeletálních malformací a odchylek, ztráta plodu u několika samic, snížení přežívání embryí/plodů a snížení hmotnosti plodu při expozicích přibližně $\geq 7,2$ násobně vyšších, než je hodnota AUC v ustáleném stavu u člověka po klinické dávce 20 mg megluminové soli tafamidisu.

Při studii prenatalního a postnatálního vývoje laboratorních potkanů s tafamidisem byly zaznamenány nižší hodnoty přežití a hmotnosti mláďat po podání dávky matkám během jejich březosti a laktace dávkami 15 a 30 mg/kg/den. Snížení hmotnosti mláďat u samců bylo spojeno s opožděním pohlavního vyžrávání (oddělení předkožky) při dávce 15 mg/kg/den. Při dávce 15 mg/kg/den bylo pozorováno snížení výkonnosti při hodnocení učení a paměti v navigačních testech. Hodnota NOAEL pro životaschopnost a růst potomků generace F1 po podání dávky matkám během těhotenství a laktace tafamidisem činila 5 mg/kg/den (ekvivalentní dávka u člověka = 0,8 mg/kg/den), což je dávka přibližně 4,6násobně vyšší, než je klinická dávka 20 mg megluminové soli tafamidisu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obal tobolky:

Želatina (E 441)

Glycerol (E 422)

Žlutý oxid železitý (E 172)

Sorbitan

Sorbitol (E 420)

Mannitol (E 421)

Oxid titaničitý (E 171)

Čištěná voda

Obsah tobolky:

Makrogol 400 (E 1521)

Sorbitan-oleát (E 494)
Polysorbát 80 (E 433)

Potiskový inkoust (nachový):

Ethanol
Isopropylalkohol
Čištěná voda
Makrogol 400 (E 1521)
Poly(vinyl-acetát)-ftalát
Propylenglykol (E 1520)
Karmín (E 120)
Brilantní modř FCF (E 133)
Koncentrovaný roztok amoniaku (E 527)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/PA/Al/PVC-Al perforované blistry pro jednotlivou dávku.

Velikost balení: balení obsahující 30 x 1 měkkou tobolku nebo vícečetné balení obsahující 90 měkkých tobolek (3 balení po 30 x 1).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 16. listopadu 2011

Datum posledního prodloužení registrace: 22. července 2016

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Vyndaqel 61 mg měkké tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna měkká tobolka obsahuje tafamidisum 61 mg v mikronizované formě.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna měkká tobolka obsahuje maximálně 44 mg sorbitolu (E 420).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Měkká tobolka.

Červenohnědá, matná, podlouhlá (přibližně 21 mm dlouhá) tobolka s bílým potiskem „VYN 61“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Vyndaqel je indikovaný k léčbě dědičné transthyretinové amyloidózy nebo transthyretinové amyloidózy divokého typu u dospělých pacientů s kardiomyopatií (ATTR-CM).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba může být zahájena pouze pod dohledem lékaře se zkušenostmi s léčbou pacientů s amyloidózou nebo kardiomyopatií.

Pokud existuje podezření u pacientů se specifickou anamnézou nebo se známkami srdečního selhání či kardiomyopatie, lékař se zkušenostmi s léčbou amyloidózy nebo kardiomyopatie musí stanovit etiologickou diagnózu a potvrdit ATTR-CM a vyloučit amyloidózu AL před zahájením podávání tafamidisu, a to za použití vhodných vyšetřovacích nástrojů, jako je: kostní scintigrafie a vyšetření krve/moči a/nebo histologické vyšetření pomocí biopsie a genotypizace transthyretinu (TTR) k určení zda jde o divoký typ či dědičnou formu.

Dávkování

Doporučená dávka je jedna tobolka přípravku Vyndaqel 61 mg (tafamidis) perorálně 1x denně (viz bod 5.1).

Vyndaqel 61 mg (tafamidis) odpovídá 80 mg megluminové soli tafamidisu. Tafamidis a megluminová sůl tafamidisu nejsou vzájemně zaměnitelné dle dávky v mg (viz bod 5.2).

Přípravek Vyndaqel se má začít podávat co nejdříve v průběhu onemocnění, kdy může být klinický přínos na progresi onemocnění znatelnější. Stejně tak pokud je srdeční poškození způsobené amyloidy

již v pokročilejším stadiu, jako je například třída III dle klasifikace NYHA, rozhodnutí o zahájení nebo pokračování v léčbě je na zodpovědnosti lékaře se zkušenostmi s léčbou pacientů s amyloidózou nebo kardiomyopatií (viz bod 5.1). Pro pacienty s třídou IV dle klasifikace NYHA jsou k dispozici omezené klinické údaje.

Pokud dojde krátce po podání léčivého přípravku ke zvracení a je nalezena celá tobolka přípravku Vyndaqel, je nutné podat další dávku léku, je-li to možné. Není-li tobolka nalezena, není nutné podávat další dávku a následující den se podá normální dávka léku jako obvykle.

Zvláštní populace

Starší pacienti

U starších pacientů (≥ 65 let) není nutné upravovat dávku (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater a ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin ani s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater není nutné upravovat dávku. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu menší nebo rovna 30 ml/min) jsou k dispozici omezené údaje. Tafamidis nebyl hodnocen u pacientů s těžkou poruchou funkce jater a u těchto pacientů se doporučuje postupovat s opatrností (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Použití tafamidisu u pediatrické populace není relevantní.

Způsob podání

Perorální podání.

Měkké tobolky je nutné polykat vcelku a nesmí se kousat ani dělit. Přípravek Vyndaqel lze užít s jídlem či bez jídla.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Ženy ve fertilním věku musí používat během léčby tafamidisem účinnou kontracepci a pokračovat v jejím používání po dobu 1 měsíce po ukončení léčby tafamidisem (viz bod 4.6).

Tafamidis je nutné přidat ke standardní léčbě pacientů s amyloidózou z depozice transthyretinu. Lékař musí pacienta sledovat a dále vyhodnocovat potřebu další léčby, včetně nutnosti orgánové transplantace, jako součást standardní péče. Protože nejsou k dispozici žádné údaje týkající se použití tafamidisu po transplantaci orgánů, je nutné u pacientů, kteří podstoupili transplantaci orgánů, tafamidis vysadit.

Tento léčivý přípravek obsahuje v jedné tobolce maximálně 44 mg sorbitolu. Sorbitol je zdrojem fruktózy.

Je třeba brát v potaz aditivní účinek souběžně užívaných přípravků obsahujících sorbitol (nebo fruktosu) a množství sorbitolu (nebo fruktosy) přijímané ve stravě.

Obsah sorbitolu v léčivých přípravcích k perorálnímu použití může mít vliv na biologickou dostupnost jiných souběžně užívaných léčivých přípravků k perorálnímu použití.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

V klinické studii se zdravými dobrovolníky 20 mg megluminové soli tafamidisu neindukovalo ani neinhibovalo enzym cytochromu P450 CYP3A4.

Tafamidis *in vitro* inhibuje efluxní transportér BCRP (breast cancer resistant protein) při dávce tafamidisu 61 mg/den s $IC_{50} = 1,16 \mu M$ a při klinicky relevantních koncentracích může vést k lékovým interakcím se substráty tohoto transportéru (např. methotrexátem, rosuvastatinem, imatinibem). V klinické studii se zdravými účastníky se expozice substrátu BCRP, rosuvastatinu, zvýšila přibližně 2násobně po vícečetném podání tafamidisu v denní dávce 61 mg.

Stejně tak tafamidis inhibuje transportéry pro vychytávání látek OAT1 a OAT3 (transportéry organických aniontů) s $IC_{50} = 2,9 \mu M$, resp. $IC_{50} = 2,36 \mu M$, a při klinicky relevantních koncentracích může vést k lékovým interakcím se substráty těchto transportérů (např. nesteroidními protizánětlivými léky, bumetanidem, furosemidem, lamivudinem, methotrexátem, oseltamivirem, tenofoviem, ganciklovirem, adefovirem, cidofoviem, zidovudinem, zalcitabinem). Na základě údajů *in vitro* jsou maximální očekávané změny v AUC substrátů OAT1 a OAT3 méně než 1,25 pro 61mg dávku tafamidisu, a tudíž se nepředpokládá, že by inhibice transportérů OAT1 a OAT3 tafamidsem měla za následek klinicky významné interakce.

Nebyly provedeny žádné studie interakcí, které by hodnotily účinek jiných léčivých přípravků na tafamidis.

Abnormální výsledky laboratorních testů

Tafamidis může způsobit snižování sérových koncentrací celkového thyroxinu bez doprovodné změny ve volném thyroxinu (T4) nebo hormonu TSH (Thyroid Stimulating Hormone). Tato pozorovaná změna v hodnotách celkového thyroxinu může pravděpodobně vzniknout v důsledku snížené vazby thyroxinu na TTR nebo uvolňování z něj kvůli vysoké vazebné afinitě tafamidisu k thyroxinovému receptoru TTR. Nebyly pozorovány žádné klinické nálezy odpovídající dysfunkci štítné žlázy.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku musí během léčby tafamidsem a ještě jeden měsíc po ukončení terapie používat účinnou antikoncepci z důvodu delšího poločasu.

Těhotenství

Údaje o podávání tafamidisu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie se zvířaty prokázaly vývojovou toxicitu (viz bod 5.3). Tafamidis se nedoporučuje v průběhu těhotenství ani ženám ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci.

Kojení

Dostupné údaje získané u zvířat ukazují, že tafamidis se vylučuje do mateřského mléka. Není možné vyloučit riziko pro novorozence/kojence. Tafamidis se nesmí podávat během kojení.

Fertilita

V neklinických studiích nebyly pozorovány poruchy plodnosti (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Na základě farmakodynamického a farmakokinetického profilu se předpokládá, že tafamidis nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Celkové klinické údaje odrážejí expozici 176 pacientů s ATTR-CM megluminové soli tafamidisu v dávce 80 mg (podávané jako 4 x 20 mg) denně v placebem kontrolované studii o délce 30 měsíců u pacientů s diagnostikovanou ATTR-CM (viz bod 5.1).

Četnost nežádoucích příhod u pacientů léčených 80 mg megluminové soli tafamidisu byla obecně podobná a srovnatelná s placebem.

Následující nežádoucí příhody byly hlášeny častěji u pacientů léčených megluminovou solí tafamidisu 80 mg v porovnání s placebem: flatulence [8 pacientů (4,5 %) vs. 3 pacienti (1,7 %)] a zvýšené hodnoty u testů jaterních funkcí [6 pacientů (3,4 %) vs. 2 pacienti (1,1 %)]. Příčinná souvislost nebyla zjištěna.

Z otevřeného dlouhodobého rozšíření studie jsou dostupné údaje o bezpečnosti u tafamidisu v dávce 61 mg.

Tabulka nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky jsou uvedeny níže podle tříd orgánových systémů MedDRA a kategorií četnosti s použitím standardní konvence: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$) a méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti. Nežádoucí účinky uvedené v tabulce níže pochází z kumulativních klinických údajů účastníků s ATTR-CM.

Třídy orgánových systémů	Časté
Gastrointestinální poruchy	Průjem
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Vyrážka Pruritus

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Příznaky

Existuje jen minimum klinických zkušeností s předávkováním. Během klinických hodnocení došlo u dvou pacientů s diagnózou ATTR-CM k požití jednorázové dávky megluminové soli tafamidisu 160 mg, aniž by se vyskytly jakékoli související nežádoucí příhody. Nejvyšší dávka megluminové soli tafamidisu podávaná zdravým dobrovolníkům v klinické studii byla 480 mg v jednotlivé dávce. Při této dávce byl hlášen jeden nežádoucí účinek související s léčbou, a to mírné hordeolum.

Léčba

V případě předávkování je třeba učinit standardní podpůrná opatření.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: jiná léčiva nervového systému, ATC kód N07XX08

Mechanismus účinku

Tafamidis je selektivním stabilizátorem TTR. Tafamidis se váže na TTR ve vazebných místech pro thyroxin, čímž stabilizuje tetramer a zpomaluje disociaci do monomerů, což je fáze určující rychlost patogeneze amyloidogenního procesu.

Farmakodynamické účinky

Amyloidóza z depozice transthyretinu je velice omezující onemocnění vznikající v důsledku hromadění různých nerozpustných fibrilárních proteinů neboli amyloidu v tkáních v takovém množství, které narušuje normální fungování. Fází, která určuje rychlost patogeneze amyloidózy z depozice transthyretinu, je rozklad transthyretinového tetrameru na monomery. Složené monomery podstupují částečnou denaturaci za vzniku jinak složených monomerních amyloidogenních meziproduktů. Tyto meziprodukty jsou poté chybně spojovány za vzniku rozpustných oligomerů, profilament, filament a amyloidních fibril. Tafamidis se se zápornou kooperativností váže na dvě vazební místa pro thyroxin původní tetramerové formy transthyretinu, čímž zabraňuje jeho rozkladu na monomery. Inhibice rozkladu tetrameru TTR je podstatou použití tafamidisu u pacientů s ATTR-CM.

Analýza stability TTR se použila jako farmakodynamický marker a vyhodnocovala stabilitu tetrameru TTR.

Tafamidis stabilizoval jak tetramer divokého typu, tak tetramery 14 TTR variant testované klinicky po jednodenní dávce tafamidisu. Tafamidis také stabilizoval tetramer TTR pro 25 variant testovaných *ex vivo*, což dokládá stabilizaci TTR u 40 amyloidogenních genotypů TTR.

V multicentrické, mezinárodní, dvojitě zaslepené a placebem kontrolované randomizované studii (viz bod Klinická účinnost a bezpečnost) byla stabilizace TTR pozorována po 1. měsíci a byla udržena až do 30. měsíce.

Biomarkery související se srdečním selháním (NT-proBNP a troponin I) hovořily ve prospěch přípravku Vyndaqel oproti placebu.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost byla prokázána v multicentrické, mezinárodní, dvojitě zaslepené a placebem kontrolované randomizované studii se 3 rameny a 441 pacienty s ATTR-CM divokého typu nebo dědičné podstaty.

Pacienti byli randomizováni do skupiny dostávající megluminovou sůl tafamidisu 20 mg (n = 88) nebo 80 mg [podáváno jako čtyři 20mg tobolky megluminové soli tafamidisu] (n = 176), nebo odpovídající placebo (n = 177) jednou denně jako doplněk ke standardní léčbě (např. diuretikům) po dobu 30 měsíců. Přiřazení léčby bylo stratifikováno podle přítomnosti nebo nepřítomnosti variantního genotypu TTR a také podle výchozího stupně závažnosti onemocnění (třída NYHA). Tabulka 1 uvádí demografické a výchozí charakteristiky pacientů.

Tabulka 1: Demografické a výchozí charakteristiky pacientů

Charakteristika	Poolovaný tafamidis n=264	Placebo n=177
Věk – roky		
Průměr (směrodatná odchylka)	74,5 (7,2)	74,1 (6,7)
Medián (minimum, maximum)	75 (46, 88)	74 (51, 89)
Pohlaví – počet (%)		
Muži	241 (91,3)	157 (88,7)
Ženy	23 (8,7)	20 (11,3)
TTR genotyp – počet (%)		
ATTRm	63 (23,9)	43 (24,3)
ATTRwt	201 (76,1)	134 (75,7)

Charakteristika	Poolovaný tafamidis n=264	Placebo n=177
Třída dle klasifikace NYHA – počet (%)		
Třída I dle klasifikace NYHA	24 (9,1)	13 (7,3)
Třída II dle klasifikace NYHA	162 (61,4)	101 (57,1)
Třída III dle klasifikace NYHA	78 (29,5)	63 (35,6)

Zkratky: ATTRm = variantní transthyretinová amyloidóza, ATTRwt = transthyretinová amyloidóza divokého typu, NYHA = New York Heart Association.

Při primární analýze se aplikovala hierarchická kombinace metodou Finkelstein-Schoenfeld (F-S) na mortalitu z jakýchkoli příčin a četnost hospitalizací z kardiovaskulárních důvodů, která je definována jako počet, kolikrát byl subjekt hospitalizován (tj. byl přijat do nemocnice) kvůli kardiovaskulární morbiditě. Metoda párově a hierarchickým způsobem porovnávala jednotlivé pacienty s ostatními v dané vrstvě z hlediska mortality z jakýchkoli příčin následované četností hospitalizací z kardiovaskulárních důvodů, pokud pacienti nešlo diferencovat na základě mortality.

Při této analýze se prokázalo významné snížení ($p = 0,0006$) v mortalitě z jakýchkoli příčin a četnosti hospitalizací z kardiovaskulárních důvodů ve skupině s poolovaným tafamidisem v dávce 20 mg a 80 mg oproti placebo (Tabulka 2).

Tabulka 2: Primární analýza aplikující metodu Finkelstein-Schoenfeld (F-S) na mortalitu z jakýchkoli příčin a četnost hospitalizací z kardiovaskulárních důvodů

Primární analýza	Poolovaný tafamidis n=264	Placebo n=177
Počet (%) živých subjektů* ve 30. měsíci	186 (70,5)	101 (57,1)
Průměr hospitalizací z kardiovaskulárních důvodů během 30 měsíců (na pacienta ročně) mezi pacienty, kteří byli ve 30. měsíci naživu†	0,297	0,455
p-hodnota získaná z F-S metody	0,0006	

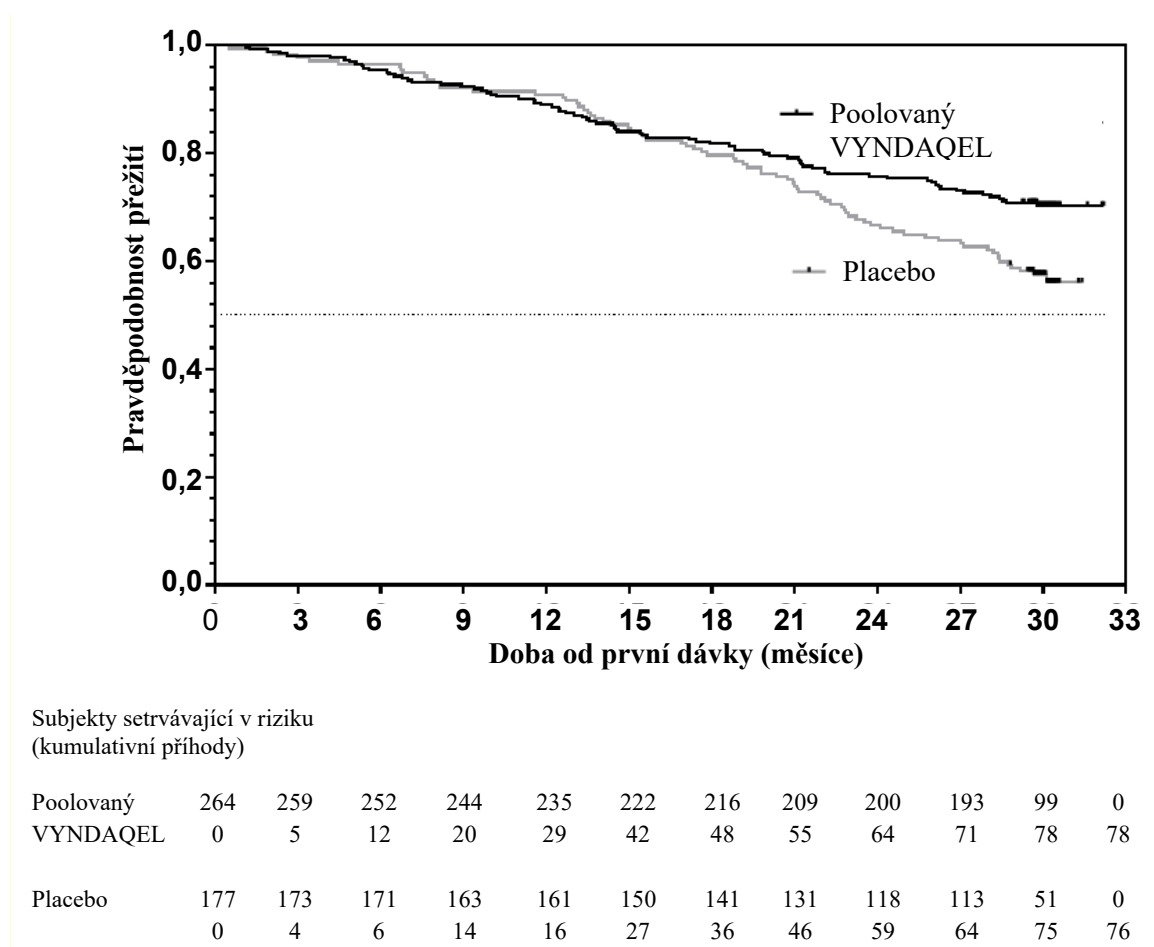
* Srdeční transplantace a implantace mechanické srdeční podpory jsou považovány za indikátory blížící se konečné fázi. Proto jsou takové subjekty v analýze považovány již za mrtvé a nejsou zahrnuty do čísla "Počet živých subjektů v 30. měsíc", ani pokud jsou tyto subjekty naživu i podle kontrolního vyšetření životních funkcí v 30. měsíci.

† Deskriptivní průměr mezi subjekty, které přežily 30 měsíců.

Analýza jednotlivých složek primární analýzy (mortalita z jakýchkoli příčin a četnost hospitalizací z kardiovaskulárních důvodů) také prokázala významná snížení pro tafamidis oproti placebo.

Poměr rizik získaný z Coxova modelu proporcionálních rizik pro mortalitu z jakýchkoli příčin ve skupině s poolovaným tafamidisem byl 0,698 (95% CI 0,508; 0,958), což svědčí o 30,2% snížení rizika úmrtí v porovnání se skupinou s placebem ($p = 0,0259$). Kaplan-Meierův graf doby do mortality z jakýchkoli příčin je uveden na Obrázku 1.

Obrázek 1: Mortalita z jakýchkoli příčin*



* Srdeční transplantace a mechanická srdeční podpora považovány za rovné úmrtí. Poměr rizik z Coxova modelu proporcionálních rizik s léčbou, TTR genotypem (variantní a divoký typ) a výchozí klasifikací dle asociace New York Heart Association (NYHA) (třídy I a II dle klasifikace NYHA v kombinaci a třída III dle klasifikace NYHA) jako faktory.

U tafamidisu bylo v porovnání s placebem významně méně hospitalizací z kardiovaskulárních důvodů s redukcí rizika o 32,4 % (Tabulka 3).

Tabulka 3: Četnost hospitalizací z kardiovaskulárních důvodů

	Poolovaný tafamidis n=264	Placebo n=177
Celkový počet (%) subjektů s hospitalizací z kardiovaskulárních důvodů	138 (52,3)	107 (60,5)
Hospitalizace z kardiovaskulárních důvodů ročně*	0,4750	0,7025
Rozdíl mezi poolovaným tafamidisem a placebem (relativní poměr rizik)*	0,6761	
p-hodnota*	< 0,0001	

Zkratky: NYHA = New York Heart Association.

* Tato analýza byla založena na Poissonově regresním modelu s léčbou, TTR genotypem (variantní a divoký typ), výchozí klasifikací dle asociace New York Heart Association (NYHA) třídy I a II dle klasifikace NYHA v kombinaci a třída III dle klasifikace NYHA), interakcí léčby podle TTR genotypu a interakcí léčby podle výchozí klasifikace NYHA jako faktory.

Účinek léčby tafamidisem na funkční kapacitu a zdravotní stav byl hodnocen pomocí 6 minutového testu chůze (6MWT) a skóre z dotazníku o kardiomyopatii Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-Overall Summary (KCCQ-OS) (složeného z hlavních sekcí Celkové příznaky, Fyzická omezení, Kvalita života a Společenská omezení). Významný účinek léčby ve prospěch tafamidisu byl poprvé pozorován 6. měsíc a setrval až do 30. měsíce, co se týče vzdálenosti z testu 6MWT a skóre KCCQ-OS (Tabulka 4).

Tabulka 4: 6MWT a KCCQ-OS a skóre z jednotlivých složek

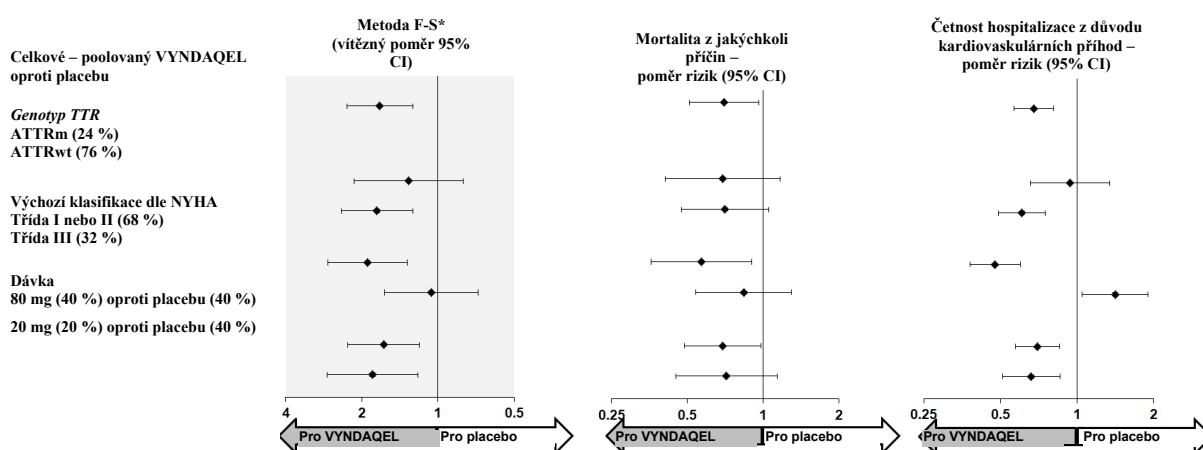
Cílové parametry	Výchozí průměr (SD)		Změna oproti vých. stavu ve 30. měsíci, LS průměr (SE)		Rozdíl oproti placebo LS průměr (95% CI)	p-hodnota
	Poolovaný tafamidis n=264	Placebo n=177	Poolovaný tafamidis	Placebo		
6MWT* (metry)	350,55 (121,30)	353,26 (125,98)	-54,87 (5,07)	-130,55 (9,80)	75,68 (57,56; 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)	$p < 0,0001$

* Vyšší hodnoty indikují lepší zdravotní stav.

Zkratky: 6MWT = 6minutový test chůze; KCCQ-OS = dotazník o kardiomyopatii Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-Overall Summary; LS = nejmenší čtverce; CI = interval spolehlivosti.

Výsledky z F-S metody představované vítězným poměrem pro kombinovaný cílový parametr a jeho složky (mortalita z jakýchkoli příčin a četnost hospitalizací z kardiovaskulárních důvodů) konzistentně hovořily ve prospěch tafamidisu oproti placebo na základě dávky a napříč všemi podskupinami (divoký typ, variantní a třída I a II, a třída III klasifikace NYHA) s výjimkou četnosti hospitalizací z kardiovaskulárních důvodů ve třídě III dle klasifikace NYHA (Obrázek 2), která je ve skupině léčené tafamidisem vyšší ve srovnání s placebem (viz bod 4.2). Analýzy parametrů 6MWT a KCCQ-OS v jednotlivých podskupinách také upřednostňují tafamidis při srovnání s placebem.

Obrázek 2: Výsledky z metody F-S a jednotlivé složky podle podskupiny a dávky



Zkratky: ATTRm = variantní transthyretinový amyloid, ATTRwt = transthyretinový amyloid divokého typu, F-S = Finkelstein-Schoenfeld, CI = interval spolehlivosti.

* Uváděné výsledky F-S používají vítězný poměr (na základě mortality z jakýchkoli příčin a četnosti hospitalizací z kardiovaskulárních důvodů). Vítězný poměr je počet párových „vítězství“ u léčených pacientů dělený počtem párových „vítězství“ u pacientů s placebem.

Srdeční transplantace a mechanická srdeční podpora považovány za rovné úmrtí.

Po použití F-S metody na každou skupinu podle dávky, snížil tafamidis kombinaci mortality z jakýchkoli příčin a četnost hospitalizací z kardiovaskulárních důvodů u skupiny s dávkou 80 mg i 20 mg v porovnání s placebem ($p = 0,0030$ resp. $p = 0,0048$). Výsledky primární analýzy, 6MWT ve 30.

měsíci a KCCQ-QS ve 30. měsíci byly statisticky významné u dávky 80 mg i 20 mg v porovnání s placebem, s podobnými výsledky u obou dávek.

Údaje o účinnosti tafamidisu v dávce 61 mg nejsou dostupné, protože tato léková forma nebyla hodnocena ve dvojité zaslepené randomizované studii fáze 3 kontrolované placebem. Relativní biologická dostupnost tafamidisu 61 mg je podobná megluminové soli tafamidisu 80 mg v ustáleném stavu (viz bod 5.2).

Supraterapeutická jednorázová perorální dávka 400 mg megluminové soli tafamidisu v roztoku podaná zdravým dobrovolníkům nevedla k prokazatelnému prodloužení intervalu QTc.

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s tafamidsem u všech podskupin pediatrické populace s amyloidózou z depozice transthyretinu (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po perorálním podání měkké tobolky jednou denně je vrcholové koncentrace ($C_{\max}$) dosaženo během střední hodnoty času ($t_{\max}$) 4 hod. u tafamidisu 61 mg a 2 hod. u megluminové soli tafamidisu 80 mg (4 x 20 mg) po podání nalačno. Při současné konzumaci potravy s vysokým obsahem tuku a kalorií se absorpce změnila, neklesá však její rozsah. Tyto výsledky podporují podávání tafamidisu s jídlem či bez jídla.

Distribuce

Tafamidis se silně váže na bílkoviny v plazmě (> 99 %). Zdánlivý distribuční objem v rovnovážném stavu činí 18,5 litru.

Rozsah, v jakém se tafamidis váže na bílkoviny v plazmě, byl hodnocen pomocí zvířecí a lidské plazmy. Afinita tafamidisu k TTR je větší než k albuminu. Proto je pravděpodobnější, že se tafamidis v plazmě bude preferenčně vázat na TTR navzdory významně vyšším koncentracím albuminu (600 μM) v porovnání s TTR (3,6 μM).

Biotransformace a eliminace

U lidí nejsou k dispozici žádné zřejmé důkazy o vylučování tafamidisu do žluči. Na základě předklinických údajů se zdá, že tafamidis je metabolizován glukuronizací a je vylučován žlučí. Tento způsob biotransformace se pravděpodobně uplatňuje i u lidí, jelikož přibližně 59 % celkové podané látky je nalezeno ve stolici a přibližně 22 % v moči. Na základě výsledků z populační farmakokinetiky je zjevná perorální clearance tafamidisu 0,263 l/hod a střední hodnota populačního poločasu eliminace je přibližně 49 hodin.

Dávka a linearita v čase

Expozice jednodenní dávce megluminové soli tafamidisu se zvyšovala se zvyšující se dávkou až do jednorázové dávky 480 mg a vícečetných dávek až 80 mg/den. Obecně platilo, že nárůsty byly úměrné nebo téměř úměrné k dávce a clearance tafamidisu byla v průběhu času ustálená.

Relativní biologická dostupnost tafamidisu 61 mg je podobná jako u megluminové soli tafamidisu 80 mg v ustáleném stavu. Tafamidis a megluminová sůl tafamidisu nejsou vzájemně zaměnitelné podle dávky v mg.

Farmakokinetické parametry byly podobné po jednotlivém i opakovaném podání dávky 20 mg megluminové soli tafamidisu, což naznačuje, že při metabolizaci tafamidisu nedochází k indukci ani inhibici.

Výsledky 14denního podávání perorálního roztoku megluminové soli tafamidisu v dávce 15 mg až 60 mg 1x denně ukázaly, že ustálený stav byl dosažen do 14. dne.

Zvláštní populace

Porucha funkce jater

Farmakokinetické údaje ukazují, že u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (skóre dle Child-Pugh 7–9, včetně) klesá systémová expozice (přibližně o 40 %) a narůstá celková clearance (0,52 l/hod oproti 0,31 l/hod) megluminové soli tafamidisu v porovnání se zdravými subjekty, vlivem vyššího podílu volné frakce tafamidisu. Jelikož je u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater hladina TTR nižší než u zdravých subjektů, není potřebné upravovat dávku, jelikož stoichiometrie tafamidisu s cílovou bílkovinou TTR by měla být pro stabilizaci tetrameru TTR dostatečná. Expozice tafamidisu u pacientů se závažnou poruchou funkce jater není známa.

Porucha funkce ledvin

Tafamidis nebyl specificky hodnocen v samostatné studii u pacientů s poruchou funkce ledvin. Vliv clearance kreatininu na farmakokinetiku tafamidisu byl hodnocen v populační farmakokinetické analýze pacientů s clearance kreatininu vyšší než 18 ml/min. Z farmakokinetických odhadů nevyplývá žádný rozdíl mezi zjevnou perorální clearance tafamidisu u pacientů s clearance kreatininu nižší než 80 ml/min v porovnání s pacienty s clearance kreatininu vyšší nebo rovnou 80 ml/min. Úprava dávky u pacientů s narušenou funkcí ledvin se nepovažuje za nutnou.

Starší pacienti

Na základě výsledků populační farmakokinetiky byl u subjektů ve věku ≥ 65 let zjištěn v průměru o 15 % nižší odhad zjevné perorální clearance v ustáleném stavu oproti osobám mladším 65 let. Nicméně rozdíl v clearance vede k $< 20\%$ nárůstům průměrné hodnoty $C_{\max}$ a AUC v porovnání s mladšími subjekty a není klinicky významný.

Farmakokinetické/farmakodynamické vztahy

Údaje *in vitro* naznačují, že tafamidis významně neinhibuje enzymy cytochromu P450 CYP1A2, CYP3A4, CYP3A5, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 a CYP2D6. Neočekává se, že by tafamidis způsoboval klinicky relevantní lékové interakce kvůli indukci enzymů CYP1A2, CYP2B6 nebo CYP3A4.

Studie *in vitro* naznačují, že tafamidis při klinicky významných koncentracích pravděpodobně nebude způsobovat systémové lékové interakce se substráty UDP glukuronosyltransferázy (UGT). Tafamidis může inhibovat aktivitu enzymu UGT1A1 ve střevech.

Tafamidis vykazoval nízký potenciál systémové a gastrointestinální inhibice proteinu MDR1 (Multi-Drug Resistant Protein) (také známého jako P-glykoprotein; P-gp), transportéru organických kationtů 2 (OCT2), transportéru MATE1 (Multidrug And Toxin Extrusion) a MATE2K, polypeptidu transportujícího organické anionty 1B1 (OATP1B1) a OATP1B3 při klinicky významných koncentracích.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, fertility a časného embryonálního vývoje, genotoxicity a kancerogenního potenciálu neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Podle studií toxicity při podávání opakovaných dávek a studií kancerogenity se jako cílový orgán pro toxicitu u různých zkoumaných zvířecích druhů jeví játra. Účinky na játra byly pozorovány při expozici přibližně odpovídající AUC u člověka v ustáleném stavu při klinické dávce 61 mg tafamidisu.

V rámci studie vývojové toxicity u králíků bylo zaznamenáno mírné zvýšení výskytu skeletálních malformací a odchylek, ztráta plodu u několika samic, snížení přežívání embryí/plodů a snížení hmotnosti plodu při expozicích přibližně $\geq 2,1$ násobně vyšších, než je hodnota AUC v ustáleném stavu u člověka po klinické dávce 61 mg tafamidisu.

Při studii prenatálního a postnatálního vývoje laboratorních potkanů s tafamidisem byly zaznamenány nižší hodnoty přežití a hmotnosti mláďat po podání dávky matkám během jejich březosti a laktace dávkami 15 a 30 mg/kg/den. Snížení hmotnosti mláďat u samců bylo spojeno s opožděním pohlavního vyhrávání (oddělení předkožky) při dávce 15 mg/kg/den. Při dávce 15 mg/kg/den bylo pozorováno snížení výkonnosti při hodnocení učení a paměti v navigačních testech. Hodnota NOAEL pro životaschopnost a růst potomků generace F1 po podání dávky matkám během těhotenství a laktace tafamidisem činila 5 mg/kg/den (ekvivalentní dávka u člověka = 0,8 mg/kg/den), což je dávka přibližně odpovídající klinické dávce 61 mg tafamidisu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obal tobolky:

Želatina (E 441)
Glycerol (E 422)
Červený oxid železitý (E 172)
Sorbitan
Sorbitol (E 420)
Mannitol (E 421)
Čištěná voda

Obsah tobolky:

Makrogol 400 (E 1521)
Polysorbát 80 (E 433)
Povidon (K90)
Butylhydroxytoluen (E 321)

Potiskový inkoust (bílý Opacode):

Ethanol
Isopropylalkohol
Čištěná voda
Makrogol 400 (E 1521)
Poly(vinyl-acetát)-ftalát
Propylenglykol (E 1520)
Oxid titaničitý (E 171)
Koncentrovaný roztok amoniaku (E 527)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Žádné.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/PA/Al/PVC-Al perforované blistry pro jednotlivou dávku.

