



Vyndaqel® 20 mg Weichkapseln

▼ 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 mikronisiertes 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 unter der Kontrolle eines in der Behandlung von Patienten mit Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie (ATTR-PN) erfahrenen Arztes begonnen werden.

Dosierung

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

Tafamidis und Tafamidis-Meglumin sind auf der Basis der mg-Angaben nicht gegeneinander austauschbar.

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

Bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre) ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Eingeschränkte Leber- und Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion oder leichter bis mäßiger Einschrän-

kung der Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Es liegen begrenzte Daten zu Patienten mit starker Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance ≤ 30 ml/min) vor. 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. Vyndaqel kann 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 im gebärfähigen Alter 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 zu der Standardtherapie zur Behandlung von Patienten mit ATTR-PN 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.

Dieses Arzneimittel enthält nicht mehr als 44 mg Sorbitol (Ph. Eur.) (E 420) pro Kapsel.

Die additive Wirkung gleichzeitig angewendeter Sorbitol (oder Fructose) -haltiger Arzneimittel und die Einnahme von Sorbitol (oder Fructose) über die Nahrung ist zu berücksichtigen.

Der Sorbitolgehalt oral angewendeter Arzneimittel kann die Bioverfügbarkeit von anderen gleichzeitig oral angewendeten Arzneimitteln beeinflussen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

In einer klinischen Studie an gesunden Probanden bewirkten 20 mg Tafamidis-Meglumin keine Induktion oder Inhibition des Cytochrom-P450-Enzyms CYP3A4.

Tafamidis hemmt *in vitro* den Efflux-Transporter BCRP (Brustkrebs-Resistenz-Protein, engl. „Breast-Cancer-Resistant-Protein“) mit einer IC50 = 1,16 µm und könnte nach einer Dosis von 20 mg Tafamidis-Meglumin in klinisch relevanten Konzentra-

tionen zu Arzneimittelinteraktionen mit Substraten dieses Transporters (z.B. Methotrexat, Rosuvastatin, Imatinib) führen. In ähnlicher Weise hemmt Tafamidis die Aufnahmetransporter OAT1 und OAT3 (organische Anionen-Transporter) mit einer IC50 = 2,9 µm bzw. IC50 = 2,36 µm 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. Basierend auf *In-vitro*-Daten wurde ermittelt, dass die prognostizierten maximalen Veränderungen der AUC von Substraten der OAT1 und OAT3 bei der Dosis von 20 mg Tafamidis-Meglumin unter 1,25 liegen. Daher wird nicht davon ausgegangen, dass eine Hemmung von OAT1- oder OAT3-Transportern durch Tafamidis zu klinisch signifikanten Wechselwirkungen führt.

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

Anomalien in Labortests

Tafamidis kann die Serumkonzentrationen des Gesamt-Thyroxins verringern, ohne gleichzeitige Veränderung des freien Thyroxins (T4) oder des Thyreotropins (*Thyroid Stimulating Hormone*, TSH). Diese Beobachtung hinsichtlich der Gesamt-Thyroxin-Werte ist wahrscheinlich das Ergebnis einer reduzierten Bindung von Thyroxin an oder dessen Verdrängung von Transthyretin (TTR) aufgrund der hohen Bindungsaffinität von Tafamidis an den TTR-Thyroxin-Rezeptor. Es wurden keine entsprechenden klinischen Befunde beobachtet, die mit einer Schilddrüsenfunktionsstörung im Einklang stehen.

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 nach Behandlungsende noch für 1 Monat kontrazeptive Maßnahmen durchführen.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Tafamidis-Meglumin bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Entwicklungstoxizität 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 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 ATTR-PN gegenüber 20 mg Tafamidis-Meglumin wider, 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 ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$) und gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben. In der folgenden Tabelle werden die aus dem klinischen 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: <http://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 liegen nur minimale klinische Erfahrungen mit Überdosierungen vor. Während klinischer Prüfungen nahmen zwei Patienten mit der Diagnose Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie (ATTR-CM) versehentlich eine Einzeldosis von 160 mg Tafamidis-Meglumin ein, ohne dass in diesem Zusammenhang unerwünschte Ereignisse auftraten. Die höchste an gesunde Probanden in einer klinischen Prüfung verabreichte Dosis betrug 480 mg Tafamidis-Meglumin als Einzeldosis. Bei dieser Dosis gab es ein gemeldetes behandlungsbedingtes unerwünschtes Ereignis, und zwar ein leichtes Hordeolum.

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 ist ein selektiver Stabilisator von TTR. Tafamidis bindet an den Thyroxin-Bindungsstellen des TTR, stabilisiert so das Tetramer und verlangsamt die Spaltung in Monomere, den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt im amyloidogenen Prozess.

Pharmakodynamische Wirkungen

Die Transthyretin-Amyloidose ist eine stark beeinträchtigende Erkrankung, die durch die Anreicherung verschiedener nicht löslicher fibrillärer Proteine, bzw. von Amyloid, in den Geweben verursacht wird, und zwar in Mengen, die ausreichen, um die normale Funktion zu beeinträchtigen. Die Spaltung des Transthyretin-Tetramers in Monomere ist der geschwindigkeitsbestimmende Schritt in der Pathogenese der Transthyretin-Amyloidose. 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 mit negativer Kooperativität an die beiden Thyroxin-Bindungsstellen der nativen tetrameren Form von Transthyretin und verhindert so die Aufspaltung in Monomere. Die Hemmung der Spaltung des TTR-Tetramers bildet die Grundlage für die Anwendung von Tafamidis zur Verlangsamung des Krankheitsverlaufs bei Patienten mit ATTR-PN im Stadium 1.

Ein TTR-Stabilisierungs-Assay wurde als pharmakodynamischer Marker verwendet und untersuchte die Stabilität des TTR-Tetramers.

Tafamidis stabilisierte sowohl das Wildtyp-TTR-Tetramer als auch die Tetramere von 14 TTR-Varianten, die nach einmal täglicher Dosisgabe von Tafamidis klinisch getestet wurden. Tafamidis stabilisierte außerdem das TTR-Tetramer für 25 *ex vivo* getestete

Varianten, wodurch eine TTR-Stabilisierung von 40 amyloidogenen TTR-Genotypen gezeigt wurde.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die zulassungsrelevante Studie zu Tafamidis-Meglumin bei Patienten mit ATTR-PN im Stadium 1 war eine 18-monatige, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie. Die Studie untersuchte die Sicherheit und Wirksamkeit von einmal täglich 20 mg Tafamidis-Meglumin bei 128 Patienten mit ATTR-PN und der V30M-Mutation, die sich vorwiegend im Stadium 1 der Erkrankung befanden. 126 der 128 Patienten benötigten im Allgemeinen keine Hilfe beim Gehen. 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 Ernährungsstatus 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 auf Seite 3 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 auf Seite 3.

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 ATTR-PN in Stadium 1 aufgrund von anderen Mutationen als V30M einen positiven Behandlungseffekt erzielen wird.



Vyndaqel® 20 mg Weichkapseln

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	N/A
mBMI berechnet aus dem Produkt von Serumalbumin und Body-Mass-Index. 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. N/A = nicht zutreffend.				

Die Auswirkungen von Tafamidis wurden in einer doppelblinden, placebokontrollierten, randomisierten 3-armigen Studie mit 441 Patienten mit Wildtyp- oder hereditärer Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie (ATTR-CM) untersucht. Die Primäranalyse von gepooltem Tafamidis-Meglumin (20 mg und 80 mg) im Vergleich zu Placebo zeigte eine signifikante Reduktion (p = 0,0006) der Gesamtmortalität und der Häufigkeit kardiovaskulär bedingter Hospitalisierungen.

Eine supra-therapeutische orale Einzeldosis von 400 mg Tafamidis-Lösung zeigte bei gesunden Probanden keine Verlängerung des QTc-Intervalls.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Tafamidis eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen

bei Transthyretin-Amyloidose 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 einmal täglicher oraler Anwendung der Weichkapsel wird die maximale Spitzen-

konzentration (C_{max}) im Nüchternzustand im Median (t_{max}) innerhalb von 4 Stunden nach der Einnahme erreicht. Die gleichzeitige Einnahme einer fett- und kalorienreichen Mahlzeit änderte 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 ($\geq 99\%$). Das scheinbare Verteilungsvolumen im Steady State beträgt 16 Liter.

Das Ausmaß der Bindung von Tafamidis an Plasmaproteine wurde unter Verwendung von tierischem und menschlichem Plasma untersucht. Die Affinität von Tafamidis zu TTR ist höher als die zu Albumin. Daher bindet Tafamidis trotz der signifikant höheren Konzentrationen von Albumin (600 μM) im Vergleich zu TTR (3,6 μM) im Plasma bevorzugt an TTR.

Biotransformation und Elimination

Es gibt keine eindeutigen Belege 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 Gesamtdosis im Stuhl und etwa 22 % im Urin nachgewiesen werden. Basierend auf populationspharmakokinetischen Ergebnissen beträgt die scheinbare orale Clearance von Tafamidis-Meglumin 0,228 l/h und die populationspezifische mittlere Halbwertszeit ca. 49 Stunden.

Dosis- und Zeitlinearität

Die Exposition durch eine einmal tägliche Einnahme von Tafamidis-Meglumin stieg mit einer Erhöhung der Dosis auf eine Einzeldosis von bis zu 480 mg und mehrere Dosen von bis zu 80 mg/Tag an. Im Allgemeinen war der Anstieg proportional oder fast proportional zur Dosis. Im Zeitverlauf stagnierte die Tafamidis-Clearance.

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

Die Ergebnisse nach einmal täglicher Einnahme von 15 mg bis 60 mg Tafamidis-Meglumin-Lösung zum Einnehmen über 14 Tage zeigten, dass der Steady State an Tag 14 erreicht wurde.

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Leberfunktion

Die pharmakokinetischen Daten wiesen auf eine verminderte systemische Exposition (etwa 40 %) und erhöhte Gesamtclearance (0,52 l/h vs. 0,31 l/h) von Tafamidis-Meglumin 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 Dosisan-

passung 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 spezifisch in einer speziell angelegten Studie mit Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion untersucht. Der Einfluss der Kreatinin-Clearance auf die Pharmakokinetik von Tafamidis wurde in einer pharmakokinetischen Populationsanalyse bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von mehr als 18 ml/min untersucht. Pharmakokinetische Schätzungen wiesen darauf hin, dass bei der scheinbaren oralen Clearance von Tafamidis zwischen Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von weniger als 80 ml/min und Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von mindestens 80 ml/min kein Unterschied besteht. Eine Dosisanpassung wird bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nicht für erforderlich gehalten.

Ältere Patienten

Auf der Grundlage von populationspharmakokinetischen Ergebnissen hatten Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren einen um durchschnittlich 15% niedrigeren Schätzwert für die scheinbare orale Clearance im Steady State als Patienten unter 65 Jahren. Allerdings führt der Unterschied bei der Clearance im Vergleich zu jüngeren Patienten zu einer Erhöhung der mittleren C_{max} und der AUC von $< 20\%$ und ist nicht klinisch signifikant.

Pharmakokinetische/ pharmakodynamische Beziehungen

In-vitro-Daten legen nahe, dass Tafamidis die Cytochrom-P450-Enzyme CYP1A2, CYP3A4, CYP3A5, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 und CYP2D6 nicht signifikant hemmt. Es wird nicht davon ausgegangen, dass Tafamidis aufgrund der Induktion von CYP1A2, CYP2B6 oder CYP3A4 zu klinisch relevanten Arzneimittelwechselwirkungen führt.

In-vitro-Studien legen nahe, dass es unwahrscheinlich ist, dass Tafamidis in klinisch relevanten Konzentrationen systemische Wechselwirkungen mit Substraten der UDP-Glucuronosyltransferase (UGT) verursacht. Tafamidis kann die Aktivität von UGT1A1 im Darm hemmen.

Tafamidis zeigte ein geringes Potential zur systemischen und im Gastrointestinaltrakt stattfindenden Hemmung des Multidrug-Resistance-Proteins (MDR1) (auch als P-Glykoprotein bzw. P-gp bekannt) sowie zur Hemmung des organischen Kationentransporters 2 (OCT2), des Multidrug and Toxin Extrusion Transporter 1 (MATE1) und des MATE2K, des organische Anionen transportierenden Polypeptids 1B1 (OATP1B1) und des OATP1B3 in klinisch relevanten Konzentrationen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Fertilität und frühen Embryonalentwicklung, Genotoxi-

tät und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. In Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe und in Studien zur Karzinogenität erschien die Leber als ein Zielorgan der Toxizität bei den verschiedenen untersuchten Spezies. Lebereffekte wurden bei Expositionen von etwa dem $\geq 2,5$ -fachen der AUC im Steady State beim Menschen bei einer klinischen Dosis von 20 mg Tafamidis-Meglumin beobachtet.

In einer Studie zur Entwicklungstoxizität an Kaninchen wurden bei Expositionen von etwa dem $\geq 7,2$ -fachen der AUC im Steady State beim Menschen bei einer klinischen Dosis von 20 mg Tafamidis-Meglumin eine geringe Zunahme von Skelettmisbildungen und -variationen, Totgeburten bei wenigen Weibchen, geringeres embryofetales Überleben und eine Reduktion des Fetalgewichts beobachtet.

In der Tafamidis-Studie zur prä- und postnatalen Entwicklung bei Ratten wurde nach Gabe von Dosen von 15 mg/kg/Tag und 30 mg/kg/Tag an die Muttertiere in der Gestation und Laktationszeit ein vermindertes Überleben und Gewicht der Jungtiere beobachtet. Ein vermindertes Gewicht der Jungtiere war bei 15 mg/kg/Tag bei Männchen mit einer verzögerten sexuellen Reifung (Separation des Präputiums) verbunden. Bei 15 mg/kg/Tag wurde eine beeinträchtigte Leistung in einem Water-Maze-Test für Lernen und Gedächtnis beobachtet. Der NOAEL für Lebensfähigkeit und Wachstum der Nachkommen der F1-Generation betrug nach Gabe einer Dosis an die Muttertiere in der Gestation und Laktationszeit mit Tafamidis 5 mg/kg/Tag (humanäquivalente Dosis = 0,8 mg/kg/Tag), was etwa dem 4,6-fachen der klinischen Dosis von 20 mg Tafamidis-Meglumin 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)
 Polysorbitat 80 (E 433)

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

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Perforierte Bliesterpackung zur Abgabe von Einzeldosen (PVC/ PA/ Al/ PVC//Al/ PET/ Papier).

Packungsgrößen: eine Packung mit 30 x 1 Weichkapsel und eine Mehrfachpackung mit 90 (3 Packungen mit 30 x 1) 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 Europe MA EEIG
 Boulevard de la Plaine 17
 1050 Brüssel
 Belgien

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

Februar 2020

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]**



Vyndaqel® 20 mg Weichkapseln

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

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt