



▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Vyndaqel® 20 mg Weichkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Weichkapsel enthält 20 mg Tafamidis-Meglumin, entsprechend 12,2 mg Tafamidis.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Weichkapsel enthält nicht mehr als 44 mg Sorbitol (Ph. Eur.) (E 420).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Weichkapsel

Gelbe, opake, längliche (etwa 21 mm) Kapsel mit dem Aufdruck „VYN 20“ in rot

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Vyndaqel ist indiziert zur Behandlung der Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit symptomatischer Polyneuropathie im Stadium 1, um die Einschränkung der peripheren neurologischen Funktionsfähigkeit zu verzögern.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Therapie sollte von einem in der Behandlung von Patienten mit einer Amyloidpolyneuropathie vom Transthyretin-Typ erfahrenen Arzt begonnen werden und unter dessen Kontrolle verbleiben.

Dosierung

Die empfohlene Dosierung von Tafamidis-Meglumin ist einmal täglich 20 mg per os.

Wenn es nach der Einnahme zu Erbrechen kommt und die intakte Vyndaqel-Kapsel gefunden wird, sollte, sofern möglich, eine zusätzliche Dosis Vyndaqel eingenommen werden. Wenn keine Kapsel gefunden wird, ist keine zusätzliche Dosis notwendig, und die Einnahme von Vyndaqel kann am Folgetag wie gewohnt fortgesetzt werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Daten zu älteren Patienten sind sehr limitiert. Bei älteren Patienten (≥65 Jahre) ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Eingeschränkte Leber- und Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion oder leichter bis mäßiger Einschränkung der Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Tafamidis-Meglumin wurde nicht an Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion untersucht, sodass bei diesen Patienten Vorsicht geboten ist (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Es gibt keinen relevanten Nutzen von Tafamidis bei Kindern und Jugendlichen.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Weichkapseln müssen im Ganzen geschluckt und dürfen nicht zerdrückt oder durchgeschnitten werden. Sie können mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Frauen, die schwanger werden können, müssen während der Einnahme von Tafamidis-Meglumin und bis 1 Monat nach Ende der Behandlung mit Tafamidis-Meglumin eine adäquate Kontrazeption vornehmen (siehe Abschnitt 4.6).

Tafamidis-Meglumin sollte zur Standardtherapie zur Behandlung von Patienten mit familiärer Amyloidpolyneuropathie vom Transthyretin-Typ (TTR-FAP) hinzugefügt werden. Die Ärzte sollten die Patienten überwachen und die Notwendigkeit anderer Therapien im Rahmen dieser Standardtherapie fortwährend beurteilen, einschließlich der Notwendigkeit einer Lebertransplantation. Da keine Daten zur Anwendung von Tafamidis-Meglumin bei Patienten nach Lebertransplantation vorliegen, sollte Tafamidis-Meglumin bei Patienten, die eine Lebertransplantation erhalten, abgesetzt werden.

Vyndaqel enthält Sorbitol (E 420). Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz sollten Vyndaqel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

In einer klinischen Studie an gesunden Probanden bewirkte Tafamidis-Meglumin keine Induktion oder Inhibition des Cytochrom-P450-Enzyms CYP3A4.

In-vitro-Daten weisen ebenfalls darauf hin, dass Tafamidis-Meglumin die Cytochrom-P450-Enzyme CYP1A2, CYP3A4, CYP3A5, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 und CYP2D6 nicht in signifikanter Weise hemmt.

Aus *In-vitro*-Studien mit Tafamidis-Meglumin geht hervor, dass Arzneimittelinteraktionen zwischen Tafamidis-Meglumin in klinisch relevanten Konzentrationen und Substraten von UDP-Glucuronosyltransferase (UGT), P-gp-Transportern oder Transport-Polypeptiden für organische Anionen (OATP1B1 und B3) unwahrscheinlich sind.