Velikost balení: balení obsahující 30 x 1 měkkou tobolku nebo vícečetné balení obsahující 90 měkkých tobolek (3 balení po 30 x 1).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 16. listopadu 2011
Datum posledního prodloužení registrace: 22. července 2016

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**
- E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ OPATŘENÍ PRO REGISTRACI PŘÍPRAVKU ZA VÝJIMEČNÝCH OKOLNOSTÍ**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Belgie

nebo

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

nebo

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Německo

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz Příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,

- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).
- **Další opatření k minimalizaci rizik**

Před uvedením přípravku Vyndaqel (tafamidis) na trh v každém členském státě, odsouhlasí držitel rozhodnutí o registraci s národní regulační autoritou obsah a formát Edukačních materiálů pro zdravotnické pracovníky, včetně komunikačních prostředků, způsobu distribuce a dalších aspektů programu.

Edukační materiály pro zdravotnické pracovníky mají u předepisujících lékařů zvýšit povědomí o:

- nutnosti informovat pacienty o vhodných opatřeních při užívání tafamidisu, zejména o nutnosti zabránění těhotenství a potřebě používat účinné antikoncepční metody.
- instrukcí pacientkám, aby okamžitě informovaly svého ošetřujícího lékaře v případě expozice tafamidisu během těhotenství (nebo do 1 měsíce před těhotenstvím), z důvodu možného nahlášení a vyhodnocení lékařem.
- zapojení do programu pro sledování těhotenství při léčbě tafamidsem (Tafamidis Enhanced Surveillance for Pregnancy Outcomes –TESPO) v případě otěhotnění pacientky během léčby tafamidsem za účelem sběru dalších dat o výsledcích těhotenství, porodu, zdraví novorozence/kojence a jeho následné sledování po dobu 12 měsíců; a poskytnutí informace o tom, jak hlásit těhotenství pacientek léčených přípravkem Vyndaqel (tafamidis).
- instrukcí pacientům, aby se obrátili na svého ošetřujícího lékaře při výskytu nežádoucích účinků během léčby tafamidsem a upozornění pro lékaře a lékárníky o povinnosti hlásit podezření na nežádoucí účinky související s přípravkem Vyndaqel (tafamidis).
- klinických kritérií pro diagnózu ATTR-CM, před předepsáním tafamidisu, aby se zabránilo předepsání tafamidisu nevhodnému pacientovi.

E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ OPATŘENÍ PRO REGISTRACI PŘÍPRAVKU ZA VÝJIMEČNÝCH OKOLNOSTÍ

Tato registrace byla schválena za „výjimečných okolností“, a proto podle čl. 14 odst. 8 nařízení (ES) č. 726/2004 držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu následující opatření:

Popis	Termín splnění
Držitel rozhodnutí o registraci bude poskytovat každoročně aktualizované zprávy o jakýchkoli nových informacích ohledně účinků přípravku Vyndaqel na progresi onemocnění a jeho dlouhodobé bezpečnosti u pacientů bez mutace Val30Met.	Každý rok, současně s předkládáním pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (pokud je vhodné)

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Krabička

Balení obsahující 30 x 1 měkkou tobolku – S BLUE BOXEM

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Vyndaqel 20 mg měkké tobolky

tafamidisum megluminum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna měkká tobolka obsahuje tafamidisum megluminum 20 mg v mikronizované formě, odpovídající tafamidisum 12,2 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Tobolka obsahuje sorbitol (E 420). Pro další informace si přečtěte příbalovou informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

30 x 1 měkká tobolka

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

Vyjmutí tobolky: odtrhněte jednotlivý blistr a protlačte hliníkovou folií.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/11/717/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Vyndaqel 20 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC {číslo}
SN {číslo}
NN {číslo}

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Krabička

Vícečetné balení obsahující 90 měkkých tobolek (3 balení po 30 x 1) – S BLUE BOXEM

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Vyndaqel 20 mg měkké tobolky

tafamidisum megluminum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna měkká tobolka obsahuje tafamidisum megluminum 20 mg v mikronizované formě, odpovídající tafamidisum 12,2 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Tobolka obsahuje sorbitol (E 420). Pro další informace si přečtěte příbalovou informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Vícečetné balení: 90 měkkých tobolek (3 balení po 30 x 1)

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

Vyjmutí tobolek: odtrhněte jednotlivý blistr a protlačte hliníkovou folií.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/11/717/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Vyndaqel 20 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC {číslo}
SN {číslo}
NN {číslo}

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Vnitřní krabička

Balení obsahující 30 – součást vícečetného balení 90 měkkých tobolek (3 balení po 30 x 1) - BEZ BLUE BOXU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Vyndaqel 20 mg měkké tobolky

tafamidisum megluminum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna měkká tobolka obsahuje tafamidisum megluminum 20 mg v mikronizované formě, odpovídající tafamidisum 12,2 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Tobolka obsahuje sorbitol (E 420). Pro další informace si přečtěte příbalovou informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

30 x 1 měkká tobolka. Součást vícečetného balení, samostatně neprodejné.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

Vyjmutí tobolek: odtrhněte jednotlivý blistr a protlačte hliníkovou folií.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/11/717/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Vyndaqel 20 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

Neuplatňuje se.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

Neuplatňuje se.

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTR**

Perforované blistry pro jednotlivou dávku obsahující 10 x 20 mg měkkých tobolek přípravku Vyndaqel

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Vyndaqel 20 mg měkké tobolky
tafamidisum megluminum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Pfizer Europe MA EEIG (ve formě loga držitele)

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**Krabička****Balení obsahující 30 x 1 měkkou tobolku – S BLUE BOXEM****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Vyndaqel 61 mg měkké tobolky
tafamidisum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna měkká tobolka obsahuje tafamidisum 61 mg v mikronizované formě.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Tobolka obsahuje sorbitol (E 420). Pro další informace si přečtěte příbalovou informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

30 x 1 měkká tobolka

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

Vyjmutí tobolky: odtrhněte jednotlivý blistr a protlačte hliníkovou folií.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/11/717/003

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Vyndaqel 61 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC {číslo}
SN {číslo}
NN {číslo}

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**Krabička****Vícečetné balení obsahující 90 měkkých tobolek (3 balení po 30 x 1) – S BLUE BOXEM****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Vyndaqel 61 mg měkké tobolky
tafamidisum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna měkká tobolka obsahuje tafamidisum 61 mg v mikronizované formě.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Tobolka obsahuje sorbitol (E 420). Pro další informace si přečtěte příbalovou informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Vícečetné balení: 90 měkkých tobolek (3 balení po 30 x 1)

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

Vyjmutí tobolky: odtrhněte jednotlivý blistr a protlačte hliníkovou folií.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHDNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/11/717/004

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Vyndaqel 61 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC {číslo}
SN {číslo}
NN {číslo}

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Vnitřní krabička

Balení obsahující 30 – součást vícečetného balení 90 měkkých tobolek (3 balení po 30 x 1) – BEZ BLUE BOXU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Vyndaqel 61 mg měkké tobolky
tafamidisum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna měkká tobolka obsahuje tafamidisum 61 mg v mikronizované formě.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Tobolka obsahuje sorbitol (E 420). Pro další informace si přečtěte příbalovou informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

30 x 1 měkká tobolka. Součást vícečetného balení, samostatně neprodejné.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

Vyjmutí tobolky: odtrhněte jednotlivý blistr a protlačte hliníkovou folií.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/11/717/004

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Vyndaqel 61 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

Neuplatňuje se.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

Neuplatňuje se.

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTR**

Perforované blistry pro jednotlivou dávku obsahující 10 x 61 mg měkkých tobolek přípravku
Vyndaqel

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Vyndaqel 61 mg měkké tobolky
tafamidisum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Pfizer Europe MA EEIG (ve formě loga držitele)

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Vyndaqel 20 mg měkké tobolky tafamidisum megluminum

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou tuto příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci:

1. Co je Vyndaqel a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Vyndaqel užívat
3. Jak se přípravek Vyndaqel užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Vyndaqel uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Vyndaqel a k čemu se používá

Přípravek Vyndaqel obsahuje léčivou látku tafamidis.

Přípravek Vyndaqel je lék, jímž se léčí onemocnění nazývané amyloidóza z depozice (ukládání) transthyretinu. Amyloidóza z depozice transthyretinu je způsobena nesprávnou funkcí bílkoviny zvané transthyretin (TTR). TTR je bílkovina, která přenáší v těle jiné látky, jako jsou například hormony.

U pacientů trpících touto nemocí se TTR rozpadá a mohou z něj vznikat vlákna nazývaná amyloid. Amyloid se může shromažďovat v okolí nervů (známé jako amyloidní polyneuropatie z depozice transthyretinu neboli ATTR-PN) i na jiných místech Vašeho těla. Amyloid vede k příznakům tohoto onemocnění. Pokud se onemocnění rozvine, amyloid brání normálním funkcím těla.

Přípravek Vyndaqel může předcházet rozpadu TTR a vzniku amyloidu. Tento lék se používá k léčbě dospělých pacientů trpících tímto onemocněním, jejichž nervy jsou postiženy (pacienti se symptomatickou polyneuropatií), aby se zpomalil další postup onemocnění.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Vyndaqel užívat

Neužívejte přípravek Vyndaqel:

- jestliže jste alergický(á) na tafamidis meglumin nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Vyndaqel se poradte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Jestliže jste žena a můžete otěhotnět, musíte během užívání přípravku Vyndaqel a ještě jeden měsíc po ukončení léčby používat antikoncepci. Údaje o použití přípravku Vyndaqel u těhotných žen nejsou k dispozici.

Děti a dospívající

Děti a dospívající netrpí příznaky amyloidózy z depozice transthyretinu a přípravek Vyndaqel se proto u dětí a dospívajících nepoužívá.

Další léčivé přípravky a přípravek Vyndaqel

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Pokud užíváte některý z následujících léků, informujte svého lékaře nebo lékárníka:

- nesteroidní protizánětlivé léčivé přípravky,
- diuretika - močopudné léky (např. furosemid, bumetanid),
- léky k léčbě rakoviny (např. methotrexát, imatinib),
- statiny - léky snižující hladinu cholesterolu (např. rosuvastatin),
- antivirotika - léky k léčbě virových onemocnění (např. oseltamivir, tenofovir, ganciklovir, adefovir, cidofovir, lamivudin, zidovudin, zalcitabin).

Těhotenství, kojení a plodnost

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

- Přípravek Vyndaqel nesmíte užívat, jste-li těhotná nebo kojíte dítě.
- Jestliže můžete otěhotnět, musíte během léčby a ještě jeden měsíc po jejím ukončení používat antikoncepci.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Předpokládá se, že přípravek Vyndaqel nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

Přípravek Vyndaqel obsahuje sorbitol

Tento přípravek obsahuje maximálně 44 mg sorbitolu v jedné tobolce. Sorbitol je zdrojem fruktózy.

3. Jak se přípravek Vyndaqel užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Doporučená dávka přípravku je jedna 20mg tobolka přípravku Vyndaqel (megluminová sůl tafamidisu) 1x denně.

Jestliže se po užití léku vyzvrácíte a ve zvracích najdete celou tobolku přípravku Vyndaqel, je třeba tentýž den užít další dávku léku. Pokud tobolku přípravku Vyndaqel nenaleznete, není nutné podávat další dávku a následující den užíjte normální dávku léku jako obvykle.

Způsob podání

Přípravek Vyndaqel je určen k užití ústy.
Měkkou tobolku je nutné spolknout v celku, nesmí se drtit ani krájet.
Tobolku lze užít s jídlem nebo bez jídla.

Návod k otevření blistru:

- z celého plata odtrhněte v místě perforace jednotlivý blister
- tobolku protlačte hliníkovou folií.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Vyndaqel, než jste měl(a)

Nesmíte užít více tobolek, než Vám předepíše lékař. Pokud jste užil(a) více tobolek, než Vám bylo předepsáno, kontaktujte svého lékaře.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Vyndaqel

Jestliže jste zapomněl(a) užít dávku, užijte zapomenutou tobolku co nejdříve poté, co si vzpomenete. Jestliže je to do 6 hodin před užitím následující dávky, zapomenutou tobolku neužívejte a pokračujte užitím další dávky v obvyklém čase. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Vyndaqel

Nepřerušujte užívání přípravku Vyndaqel bez toho, abyste se poradil(a) se svým lékařem. Jelikož přípravek Vyndaqel účinkuje na stabilizaci bílkoviny TTR, pokud užívání přípravku Vyndaqel přerušíte, nebude již bílkovina stabilizována a Vaše onemocnění se může zhoršit.

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Níže jsou uvedeny velmi časté, které se mohou objevit u více než 1 z 10 osob:

- Průjem
- Infekce močových cest (mezi příznaky může patřit: bolest nebo pálení při močení nebo potřeba častého močení)
- Bolest žaludku či břicha

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Vyndaqel uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na blistru a krabičce. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Vyndaqel obsahuje

- Léčivou látkou je tafamidisum. Jedna tobolka obsahuje tafamidisum megluminum 20 mg v mikronizované formě odpovídající 12,2 mg tafamidisum.
- Dalšími složkami jsou želatina (E 441), glycerol (E 422), sorbitol (E 420) [viz bod 2 „Přípravek Vyndaqel obsahuje sorbitol“], mannitol (E 421), sorbitan, žlutý oxid železitý (E 172), oxid titaničitý (E 171), čištěná voda, makrogol 400 (E 1521), sorbitan-oleát (E 494), polysorbát 80 (E 433), ethanol, isopropylalkohol, poly(vinyl-acetát)-ftalát, propylenglykol (E 1520), karmín (E 120), brilantní modř FCF (E 133) a koncentrovaný roztok amoniaku (E 527).

Jak přípravek Vyndaqel vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Vyndaqel měkké tobolky jsou žluté, matné, podlouhlé (přibližně 21 mm dlouhé), s červeným potiskem “VYN 20”. Přípravek Vyndaqel je dostupný ve dvou velikostech balení v perforovaném PVC/PA/Al/PVC-Al blistru pro jednotlivou dávku: 30 x 1 měkká tobolka a ve vícečetném balení obsahujícím 90 měkkých tobolek (sestavující z 3 krabiček po 30 x 1 tobolece). Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Belgie

nebo

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

nebo

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Německo

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

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

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

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

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

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

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

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

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ireland
Pfizer Healthcare Ireland
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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována: {MM/RRRR}.

Tento léčivý přípravek byl registrován za „výjimečných okolností“. Znamená to, že vzhledem ke vzácné povaze tohoto onemocnění nebylo možné získat o tomto léčivém přípravku úplné informace.

Evropská agentura pro léčivé přípravky každoročně vyhodnotí jakékoli nové informace týkající se tohoto léčivého přípravku a tato příbalová informace bude podle potřeby aktualizována.

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu>. Na těchto stránkách naleznete též odkazy na další webové stránky týkající se vzácných onemocnění a jejich léčby.

Je-li pro Vás obtížné přečíst nebo porozumět této příbalové informaci, nebo pokud ji potřebujete v odlišném formátu, obraťte se na místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci na tel. čísle uvedeném výše.

Příbalová informace: informace pro uživatele

Vyndaqel 61 mg měkké tobolky tafamidisum

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou tuto příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci:

1. Co je Vyndaqel a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Vyndaqel užívat
3. Jak se přípravek Vyndaqel užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Vyndaqel uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Vyndaqel a k čemu se používá

Přípravek Vyndaqel obsahuje léčivou látku tafamidis.

Přípravek Vyndaqel je lék, jímž se léčí onemocnění nazývané amyloidóza z depozice (ukládání) transthyretinu. Amyloidóza z depozice transthyretinu je způsobena nesprávnou funkcí bílkoviny zvané transthyretin (TTR). TTR je bílkovina, která přenáší v těle jiné látky, jako jsou například hormony.

U pacientů trpících touto nemocí se TTR rozpadá a mohou z něj vznikat vlákna nazývaná amyloid. Amyloid se může shromažďovat okolo buněk v srdci (známé jako amyloidní kardiomyopatie z depozice transthyretinu neboli ATTR-CM) i na jiných místech Vašeho těla. Amyloid vede k příznakům tohoto onemocnění. Pokud se toto v srdci rozvine, amyloid brání normálním funkcím těla.

Přípravek Vyndaqel může předcházet rozpadu TTR a vzniku amyloidu. Tento lék se používá k léčbě dospělých pacientů s takto postiženým srdcem (pacienti se symptomatickou kardiomyopatií).

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Vyndaqel užívat

Neužívejte přípravek Vyndaqel

- jestliže jste alergický(á) na tafamidis nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Vyndaqel se poradte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Jestliže jste žena a můžete otěhotnět, musíte během užívání přípravku Vyndaqel a ještě jeden měsíc po ukončení léčby používat antikoncepci. Údaje o použití přípravku Vyndaqel u těhotných žen nejsou k dispozici.

Děti a dospívající

Děti a dospívající netrpí příznaky amyloidózy z depozice transthyretinu a přípravek Vyndaqel se proto u dětí a dospívajících nepoužívá.

Další léčivé přípravky a přípravek Vyndaqel

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Pokud užíváte některý z následujících léků, informujte svého lékaře nebo lékárníka:

- nesteroidní protizánětlivé léčivé přípravky,
- diuretika – močopudné léky (např. furosemid, bumetanid),
- léky k léčbě rakoviny (např. methotrexát, imatinib),
- statiny – léky snižující hladinu cholesterolu (např. rosuvastatin),
- antivirotika – léky k léčbě virových onemocnění (např. oseltamivir, tenofovir, ganciklovir, adefovir, cidofovir, lamivudin, zidovudin, zalcitabin).

Těhotenství, kojení a plodnost

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

- Přípravek Vyndaqel nesmíte užívat, jste-li těhotná nebo kojíte dítě.
- Jestliže můžete otěhotnět, musíte během léčby a ještě jeden měsíc po jejím ukončení používat antikoncepci.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Předpokládá se, že přípravek Vyndaqel nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

Přípravek Vyndaqel obsahuje sorbitol

Tento přípravek obsahuje maximálně 44 mg sorbitolu v jedné tobolce. Sorbitol je zdrojem fruktózy.

3. Jak se přípravek Vyndaqel užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Doporučená dávka přípravku je jedna 61 mg tobolka přípravku Vyndaqel (tafamidis) 1x denně.

Jestliže se po užití léku vyzvrácíte a ve zvracích najdete celou tobolku přípravku Vyndaqel, je třeba tentýž den užít další dávku léku. Pokud tobolku přípravku Vyndaqel nenaleznete, není nutné podávat další dávku a následující den užijte normální dávku léku jako obvykle.

Způsob podání

Přípravek Vyndaqel je určen k užití ústy.
Měkkou tobolku je nutné spolknout v celku, nesmí se drtit ani krájet.
Tobolku lze užít s jídlem nebo bez jídla.

Návod k otevření blistru:

- z celého plata odtrhněte v místě perforace jednotlivý blister
- tobolku protlačte hliníkovou folií.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Vyndaqel, než jste měl(a)

Nesmíte užít více tobolek, než Vám předepíše lékař. Pokud jste užil(a) více tobolek, než Vám bylo předepsáno, kontaktujte svého lékaře.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Vyndaqel

Jestliže jste zapomněl(a) užít dávku, užijte zapomenutou tobolku co nejdříve poté, co si vzpomenete. Jestliže je to do 6 hodin před užitím následující dávky, zapomenutou tobolku neužívejte a pokračujte užitím další dávky v obvyklém čase. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Vyndaqel

Nepřerušujte užívání přípravku Vyndaqel bez toho, abyste se poradil(a) se svým lékařem. Jelikož přípravek Vyndaqel účinkuje na stabilizaci bílkoviny TTR, pokud užívání přípravku Vyndaqel přerušíte, nebude již bílkovina stabilizována a Vaše onemocnění se může zhoršit.

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Časté: mohou se objevit až u 1 z 10 osob

- Průjem
- Vyrážka, svědění

V klinických studiích byly nežádoucí účinky u pacientů léčených přípravkem Vyndaqel obecně obdobné jako u pacientů, kteří přípravek Vyndaqel neužívali. U pacientů s ATTR-CM léčených přípravkem Vyndaqel bylo častěji hlášeno nadýmání a zvýšené hodnoty u testů jaterních funkcí.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Vyndaqel uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na blistru a krabičce. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Vyndaqel obsahuje

- Léčivou látkou je tafamidisum. Jedna tobolka obsahuje tafamidisum 61 mg v mikronizované formě.
- Dalšími složkami jsou želatina (E 441), glycerol (E 422), sorbitol (E 420) [viz bod 2 „Přípravek Vyndaqel obsahuje sorbitol“], mannitol (E 421), sorbitan, červený oxid železitý (E 172), čištěná voda, makrogol 400 (E 1521), polysorbát 80 (E 433), povidon (K90), butylhydroxytoluen (E 321), ethanol, isopropylalkohol, poly(vinyl-acetát)-ftalát, propylenglykol (E 1520), oxid titaničitý (E 171) a koncentrovaný roztok amoniaku (E 527).

Jak přípravek Vyndaqel vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Vyndaqel měkké tobolky jsou červenohnědé, matné, podlouhlé (přibližně 21 mm dlouhé), s červeným potiskem „VYN 61“. Přípravek Vyndaqel je dostupný ve dvou velikostech balení v perforovaném PVC/PA/Al/PVC-Al blistru pro jednotlivou dávku: 30 x 1 měkká tobolka a ve vícečetném balení obsahujícím 90 měkkých tobolek (sestavující z 3 krabiček po 30 x 1 tobolece). Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Belgie

nebo

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

nebo

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Německo

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ireland
Pfizer Healthcare Ireland
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

United Kingdom (Northern Ireland)
Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována: {MM/RRRR}.

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu>. Na těchto stránkách naleznete též odkazy na další webové stránky týkající se vzácných onemocnění a jejich léčby.

Je-li pro Vás obtížné přečíst nebo porozumět této příbalové informaci, nebo pokud ji potřebujete v odlišném formátu, obraťte se na místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci na tel. čísle uvedeném výše.