▼ 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.

# Vyndaqel 20 mg-Weichkapseln

## 2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Weichkapsel enthält 20 mg Tafamidis-Meglumin, entsprechend 12,2 mg Tafamidis-Base.
***Sonstiger Bestandteil:*** Jede Weichkapsel enthält 77,2 mg Sorbitol (Ph.Eur.) (E 420).
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. Darreichungsform

Weichkapsel.
Gebrochen weiße bis hellgelbe opake längliche (etwa 21,5 mm) Kapsel mit dem Aufdruck „FX 6A" in schwarzer Tinte.

## 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 ausgebildeten Arzt begonnen werden und unter dessen Kontrolle verbleiben.

***Dosierung***

Die empfohlene Dosierung von Vyndaqel ist einmal täglich 20 mg per os.
Vyndaqel sollte in die Standardtherapie zur Behandlung von Patienten mit familiärer Amyloidpolyneuropathie vom Transthyretin-Typ (TTR-FAP) aufgenommen 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 Vyndaqel bei Patienten nach Lebertransplantation vorliegen, sollte Vyndaqel bei Patienten, die eine Lebertransplantation erhalten, abgesetzt werden.

***Besondere Patientengruppen***

***Kinder und Jugendliche***

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

***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 wurde nicht an Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion untersucht, sodass bei diesen Patienten Vorsicht geboten ist (siehe Abschnitt 5.2).

***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.
Wenn es kurz nach der Einnahme zu Erbrechen kommt und eine 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 gewöhnlich fortgesetzt 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 Vyndaqel und bis 1 Monat nach Ende der Behandlung mit Vyndaqel eine adäquate Kontrazeption vornehmen (siehe Abschnitt 4.6).
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 keine Induktion oder Inhibition des Cytochrom-P450-Enzyms CYP3A4.
In-vitro-Daten weisen ebenfalls darauf hin, dass Tafamidis die Cytochrom-P450-Enzyme CYP1A2, CYP3A4, CYP3A5, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 und CYP2D6 nicht in signifikanter Weise hemmt.
Aus *In-vitro*-Studien mit Tafamidis geht hervor, dass Arzneimittelinteraktionen zwischen Tafamidis 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 *in vitro* den Efflux-Transporter BCRP (Brustkrebs-Resistenz-Protein, engl. „Breast-Cancer-Resistant-Protein“) mit einer IC50 = 1,16 µm und könnte in klinisch relevanten Konzentrationen 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, Oseltamivir, Tenofovir, Ganciclovir, Adefovir, Cidofovir, Zidovudin, Zalcitabin) führen.
Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt, die die Wirkung anderer Arzneimittel auf Tafamidis untersuchten.

### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

***Frauen im gebärfähigen Alter***

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

***Schwangerschaft***

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Vyndaqel bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Die Anwendung von Vyndaqel 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. Vyndaqel 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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen von Tafamidis auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

### 4.8 Nebenwirkungen

Die TTR-Amyloidpolyneuropathie ist eine seltene Erkrankung. Die Gesamtheit der klinischen Daten spiegelt die Exposition von 127 Patienten mit TTR-Amyloidpolyneuropathie mit 20 mg Tafamidis wieder, verabreicht einmal täglich über durchschnittlich 538 Tage (Spanne: 15 bis 994 Tage). Die Nebenwirkungen waren im Allgemeinen leicht bis mittelschwer ausgeprägt.
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 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 in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

### 4.9 Überdosierung

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.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

***Wirkmechanismus***

Tafamidis ist ein neuer spezifischer Stabilisator von Transthyretin.

***Pharmakodynamische Wirkungen***

Die TTR-Amyloidpolyneuropathie ist eine facettenreiche, progrediente, axonal degenerative Neuropathie und durch sensorische, 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, Profilamente, Filamente und Amyloidfibrillen zusammen. Tafamidis bindet nichtkooperativ 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 Vyndaqel war eine 18-monatige, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie, die die Sicherheit und Wirksamkeit von einmal täglich 20 mg Tafamidis 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 erhielten.

Nach 18-monatiger Behandlung waren mehr der mit Vyndaqel 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:

| ***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)<br>95%-KI der Differenz (p-Wert) | 15,8%<br><br>-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)<br>95%-KI der Differenz (p-Wert) | -5,2 (3,31)<br><br>-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)<br>95%-KI der Differenz (p-Wert) | 21,9%<br><br>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)<br>95%-KI der Differenz (p-Wert) | -8,8 (4,32)<br><br>-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. | | |

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

| ***Sekundäre Endpunkte: Änderungen gegenüber Ausgangswerten bis Monat 18 KQ-Mittelwerte (Standardfehler) (Intent-to-Treat-Population) (Studie Fx-005)*** | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Placebo | Vyndaqel | p-Wert | Vyndaqel % Änderung |

| | n=61 | n=64 | | 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<br>na = nicht zutreffend<br>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. | | | | |

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 Vyndaqel 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 bei gesunden Probanden keine Verlängerung des QTc-Intervalls.
Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Vyndaqel eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen bei der neuropathischen heredofamiliären 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 ($t_{max}$) 1,75 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***

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 Gesamtdosis im Stuhl und etwa 22% im Urin nachgewiesen werden. Nach täglicher Einnahme einer 20-mg-Dosis von Tafamidis 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 1-mal täglichen Einnahme von Tafamidis 15, 30 oder 60 mg über 14 Tage zeigten eine dosisabhängige Zunahme der $C_{max}$ und AUC unter Dosen von 15–30 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 1-mal täglicher Einnahme von Tafamidis 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 – 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 Kanzerogenität 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 Skelettmissbildungen 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 F1-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
Glycerol
Lösung von partiell dehydratisiertem Sorbitol (Ph.Eur.) (E420)
Titandioxid (E171)
Gereinigtes Wasser
***Kapselinhalt***
Macrogol 400
Sorbitanoleat
Polysorbat 80
***Drucktinte***
(Opacode schwarz)
Schellacklasur 45% (20% verestert) in Ethanol
2-Propanol (Ph.Eur.)
Eisen(II,III)-oxid (E172)
Propylenglycol
Ammoniak-Lösung 28%

### 6.2 Inkompatibilitäten
Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit
18 Monate

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

### 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/1/11/717/001-002

## 9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

16. November 2011

## 10. Stand der Information

Mai 2015

**Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht**

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.