Jedoch hemmt Tafamidis-Meglumin *in vitro* den Efflux-Transporter BCRP (Brustkrebs-Resistenz-Protein, engl. „Breast-Cancer-Resistant-Protein“) mit einer $IC_{50} = 1,16 \mu\text{m}$ und könnte in klinisch relevanten Konzentrationen zu Arzneimittelinteraktionen mit Substraten dieses Transporters (z. B. Methotrexat, Rosuvastatin, Imatinib) führen. In ähnlicher Weise hemmt Tafamidis-Meglumin die Aufnahmetransporter OAT1 und OAT3 (organische Anionen-Transporter) mit einer $IC_{50} = 2,9 \mu\text{m}$ bzw. $IC_{50} = 2,36 \mu\text{m}$ und

könnte in klinisch relevanten Konzentrationen zu Arzneimittelinteraktionen mit Substraten dieser Transporter (z. B. nicht-steroidale Entzündungshemmer, Bumetanid, Furosemid, Lamivudin, Methotrexat, Osetamivir, Tenofovir, Ganciclovir, Adefovir, Cidofovir, Zidovudin, Zalcitabin) führen.

Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt, die die Wirkung anderer Arzneimittel auf Tafamidis-Meglumin untersuchten.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Tafamidis-Meglumin und wegen der langen Halbwertszeit über 1 Monat nach Behandlungsende kontrazeptive Maßnahmen durchführen.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Tafamidis-Meglumin bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Die Anwendung von Tafamidis-Meglumin während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Die zur Verfügung stehenden pharmakodynamischen/toxikologischen Daten bei Tieren zeigten, dass Tafamidis in die Milch übergeht. Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Tafamidis-Meglumin soll während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität

In nicht klinischen Studien wurde keine Beeinträchtigung der Fertilität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Auf der Grundlage des pharmakodynamischen und pharmakokinetischen Profils von Tafamidis-Meglumin wird kein oder ein zu vernachlässigender Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen angenommen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Gesamtheit der klinischen Daten spiegelt die Exposition von 127 Patienten mit TTR-Amyloidpolyneuropathie mit 20 mg Tafamidis-Meglumin wieder, verabreicht einmal täglich über durchschnittlich 538 Tage (Spanne: 15 bis 994 Tage). Die Nebenwirkungen waren im Allgemeinen leicht bis mittelschwer ausgeprägt.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind im Folgenden nach MedDRA-Systemorganklasse und der üblichen Häufigkeitsklassifikation aufgeführt: sehr häufig (≥1/10), häufig (≥1/100, <1/10) und gelegentlich (≥1/1.000, <1/100). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben. In der folgenden Tabelle werden die aus dem klini-

schen Programm gemeldeten Nebenwirkungen in den Häufigkeiten genannt, wie sie in der doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studie (Fx-005) auftraten.

Systemorganklasse	Sehr häufig
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Harnwegsinfekt
	Vaginalinfekt
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhoe
	Oberbauchschmerzen

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

Deutschland

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: www.bfarm.de

Österreich

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Symptome

Es wurden keine Fälle von akuter Überdosierung beschrieben. In klinischen Studien mit gesunden Probanden betrug die höchste verabreichte Tafamidis-Dosis als Einzeldosis 480 mg und bei einmal täglicher Anwendung über 2 Wochen 60 mg. Die gemeldeten behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse waren von leichtem bis mäßigem Schweregrad und umfassten Kopfschmerzen, Somnolenz, Myalgie, Schlaflosigkeit, Hordeolum, Lichtempfindlichkeitsreaktion und Präsynkope.

Behandlung

Im Fall einer Überdosierung sind je nach Bedarf unterstützende Standardmaßnahmen anzuwenden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Mittel für das Nervensystem, ATC-Code: N07XX08

Wirkmechanismus

Tafamidis-Meglumin ist ein spezifischer Stabilisator von Transthyretin.

Pharmakodynamische Wirkungen

Die TTR-Amyloidpolyneuropathie ist eine facettenreiche, progrediente, axonal degenerative Neuropathie und durch sensori-

sche, motorische und autonome Beeinträchtigungen gekennzeichnet. Die Spaltung des Transthyretin-Tetramers in Monomere ist der geschwindigkeitslimitierende Schritt in der Pathogenese der TTR-Amyloidpolyneuropathie, auch familiäre Amyloidpolyneuropathie vom Transthyretin-Typ (TTR-FAP) genannt. Die gefalteten Monomere durchlaufen eine partielle Denaturierung, wodurch alternativ gefaltete monomere amyloidogene Zwischenprodukte gebildet werden. Diese setzen sich dann fehlerhaft in lösliche Oligomere, Protofilamente, Filamente und Amyloidfibrillen zusammen. Tafamidis bindet nicht-kooperativ an die beiden Thyroxin-Bindungsstellen der nativen tetrameren Form von Transthyretin und verhindert so die Aufspaltung in Monomere. Die Hemmung der Spaltung des Transthyretin-Tetramers bildet die Grundlage für die Anwendung von Tafamidis zur Verlangsamung des Krankheitsverlaufs.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die zulassungsrelevante Studie zu Tafamidis-Meglumin war eine 18-monatige, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie, die die Sicherheit und Wirksamkeit von einmal täglich 20 mg Tafamidis-Meglumin bei 128 Patienten mit TTR-Amyloidpolyneuropathie und der V30M-Mutation untersuchte, die sich vorwiegend im Stadium 1 der Erkrankung befanden (im Allgemeinen keine Hilfe beim Gehen notwendig). Primäre Endpunkte waren der NIS-LL-Score („Neuropathy Impairment Score of the Lower Limb“), der nach einer neurologischen Untersuchung der unteren Extremitäten durch den Arzt bestimmt wird, und der NORFOLK-QOL-DN-Score („Norfolk-Quality of Life – Diabetic Neuropathy-Score“), ein vom Patienten ausgefüllter Fragebogen zur globalen Lebensqualität. Weitere Endpunkte waren ein zusammengesetzter Score zur Funktion großer Nervenfasern (Nervenleitung, Schwelle für das Vibrationsempfinden und Reaktion der Herzfrequenz auf tiefe Atmung – HRDB für engl. „Heart-Rate-Deep-Breathing“) und kleiner

Nervenfasern (Hitzeschmerz, Kälteschwelle und HRDB) sowie eine Beurteilung des Ernährungszustands anhand des modifizierten Body-Mass-Index (mBMI – BMI multipliziert mit dem Serumalbumin in g/l). 86 der 91 Patienten, die die 18-monatige Behandlungsphase absolvierten, traten anschließend in eine unverblindete Verlängerungsstudie ein, in der alle über weitere 12 Monate einmal täglich 20 mg Tafamidis-Meglumin erhielten.

Nach 18-monatiger Behandlung waren mehr der mit Tafamidis-Meglumin behandelten Patienten NIS-LL-Responder (Änderung von weniger als 2 Punkten beim NIS-LL). Ergebnisse der zuvor spezifizierten Analysen der primären Endpunkte werden in der folgenden Tabelle aufgeführt.

Die sekundären Endpunkte zeigten, dass die Behandlung mit Tafamidis-Meglumin eine geringere Verschlechterung der neurologischen Funktion und einen besseren Ernährungszustand (mBMI) zur Folge hatte als Placebo, siehe folgende Tabelle.

In der unverblindeten Verlängerungsstudie war die Änderungsrate beim NIS-LL während der 12-monatigen Behandlung derjenigen ähnlich, die bei den Patienten beobachtet wurde, die in der vorhergehenden doppelblinden 18-monatigen Behandlung zu Tafamidis randomisiert worden waren.

Auch wenn nur begrenzt Daten zur Verfügung stehen (eine offene Studie mit 21 Patienten), ist unter Berücksichtigung des Wirkmechanismus von Tafamidis und den Ergebnissen zur TTR-Stabilisierung zu erwarten, dass Tafamidis-Meglumin bei Patienten mit TTR-Amyloidpolyneuropathie in Stadium 1 aufgrund von anderen Mutationen als V30M einen positiven Behandlungseffekt erzielen wird.

Die Auswirkungen von Tafamidis auf das Fortschreiten einer Herzerkrankung wurden noch nicht angemessen erforscht.

Eine supra-therapeutische orale Einzeldosis von 400 mg einer Tafamidis-Lösung zeigte

Vyndaqel versus Placebo: NIS-LL und TQOL nach 18 Monaten (Studie Fx-005)

	Placebo	Vyndaqel
Zuvor spezifizierte ITT-Analyse	n = 61	n = 64
NIS-LL Responder (% Patienten)	29,5 %	45,3 %
Differenz (Vyndaqel minus Placebo)	15,8 %	
95%-KI der Differenz (p-Wert)	-0,9 %, 32,5 % (0,068)	
Änderung der globalen Lebensqualität gegenüber KQ-Mittelwert bei Studienbeginn (SE)	7,2 (2,36)	2,0 (2,31)
Differenz der KQ-Mittelwerte (SE)	-5,2 (3,31)	
95%-KI der Differenz (p-Wert)	-11,8, 1,3 (0,116)	
Zuvor spezifizierte Wirksamkeitsanalyse	n = 42	n = 45
NIS-LL Responder (% Patienten)	38,1 %	60,0 %
Differenz (Vyndaqel minus Placebo)	21,9 %	
95%-KI der Differenz (p-Wert)	1,4 %, 42,4 % (0,041)	
Änderung der globalen Lebensqualität gegenüber KQ-Mittelwert bei Studienbeginn (SE)	8,9 (3,08)	0,1 (2,98)
Differenz der KQ-Mittelwerte (SE)	-8,8 (4,32)	
95%-KI der Differenz (p-Wert)	-17,4, -0,2 (0,045)	

In der zuvor spezifizierten ITT-NIS-LL-Responder-Analyse wurden Patienten, die vor dem 18-Monats-Zeitpunkt aufgrund einer Lebertransplantation aus der Studie ausschieden, als Nicht-Responder klassifiziert.



**Sekundäre Endpunkte: Änderungen gegenüber Ausgangswerten bis Monat 18
KQ-Mittelwerte (Standardfehler) (Intent-to-Treat-Population) (Studie Fx-005)**

	Placebo n = 61	Vyndaqel n = 64	p-Wert	Vyndaqel % Änderung gegenüber Placebo
Änderung im NIS-LL gegenüber KQ-Mittelwert bei Studienbeginn (SE)	5,8 (0,96)	2,8 (0,95)	0,027	-52 %
Änderung bei großen Fasern gegenüber KQ-Mittelwert bei Studienbeginn (SE)	3,2 (0,63)	1,5 (0,62)	0,066	-53 %
Änderung bei kleinen Fasern gegenüber KQ-Mittelwert bei Studienbeginn (SE)	1,6 (0,32)	0,3 (0,31)	0,005	-81 %
mBMI-Änderung gegenüber KQ-Mittelwert bei Studienbeginn (SE)	-33,8 (11,8)	39,3 (11,5)	<0,0001	na

mBMI berechnet aus dem Produkt von Serumalbumin und Body-Mass-Index.

na = nicht zutreffend

Auf Grundlage einer Varianzanalyse mit wiederholten Messungen, mit der Änderung gegenüber dem Studienbeginn als abhängiger Variable, einer unstrukturierten Kovarianzmatrix, Behandlung, Monat und Behandlung pro Monat als festen Effekten und dem Probanden als zufälligem Effekt im Modell.

bei gesunden Probanden keine Verlängerung des QTc-Intervalls.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Tafamidis-Meglumin eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen bei der familiären Amyloidpolyneuropathie gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Dieses Arzneimittel wurde unter „Außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen. Das bedeutet, dass es aufgrund der Seltenheit der Erkrankung nicht möglich war, vollständige Informationen zu diesem Arzneimittel zu erhalten.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird alle neuen Informationen, die verfügbar werden, jährlich bewerten, und falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Bei oraler Anwendung der Weichkapsel wird die maximale Plasmakonzentration (C_{max}) im Nüchternzustand im Median (t_{max}) 2 Stunden nach der Einnahme erreicht. Gleichzeitige Nahrungszufuhr verlangsamt die Geschwindigkeit, nicht aber das Ausmaß der Resorption. Diese Ergebnisse unterstützen die Einnahme von Tafamidis mit oder ohne Nahrung.

Verteilung

Tafamidis wird im Plasma in hohem Maße an Proteine gebunden (99,9 %). Das scheinbare Verteilungsvolumen im Steady State beträgt 25,7 Liter.

Biotransformation und Elimination

Es gibt keine eindeutige Evidenz für eine Exkretion von Tafamidis über die Galle beim Menschen. Präklinische Daten weisen darauf hin, dass Tafamidis über eine Glucuronidierung metabolisiert und über die Galle ausgeschieden wird. Diese Route der Biotransformation ist beim Menschen plausibel, da etwa 59 % der eingenommenen Ge-

samtdosis im Stuhl und etwa 22 % im Urin nachgewiesen werden. Nach täglicher Einnahme einer 20-mg-Dosis von Tafamidis-Meglumin über 14 Tage durch gesunde Probanden betrug die mittlere Halbwertszeit im Steady State 59 Stunden und die mittlere Gesamtclearance 0,42 l/h.

Dosis- und Zeitlinearität

Die Ergebnisse zur einmal täglichen Einnahme von Tafamidis-Meglumin 15, 30 oder 60 mg über 14 Tage zeigten eine dosisabhängige Zunahme der C_{max} und AUC unter Dosen von 15 bis 30 mg und eine weniger als dosisproportionale Zunahme zwischen 30 und 60 mg, was auf eine Sättigung des Resorptionsprozesses oberhalb von 30 mg hinweist.

Die pharmakokinetischen Parameter waren nach einmaliger und wiederholter Einnahme der 20-mg-Dosis vergleichbar, was auf das Fehlen einer Induktion oder Inhibition des Tafamidis-Metabolismus hinweist.

Die Ergebnisse nach einmal täglicher Einnahme von Tafamidis-Meglumin 20 mg über 14 Tage zeigten, dass das Steady State an Tag 14 erreicht wurde. Die $C_{max(ss)}$ und $C_{min(ss)}$ betrugen 2,7 bzw. 1,6 µg/ml.

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Leberfunktion

Die pharmakokinetischen Daten weisen auf eine verminderte systemische Exposition (etwa 40 %) und erhöhte Gesamtclearance (0,52 l/h vs. 0,31 l/h) von Tafamidis bei Patienten mit mittelschwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion (Child-Pugh-Score von 7 bis 9 einschließlich) im Vergleich zu gesunden Probanden hin, die auf einen höheren Anteil von nicht gebundenem Tafamidis zurückzuführen ist. Da Patienten mit mäßiger Beeinträchtigung der Leberfunktion niedrigere TTR-Spiegel aufweisen als gesunde Probanden, ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich, weil die Stöchiometrie von Tafamidis und seinem Zielprotein TTR für eine Stabilisierung des TTR-Tetramers ausreichend wäre. Bei Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion ist die

Exposition gegenüber Tafamidis nicht bekannt.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Tafamidis wurde nicht speziell an Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion untersucht, eine Dosisanpassung wird bei diesen Patienten jedoch nicht für erforderlich gehalten.

Ältere Patienten

Auf der Grundlage von populationspharmakokinetischen Ergebnissen hatten Patienten im Alter von über 60 Jahren einen um durchschnittlich 19 % niedrigeren Schätzwert für die Clearance im Steady State als Patienten unter 60 Jahren. Allerdings wären die Unterschiede in der Clearance nicht klinisch relevant und würden nicht zu klinisch relevanten Unterschieden der Steady-State-Konzentrationen gegenüber jüngeren Patienten führen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

In Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe erschien die Leber als ein Zielorgan der Toxizität bei den verschiedenen untersuchten Spezies. Lebereffekte wurden bei Dosen oberhalb (>3) der Dosis beim Menschen gefunden und erwiesen sich im Allgemeinen als reversibel.

Bei Ratten gab es auf keiner Dosisstufe Hinweise auf Nebenwirkungen von Tafamidis auf Fertilität, Reproduktionsleistung oder Paarungsverhalten.

In einer Studie zur Entwicklungstoxizität an Kaninchen wurden unter einem AUC_{0-24} Verhältnis in Höhe des 3,2-Fachen, basierend auf der AUC im Steady State beim Menschen, eine geringe Zunahme von Skelettmisbildungen und -variationen, Totgeburten bei wenigen Weibchen und eine Reduktion des Fetalgewichts beobachtet.

In der Tafamidis-Studie zur peri- und postnatalen Entwicklung bei Ratten wurde nach Behandlung der Muttertiere in der Gestation und Laktationszeit mit Dosen von 15 und 30 mg/kg ein vermindertes Überleben und Gewicht der Welpen beobachtet. Ein vermindertes fetales Gewicht war bei Männchen mit einer verzögerten sexuellen Reifung (Separation des Präputiums) und beeinträchtigten Leistungen in einem Water-Maze-Test für Lernen und Gedächtnis verbunden. Der NOAEL für Lebensfähigkeit und Wachstum der Nachkommen der F_1 -Generation betrug nach Behandlung der Muttertiere in der Gestation und Laktationszeit mit Tafamidis 5 mg/kg (humanäquivalente Dosis = 0,8 mg/kg), was etwa dem 4,6-Fachen der antizipierten klinischen Dosis beim Menschen entspricht.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselhülle

- Gelatine (E 441)
- Glycerol (E 422)
- Eisen(II,III)-oxid (E 172)

Sorbitan
Sorbitol (Ph. Eur.) (E 420)
Mannitol (Ph. Eur.) (E 421)
Titandioxid (E 171)
Gereinigtes Wasser

Kapselinhalt

Macrogol 400 (E 1521)
Sorbitanoleat (E 494)
Polysorbat 80 (E 433)

Drucktinte (Opacode purpur)

Ethanol
2-Propanol (Ph. Eur.)
Gereinigtes Wasser
Macrogol 400 (E 1521)
Polyvinylacetatphtalat
Propylenglycol (E 1520)
Carmin (E 120)
Brillantblau FCF (E 133)
Ammoniumhydroxid 28 % (E 527)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

18 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Zwei Polyvinylchlorid/Aluminium-Blisterpackungen mit jeweils 15 Weichkapseln, die sich in einer Wallet-Packung befinden.

Packungsgrößen: 30 oder 90 Weichkapseln

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich, Kent
CT13 9NJ
Vereinigtes Königreich

8. ZULASSUNGSNUMMER

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
16. November 2011

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
22. Juli 2016

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2016

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

VERKAUFSABGRENZUNG IN DEUTSCHLAND

Verschreibungspflichtig

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT IN ÖSTERREICH

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten

PACKUNGSGRÖSSEN IN DEUTSCHLAND

Vyndaqel® 20 mg Blister mit 30 Weichkapseln N 1

PACKUNGSGRÖSSEN IN ÖSTERREICH

Vyndaqel® 20 mg Blister mit 30 Weichkapseln

REPRÄSENTANT IN DEUTSCHLAND

PFIZER PHARMA GmbH
Linkstr. 10
10785 Berlin
Tel.: 030 550055-51000
Fax: 030 550054-10000

REPRÄSENTANT IN ÖSTERREICH

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Floridsdorfer Hauptstraße 1
A-1210 Wien
Tel.: +43 (0) 1 521 15-0

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin