

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Vyndaqel 20 mg pehmeät kapselit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi pehmeä kapseli sisältää 20 mg mikronoitua tafamidiisimeglumiinia, joka vastaa 12,2 mg tafamidiisia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi pehmeä kapseli sisältää enintään 44 mg sorbitolia (E 420).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, pehmeä.

Keltainen, läpikuultava, pitkänomainen (noin 21 mm) kapseli, johon on painettu punaisella ”VYN 20”.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Vyndaqel on tarkoitettu transtyretiinivälitteisen amyloidoosin hoitoon aikuispotilaille, joilla on vaiheen 1 oireinen polyneuropatia, viivästyttämään ääreishermoston tilan heikkenemistä.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoito on aloitettava transtyretiinivälitteisen amyloidipolyneuropatian (ATTR-PN) hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Annostus

Suosittelun mukaan tafamidiisimeglumiinin annos on 20 mg suun kautta kerran päivässä.

Tafamidiisi ja tafamidiisimeglumiini eivät ole keskenään vaihdettavissa milligrammamäärän perusteella.

Jos potilas oksentaa pian Vyndaqel-kapselin ottamisen jälkeen ja hän oksentaa ulos ehjän kapselin, potilaan on otettava uusi Vyndaqel-annos, jos mahdollista. Jos kapselia ei havaita oksentamisen yhteydessä, niin uuden annoksen ottaminen ei ole tarpeen ja Vyndaqel-hoitoa jatketaan seuraavana päivänä tavanomaiseen tapaan.

Erityisryhmät

Iäkkäät

Annostusta ei tarvitse muuttaa iäkkäitä potilaita (≥ 65 -vuotiaat) hoidettaessa (ks. kohta 5.2).

Maksan ja munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoimintaa tai lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annostusta ei tarvitse muuttaa. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma enintään 30 ml/min) sairastavista potilaista on saatavilla vain vähän tietoa. Tafamidiisimeglumiinia ei ole tutkittu vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, joten heitä hoidettaessa tulee noudattaa varovaisuutta (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

Ei ole asianmukaista käyttää tafamidiisia pediatrisille potilaille.

Antotapa

Suun kautta.

Pehmeät kapselit niellään kokonaisina. Niitä ei saa murskata eikä paloitella. Vyndaqel-kapselin voi ottaa ruokailun yhteydessä tai tyhjiin mahaan.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä asianmukaista raskauden ehkäisyä tafamidiisimeglumiinin käytön aikana ja jatkettava asianmukaisen ehkäisyn käyttöä vielä yhden kuukauden ajan tafamidiisimeglumiinihoidon lopettamisen jälkeen (ks. kohta 4.6).

Tafamidiisimeglumiini on lisättävä ATTR-PN-potilaiden tavanomaiseen hoitoon. Lääkärin on seurattava potilaan tilaa ja jatkettava muun hoidon tarpeen arviointia, myös maksansiirron tarvetta, osana tavanomaista hoitoa. Koska maksansiirron jälkeisestä tafamidiisimeglumiinihoidosta ei ole tietoja, tafamidiisimeglumiinihoito on lopetettava, jos potilaalle tehdään maksansiirto.

Tämä lääkevalmiste sisältää enintään 44 mg sorbitolia per kapseli. Sorbitoli on fruktoosin lähde.

Sorbitolia (tai fruktoosia) sisältävien muiden valmisteiden samanaikaisen annon sekä ravinnosta saatavan sorbitolin (tai fruktoosin) additiivinen vaikutus on huomioitava.

Suun kautta otettavien lääkevalmisteiden sorbitoli saattaa vaikuttaa muiden suun kautta otettavien lääkkeiden biologiseen hyötyosuuteen.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Terveillä vapaaehtoisilla koehenkilöillä tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa 20 mg tafamidiisimeglumiinia ei estänyt eikä indusoinut sytokromi P450 -entsyymiä CYP3A4.

In vitro -olosuhteissa tafamidiisi estää BCRP-effluksikuljettajaproteiinia (Breast Cancer Resistance Protein; rintasyövän resistenssiproteiini) IC50-arvolla 1,16 µM ja voi aiheuttaa lääkaineiden välisiä yhteisvaikutuksia kliinisesti merkittävillä pitoisuuksilla tämän kuljettajaproteiinin substraattien (esim. metotreksaatti, rosuvastatiini, imatinibi) kanssa. Terveillä osallistujilla tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa altistus rosuvastatiinille (BCRP:n substraatti) kasvoi useiden 61 mg/vrk tafamidiisiannosten jälkeen noin 2-kertaiseksi.

Samoin tafamidiisi estää orgaanisten anionien kuljettajaproteiinia OAT1 IC50-arvolla 2,9 µM ja orgaanisten anionien kuljettajaproteiinia OAT3 IC50-arvolla 2,36 µM ja voi aiheuttaa lääkaineiden välisiä yhteisvaikutuksia kliinisesti merkittävillä pitoisuuksilla näiden kuljettajaproteiinien substraattien (esim. tulehduskipulääkkeet, bumetadini, furosemiidi, lamivudiini, metotreksaatti, oseltamiviiri, tenofoviiri, gansikloviiri, adefoviiri, sidofoviiri, tsidovudiini, tsalsitabiini) kanssa. *In vitro* -tietojen perusteella OAT1- ja OAT3-substraattien AUC-arvon maksimaalisen ennustetun

muutoksen todettiin olevan alle 1,25 tafamidiisimeglumiiniannoksella 20 mg ja siksi tafamidiisin aikaansaaman OAT1- ja OAT3-kuljettajaproteiinien eston ei odoteta aiheuttavan kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia.

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty muiden lääkevalmisteiden tafamidiisimeglumiiniin kohdistuvien vaikutusten selvittämiseksi.

Laboratoriotutkimusten poikkeama

Tafamidiisi saattaa alentaa kokonaistyroksiini-pitoisuutta seerumissa ilman, että siihen liittyy vapaan tyroksiinin (T4) tai tyreotropiinin (TSH) muutoksia. Kokonaistyroksiini-arvoa koskeva havainto johtuu todennäköisesti tyroksiinin vähentyneestä sitoutumisesta transtyretiiniin (TTR) tai tyroksiinin syrjäytymisestä siitä, koska tafamidiisin sitoutumisaffiniteetti TTR-tyroksiinireseptoriin on suuri. Kilpirauhasen toimintahäiriöön sopivia vastaavia kliinisiä löydöksiä ei ole havaittu.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä raskauden ehkäisyä tafamidiisimeglumiinihoidon aikana sekä kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen, koska lääkeaineen puoliintumisaika on pitkä.

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tafamidiisimeglumiinin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu kehitystoksisuutta (ks. kohta 5.3). Tafamidiisimeglumiinihoitoa ei suositella raskauden aikana eikä naisille, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä ehkäisyä.

Imetys

Olemassa olevat tiedot koe-eläimistä ovat osoittaneet tafamidiisin erittyvän rintamaitoon. Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Tafamidiisimeglumiinia ei pidä käyttää rintaruokinnan aikana.

Hedelmällisyys

Ei-kliinisissä tutkimuksissa ei havaittu hedelmällisyyden heikkenemistä (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Farmakodynaamisen ja farmakokineettisen profiilin perusteella tafamidiisimeglumiinilla ei uskota olevan haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleiset kliiniset tiedot kuvastavat 127 ATTR-PN-potilaan altistumista keskimäärin 538 vuorokauden ajan (vaihteluväli 15–994 vuorokautta) kerran päivässä annetulle 20 mg:n tafamidiisimeglumiiniannokselle. Haittavaikutukset olivat vaikeusasteeltaan yleensä lieviä tai kohtalaisia.

Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutukset on lueteltu seuraavassa MedDRA:n elinjärjestelmä- ja yleisyysluokituksen mukaan. Yleisyysluokissa on käytetty tavanomaisia termejä: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ja melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä. Seuraavassa taulukossa luetellut, kliinisessä ohjelmassa ilmoitetut haittavaikutukset kuvastavat niiden esiintyvyyttä kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa vaiheen 3 tutkimuksessa (Fx-005).

Elinjärjestelmäluokka	Hyvin yleinen
Infektiot	virtsatieinfektio
Ruoansulatuselimistö	ripuli
	ylävatsakipu

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet

Yliannostuksesta on hyvin vähän käytännön kokemusta. Kliinisissä tutkimuksissa kaksi potilasta, joilla oli diagnosoitu transtyretiinivälitteinen amyloidinen kardiomyopatia (ATTR-CM), otti vahingossa suun kautta yhden 160 mg:n tafamidiisimeglumiiniannoksen ilman, että siihen liittyi haittatapahtumia. Suurin tafamidiisimeglumiiniannos, joka kliinisessä tutkimuksessa on annettu terveille vapaaehtoisille koehenkilöille, oli 480 mg:n kerta-annos. Tällä annoksella raportoitiin yksi hoitoon liittynyt haittatapahtuma, joka oli lievä luomirauhastulehdus.

Hoito

Yliannostustapauksessa potilaalle on annettava tavanomaista elintoimintoja tukevaa hoitoa tarpeen mukaan.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut hermostoon vaikuttavat lääkeaineet, ATC-koodi: N07XX08

Vaikutusmekanismi

Tafamidiisi on transtyretiinin (TTR) selektiivinen stabiloiija. Tafamidiisi sitoutuu TTR:ään tyroksiinin sitoutumiskohtiin stabiloiden tetrameerin ja hidastaen sen hajoamista monomeereiksi. Tämä on amyloidogeenisen prosessin nopeutta rajoittava vaihe.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Transtyretiinivälitteinen amyloidoosi on vaikeasti invalidisoiva sairaus, joka johtuu erilaisten liukenemattomien fibrillaaristen proteiinien, eli amyloidin, kertymisestä kudoksiin sellaisina määrinä, jotka heikentävät kudosten normaalia toimintaa. Transtyretiinitetrameerin pilkkoutuminen monomeereiksi on transtyretiinivälitteisen amyloidoosin patogeneesin etenemisnopeutta rajoittava vaihe. Laskostuneet monomeerit käyvät läpi osittaisen denaturaation, jossa niistä muodostuu väärin laskostuneita monomeerisiä amyloidogeenisiä välimuotoja. Nämä välimuodot muodostavat rakenteeltaan virheellisiä liukoisia oligomeereja, profilamentteja, filamentteja ja amyloidisäikeitä. Tafamidiisi sitoutuu negatiivisella ko-operatiivisuudella transtyretiinin natiivin tetrameerinmuodon kahteen tyroksiinisitoutumiskohtaan ja estää siten sen hajoamista monomeereiksi. Tafamidiisin taudin

etenemistä hidastava vaikutus vaiheen 1 ATTR-PN-potilailla perustuu TTR-tetrameerin hajoamisen estymiseen.

Farmakodynaamisena markkerina käytettiin TTR:n stabiloitumismäärittystä, jolla arvioitiin TTR-tetrameerin stabiiliutta.

Tafamidiisi stabiloi sekä villityypin että 14 muun TTR-variantin tetrameerirakenteet kliinisissä testeissä, jotka tehtiin kerran päivässä tapahtuneen tafamidiisin annostelun jälkeen. Tafamidiisi stabiloi myös *ex vivo* testatut 25 TTR-tetrameerivarianttia, mikä osoittaa 40 amyloidogeenisen TTR-geotyypin TTR:n stabiloitumisen.

Kliininen teho ja turvallisuus

Tafamidiisimeglumiinin avaintutkimus vaiheen 1 ATTR-PN-potilailla oli 18 kuukauden mittainen, satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu monikeskustutkimus. Tutkimuksessa arvioitiin 128 ATTR-PN-potilaalle kerran päivässä annettujen 20 mg:n tafamidiisimeglumiiniannosten tehoa ja turvallisuutta, kun potilailla oli Val30Met-mutaatio ja pääasiassa sairauden vaihe 1 (128 potilaasta 126 ei tarvinnut tavallisesti apua liikkumiseen). Tutkimuksen ensisijaisina päätemuuttujina arvioitiin Neuropathy Impairment Score of the Lower Limb (NIS-LL: lääkärin arvio alaraajojen neurologisen tutkimuksen tuloksesta) ja Norfolk Quality of Life - Diabetic Neuropathy (Norfolk QOL-DN: potilaan ilmoittama hoitotulos, elämänlaatua kuvaavat kokonaispisteet [TQOL]). Muita päätemuuttujia olivat isojen hermosyiden arvioinnista saadut yhteispisteet (hermoimpulssien johtuminen, värinäkyminen ja sydämen syketiheyden vaste syvään hengitykseen [heart rate response to deep breathing – HRDB]), pienten hermosyiden toiminta (lämmön aiheuttama kipu ja viilenemiskynnys sekä HRDB) ja ravitsemuksellinen arvio modifioidun painoindeksin perusteella (mBMI – BMI kerrottuna seerumin albumiinipitoisuudella g/l). 91 potilaasta kahdeksankymmentäkuusi oli tutkimuksessa mukana 18 kuukauden hoitjakson päättymiseen saakka, minkä jälkeen he jatkoivat avoimessa jatkotutkimuksessa, jossa kaikki potilaat saivat 20 mg:n tafamidiisimeglumiiniannoksia kerran päivässä vielä 12 kuukauden ajan.

18 kuukauden hoidon jälkeen tafamidiisimeglumiinia saaneilla potilailla todettiin useammin NIS-LL-vaste (NIS-LL-pisteiden muutos alle 2 pistettä). Ennalta määriteltyjen analyysien tulokset ensisijaisten päätetapahtumien osalta esitetään seuraavassa taulukossa.

Vyndaqel verrattuna lumelääkkeeseen: NIS-LL- ja TQOL-pisteet 18 kuukauden hoidon jälkeen (Tutkimus Fx-005)		
	Lumelääke	Vyndaqel
Ennalta määritelty ITT-analyysi	N = 61	N = 64
NIS-LL-vasteen saaneet (% potilaista)	29,5 %	45,3 %
Ero (Vyndaqel miinus lumelääke)	15,8 %	
Eron 95 %:n luottamusväli (p-arvo)	-0,9 %, 32,5 % (0,068)	
TQOL-muutos lähtötilanteen pienimmän neliösumman keskiarvosta (keskivirhe)	7,2 (2,36)	2,0 (2,31)
Pienimpien neliösummien keskiarvojen ero (keskivirhe)	-5,2 (3,31)	
Eron 95 %:n luottamusväli (p-arvo)	-11,8, 1,3 (0,116)	
Ennalta määritelty arvioitavissa olevan tehon analyysi	N = 42	N = 45
NIS-LL-vasteen saaneet (% potilaista)	38,1 %	60,0 %
Ero (Vyndaqel miinus lumelääke)	21,9 %	
Eron 95 %:n luottamusväli (p-arvo)	1,4 %, 42,4 % (0,041)	
TQOL-muutos lähtötilanteen pienimmän neliösumman keskiarvosta (keskivirhe)	8,9 (3,08)	0,1 (2,98)
Pienimpien neliösummien keskiarvojen ero (keskivirhe)	-8,8 (4,32)	
Eron 95 %:n luottamusväli (p-arvo)	-17,4, -0,2 (0,045)	
Ennalta määritellyssä ITT NIS-LL -vasteen saaneiden analyysissä tutkimuksesta ennen 18 kuukauden ajankohtaa maksansiirron vuoksi vetäytyneiden potilaiden ei katsottu saaneen vastetta. Ennalta määritellyssä arvioitavissa olevan tehon analyysissä käytettiin niistä potilaista saatuja tietoja, jotka olivat tutkimuksessa mukana 18 kuukauden ajan tutkimussuunnitelman mukaisesti (per protocol).		

Toissijaiset päätetapahtumat osoittivat, että neurologinen toimintakyky heikkeni vähemmän tafamidiisimeglumiinihoidon yhteydessä ja ravitsemuksellinen tila oli parempi (mBMI) verrattuna lumelääkkeeseen, kuten seuraavassa taulukossa esitetään.

Toissijaiset päätetapahtumat, muutos lähtötilanteesta hoitokuukauteen 18, pienimmän neliösumman keskiarvo (keskivirhe) (hoitoaikkeen mukainen (intent-to-treat, ITT) populaatio) (Tutkimus Fx-005)				
	Lumelääke	Vyndaqel	p-arvo	Vyndaqel %-muutos suhteessa lumelääkkeeseen
NIS-LL-pisteiden muutos lähtötilanteesta <i>Pienimmän neliösumman keskiarvo (keskivirhe)</i>	5,8 (0,96)	2,8 (0,95)	0,027	-52 %
Isojen hermosyiden muutos lähtötilanteesta <i>Pienimmän neliösumman keskiarvo (keskivirhe)</i>	3,2 (0,63)	1,5 (0,62)	0,066	-53 %
Pienten hermosyiden muutos lähtötilanteesta <i>Pienimmän neliösumman keskiarvo (keskivirhe)</i>	1,6 (0,32)	0,3 (0,31)	0,005	-81 %
mBMI-arvon muutos lähtötilanteesta <i>Pienimmän neliösumman keskiarvo (keskivirhe)</i>	-33,8 (11,8)	39,3 (11,5)	< 0,0001	Ei oleellinen
mBMI saatiin laskemalla seerumin albumiinin ja painoindeksin (BMI) tulo Perustuu toistuvien mittausten varianssianalyysiin, jossa muutos lähtötilanteesta toimi riippuvana muuttujana, strukturoimaton kovarianssimatriisi, hoito, kuukausi ja kuukausikohtainen hoito kiinteinä vaikutuksina sekä koehenkilö satunnaisvaikutuksena.				

Avoimessa jatkotutkimuksessa NIS-LL-pisteiden muutosnopeus oli 12 kuukauden tutkimuksen aikana samanlainen kuin edeltäneen 18 kuukautta kestäneen kaksoissokkovaiheen aikana potilailla, jotka satunnaistettiin saamaan tamafidiisihoitoa.

Tafamidiisin vaikutuksia on arvioitu ATTR-PN:ää sairastavilla non-Val30Met-potilailla avoimessa tukitutkimuksessa, jossa oli 21 potilasta, ja myyntiluvan saamisen jälkeisessä havainnointitutkimuksessa, jossa oli 39 potilasta. Näiden tutkimusten tulosten, tafamidiisin vaikutusmekanismin ja TTR:n stabiloidumisesta saatujen tulosten perusteella tafamidiisimeglumiinin odotetaan olevan hyödyksi potilaille, joilla on muusta kuin Val30Met-mutaatiosta aiheutuva vaiheen 1 ATTR-PN.

Tafamidiisin vaikutuksia on arvioitu kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa, satunnaistetussa tutkimuksessa, jossa oli 3 hoitoryhmää ja 441 potilasta, joilla oli joko villityypin tai perinnöllinen transtyretiinivälitteinen amyloidinen kardiomyopatia (ATTR-CM). Ensisijainen analyysi osoitti, että kokonaiskuolleisuus sekä sydän- ja verisuoniperäisten sairaalahoitajaksojen esiintyvyys vähenivät merkittävästi ($p = 0,0006$) yhdistetyissä 20 mg:n ja 80 mg:n annosryhmissä verrattuna lumelääkeryhmään.

Korjatun QT-ajan (QTc) ei osoitettu pidentyvän, kun terveille vapaaehtoisille koehenkilöille annettiin suun kautta supratherapeutinen 400 mg:n kerta-annos tafamidiisiliuosta.

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset tafamidiisin käytöstä transtyretiinivälitteisen amyloidoosin hoidossa kaikissa pediatriisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

Tämän lääkevalmisteen myyntilupa on myönnetty poikkeuksellisin perustein. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta ei ole ollut mahdollista saada täydellisiä tietoja sairauden harvinaisuuden vuoksi. Euroopan lääkevirasto arvioi vuosittain mahdolliset uudet tiedot ja tarvittaessa tämä valmisteyhteenvedo päivitetään.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Kun pehmeä kapseli otetaan kerran päivässä suun kautta paaston jälkeen, ajan mediaani (t_{max}) maksimaalisen huippupitoisuuden saavuttamiseen (C_{max}) on 4 tuntia. Lääkkeen ottaminen runsasrasvaisen, hyvin kaloripitoisen aterian yhteydessä muutti imeytymisnopeutta, mutta ei imeytymisastetta. Nämä tulokset tukevat sitä, että tafamidiisi voidaan ottaa ruokailun yhteydessä tai tyhjiin mahaan.

Jakautuminen

Tafamidiisi sitoutuu voimakkaasti (> 99 %) plasman proteiineihin. Näennäinen jakautumistilavuus vakaassa tilassa on 16 litraa.

Tafamidiisin sitoutumisastetta plasman proteiineihin on arvioitu eläimen ja ihmisen plasmalla. Tafamidiisin affiniteetti TTR:ään on suurempi kuin albumiiniin. Siksi tafamidiisi sitoutuu plasmassa todennäköisemmin TTR:ään huolimatta siitä, että albumiinin pitoisuus plasmassa on huomattavasti suurempi kuin TTR:n pitoisuus plasmassa (600 μ M versus 3,6 μ M).

Biotransformaatio ja eliminaatio

Ei ole selvää näyttöä, että tafamidiisi erittyy ihmisellä sappeen. Prekliiniset tiedot viittaavat siihen, että tafamidiisi metaboloituu glukuronidaation kautta ja erittymällä sappeen. Tämä biotransformaatioreitti on ihmisellä todennäköinen, koska noin 59 % annetusta kokonaisannoksesta on havaittavissa ulosteessa ja noin 22 % virtsassa. Populaatiofarmakokineettisten tulosten perusteella

tafamidiisimeglumiinin näennäinen oraalinen puhdistuma on 0,228 l/h ja keskimääräinen puoliintumisaika populaatiossa on noin 49 tuntia.

Annoksen ja ajan lineaarisuus

Altistusta kerran päivässä annostellulle tafamidiisimeglumiinille lisättiin nostamalla yksittäistä annosta 480 mg:aan asti ja vastaavasti usealla annoksella annokseen 80 mg/vrk. Yleisesti ottaen altistuksen lisäys oli suhteessa tai lähes suhteessa annokseen ja tafamidiisin puhdistuma säilyi vakaana.

Farmakokineettiset parametrit olivat samankaltaiset tafamidiisimeglumiinin 20 mg:n kerta-annoksen ja toistuvan annon yhteydessä, mikä viittaa siihen, ettei tafamidiisin metabolian induktiota tai estymistä tapahdu.

Tulokset 14 vuorokauden ajan kerran päivässä annetuista 15–60 mg:n tafamidiisimeglumiini-oraaliliuoksen annoksista osoittivat, että vakaa tila saavutettiin 14. hoitopäivään mennessä.

Erityisryhmät

Maksan vajaatoiminta

Farmakokineettiset tiedot viittasivat siihen, että systeeminen altistus tafamidiisimeglumiinille pieni (noin 40 %) ja kokonaispuhdistuma suureni (0,52 l/h versus 0,31 l/h) potilailla, joilla oli keskivaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-pisteet 7–9, nämä arvot mukaan lukien) verrattuna terveisiin koehenkilöihin, koska tafamidiisin sitoutumaton fraktio oli suurempi. Koska keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden TTR-pitoisuus oli pienempi kuin terveillä koehenkilöillä, annoksen muuttaminen ei ole tarpeen, koska tafamidiisin ja sen kohdeproteiinin, TTR:n, stoikiometria on riittävä TTR-tetrameerin stabiloimiseksi. Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden altistusta tafamidiisille ei tunneta.

Munuaisten vajaatoiminta

Tafamidiisia ei ole arvioitu erityisesti munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita koskevassa tutkimuksessa. Kreatiiniinipuhdistuman vaikutusta tafamidiisin farmakokinetiikkaan arvioitiin populaatiofarmakokineettisessä analyysissä potilailta, joiden kreatiiniinipuhdistuma oli yli 18 ml/min. Farmakokineettiset arviot eivät osoittaneet mitään eroa tafamidiisin näennäisessä puhdistumassa oraalisen annon jälkeen potilailla, joiden kreatiiniinipuhdistuma oli alle 80 ml/min, verrattuna niihin, joiden kreatiiniinipuhdistuma oli vähintään 80 ml/min. Annoksen muuttamista munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä ei katsota tarpeelliseksi.

Iäkkäät

Populaatiofarmakokineettisten tulosten perusteella ≥ 65 -vuotiaiden tutkimuspotilaiden näennäinen oraalinen puhdistuma oli vakaassa tilassa keskimäärin 15 % pienempi kuin alle 65-vuotiailla tutkimuspotilailla. Puhdistumassa havaittu ero suurentaa keskimääräistä C_{max} -arvoa ja AUC-arvoa kuitenkin alle 20 % nuorempiin tutkimuspotilaisiin verrattuna, mikä ei ole kliinisesti merkittävää.

Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

In vitro -tiedot viittaavat siihen, että tafamidiisi ei estä merkittävästi sytokromi P450 -entsyymejä CYP1A2, CYP3A4, CYP3A5, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ja CYP2D6. Tafamidiisin ei odoteta aiheuttavan kliinisesti merkityksellisiä lääkeneiden välisiä yhteisvaikutuksia CYP1A2:n, CYP2B6:n tai CYP3A4:n induktion vuoksi.

In vitro -tutkimukset viittaavat siihen, ettei tafamidiisi todennäköisesti aiheuta systeemisesti kliinisesti merkityksellisinä pitoisuuksina lääkeneiden välisiä yhteisvaikutuksia UDP-glukuronosyylitransferaasin (UGT) substraattien kanssa. Tafamidiisi saattaa estää UGT1A1:n aktiivisuutta suolistossa.

Tafamidiisin kyky estää kliinisesti merkityksellisillä pitoisuuksilla seuraavia on osoitettu vähäiseksi: MDR1-proteiinin (Multi-Drug Resistant Protein; tunnetaan myös nimellä P-glykoproteiini; P-gp) esto

systemisesti ja ruoansulatuskanavassa, orgaanisten kationien kuljettajan 2 (OCT2), kuljettajaproteiinien MATE1 (multidrug and toxin extrusion transporter 1) ja MATE2K, orgaanisten anionien kuljettajapolyptidien 1B1 (OATP1B1) ja OATP1B3 esto.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, hedelmällisyyttä ja alkion varhaiskehitystä, genotoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten non-kliiniset tulokset eivät viittaa erityiseen ihmisiin kohdistuvaan vaaraan. Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevissa tutkimuksissa maksan havaittiin olevan kohde-elin tutkituilla lajeilla. Maksavaikutuksia esiintyi altistuksilla, jotka olivat noin $\geq 2,5$ -kertaisia verrattuna ihmisen vakaan tilan AUC-arvoon, joka saavutetaan tafamidiisimeglumiinin 20 mg:n hoitoannoksella.

Kaneilla tehdyssä kehitystoksisuutta selvittäneessä tutkimuksessa havaittiin vähäisiä luuston epämuodostumia ja muutoksia, muutamilla naarailla keskenmenoja, alkioiden ja sikiöiden eloonjäännin vähenemistä ja sikiön painon alenemista, kun altistus oli noin $\geq 7,2$ -kertainen verrattuna ihmisen vakaan tilan AUC-arvoon, joka saavutetaan tafamidiisimeglumiinin 20 mg:n hoitoannoksella.

Tafamidiisilla tehdyssä rotan pre- ja postnataalista kehitystä selvittäneessä tutkimuksessa havaittiin poikasten eloonjäännin vähenemistä ja poikasten painon alenemista, kun emolle annettu annos oli tiineyden ja imetyksen aikana 15 mg/kg/vrk ja 30 mg/kg/vrk. Urospoikasten painon alenemiseen liittyi viivästynyt sukupuolinen kypsyminen (preputiaalinen separaatio) annoksella 15 mg/kg/vrk. Heikentynyt suorituskyky oppimista ja muistia testaavassa vesilabyrintissa havaittiin annoksella 15 mg/kg/vrk. F1-sukupolven jälkeläisten elinkykyisyyden ja kasvun suhteen haitaton annostaso (NOAEL) emolle oli tiineyden ja imetyksen aikana 5 mg/kg/vrk (vastaa ihmisen annosta 0,8 mg/kg/vrk), joka on noin 4,6-kertainen tafamidiisimeglumiinin 20 mg:n hoitoannokseen nähden.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin kuori

Liivate (E 441)

Glyseroli (E 422)

Keltainen rautaoksidi (E 172)

Sorbitaani

Sorbitoli (E 420)

Mannitoli (E 421)

Titaanidioksidi (E 171)

Puhdistettu vesi

Kapselin sisältö

Makrogoli 400 (E 1521)

Sorbitaanimono-oleaatti (E 494)

Polysorbaatti 80 (E 433)

Painomuste (purppuranpunainen Opacode)

Etanoli

Isopropyylialkoholi

Puhdistettu vesi

Makrogoli 400 (E 1521)

Polyvinyylasetaatiftalaatti

Propyleeniglykoli (E 1520)

Karmiini (E 120)

Briljanttisininen FCF (E 133)

Ammoniumhydroksidi (E 527) 28 %

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

PVC/PA/Al/PVC-Al perforoitu kerta-annosläpipainolevy

Pakkauskoot: 30 x 1 pehmeää kapselia ja kerrannaispakkaus, joka sisältää 90 pehmeää kapselia (kolme 30 x 1 kapselin pakkausta).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 16. marraskuuta 2011
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 22. heinäkuuta 2016

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

31.8.2023

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Vyndaqel 61 mg pehmeät kapselit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi pehmeä kapseli sisältää 61 mg mikronoitua tafamidiisia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi pehmeä kapseli sisältää enintään 44 mg sorbitolia (E 420).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, pehmeä.

Punertavanruskea, läpikuultava, pitkänomainen (noin 21 mm) kapseli, johon on painettu valkoisella ”VYN 61”.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Vyndaqel on tarkoitettu villityypin tai perinnöllisen transtyretiinivälitteisen amyloidoosin hoitoon aikuispotilaille, joilla on kardiomyopatia (ATTR-CM).

4.2 Annostus ja antotapa

Hoito on aloitettava amyloidoosin tai kardiomyopatian hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Kun sairausepäily herää tietynlaisen sairaushistorian tai sydämen vajaatoiminnan tai kardiomyopatian merkkejä omaavan potilaan kohdalla, on amyloidoosin tai kardiomyopatian hoitoon perehtyneen lääkärin ennen tafamidiisihoidon aloittamista tehtävä etiologinen diagnoosi ATTR-CM:n vahvistamiseksi ja AL-amyloidoosin poissulkemiseksi asianmukaisilla arviointimenetelmillä, kuten luustokartoituksella (gammakuvaus) ja veri-/virtsakokeella ja/tai näytepalan histologisella tutkimuksella ja transtyretiini (TTR) -genotyypityksellä villityypin tai perinnöllisen muodon selvittämiseksi.

Annostus

Suosittelun annos on yksi Vyndaqel 61 mg kapseli (tafamidiisi) suun kautta kerran päivässä (ks. kohta 5.1).

Vyndaqel 61 mg (tafamidiisi) vastaa 80 mg:aa tafamidiisimeglumiinia. Tafamidiisi ja tafamidiisimeglumiini eivät ole keskenään vaihdettavissa milligrammamäärän perusteella (ks. kohta 5.2).

Vyndaqel-hoito on aloitettava mahdollisimman pian, taudin varhaisvaiheessa, jotta siitä saatava kliininen hyöty taudin etenemiseen olisi mahdollisimman suuri. Jos amyloidiin liittyvä sydänvaurio on pidemmälle edennyt, esim. NYHA-luokkaa III, päätöksen hoidon aloittamisesta tai sen jatkamisesta tulee perustua amyloidoosin tai kardiomyopatian hoitoon perehtyneen lääkärin huolelliseen harkintaan (ks. kohta 5.1). Kliinistä tietoa NYHA-luokan IV potilaiden hoidosta on vain rajallisesti.

Jos potilas oksentaa pian Vyndaqel-kapselin ottamisen jälkeen ja hän oksentaa ulos ehjän kapselin, potilaan on otettava uusi Vyndaqel-annos, jos mahdollista. Jos kapselia ei havaita oksentamisen yhteydessä, niin uuden annoksen ottaminen ei ole tarpeen ja Vyndaqel-hoitoa jatketaan seuraavana päivänä tavanomaiseen tapaan.

Erityisryhmät

Iäkkäät

Annostusta ei tarvitse muuttaa iäkkäitä potilaita (≥ 65 -vuotiaat) hoidettaessa (ks. kohta 5.2).

Maksan ja munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoimintaa tai lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annostusta ei tarvitse muuttaa. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma enintään 30 ml/min) sairastavista potilaista on saatavilla vain vähän tietoa. Tafamidiisia ei ole tutkittu vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, joten heitä hoidettaessa tulee noudattaa varovaisuutta (ks. kohta 5.2).

Pediatriiset potilaat

Ei ole asianmukaista käyttää tafamidiisia pediatriisille potilaille.

Antotapa

Suun kautta.

Pehmeät kapselit niellään kokonaisina. Niitä ei saa murskata eikä paloitella. Vyndaqel-kapselin voi ottaa ruokailun yhteydessä tai tyhjään mahaan.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä asianmukaista raskauden ehkäisyä tafamidiisin käytön aikana ja jatkettava asianmukaisen ehkäisyn käyttöä vielä yhden kuukauden ajan tafamidiisihoidon lopettamisen jälkeen (ks. kohta 4.6).

Tafamidiisi on lisättävä transtyretiinivälitteistä amyloidoosia sairastavien potilaiden tavanomaiseen hoitoon. Lääkärin on seurattava potilaan tilaa ja jatkettava muun hoidon tarpeen arviointia, myös elinsiirron tarvetta, osana tavanomaista hoitoa. Koska elinsiirron jälkeisestä tafamidiisihoidosta ei ole tietoja, tafamidiisihoido on lopetettava, jos potilaalle tehdään elinsiirto.

Maksan toimintakoearvot saattavat kohota ja tyroksiiniarvot saattavat laskea (ks. kohdat 4.5 ja 4.8).

Tämä lääkevalmiste sisältää enintään 44 mg sorbitolia per kapseli. Sorbitoli on fruktoosin lähde.

Sorbitolia (tai fruktoosia) sisältävien muiden valmisteiden samanaikaisen annon sekä ravinnosta saatavan sorbitolin (tai fruktoosin) additiivinen vaikutus on huomioitava.

Suun kautta otettavien lääkevalmisteiden sorbitoli saattaa vaikuttaa muiden suun kautta otettavien lääkkeiden biologiseen hyötyosuuteen.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Terveillä vapaaehtoisilla koehenkilöillä tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa 20 mg tafamidiisimeglumiinia ei estänyt eikä indusoinut sytokromi P450 -entsyymiä CYP3A4.

In vitro -olosuhteissa tafamidiisi estää BCRP-effluksikuljettajaproteiinia (Breast Cancer Resistance Protein; rintasyövän resistenssiproteiini) IC50-arvolla 1,16 µM ja voi aiheuttaa lääkeaineiden välisiä yhteisvaikutuksia kliinisesti merkittävillä pitoisuuksilla tämän kuljettajaproteiinin substraattien (esim. metotreksaatti, rosvastatiini, imatinibi) kanssa. Terveillä osallistujilla tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa altistus rosvastatiinille (BCRP:n substraatti) kasvoi useiden 61 mg/vrk tafamidiisiannosten jälkeen noin 2-kertaiseksi.

Samoin tafamidiisi estää orgaanisten anionien kuljettajaproteiinia OAT1 IC50-arvolla 2,9 µM ja orgaanisten anionien kuljettajaproteiinia OAT3 IC50-arvolla 2,36 µM ja voi aiheuttaa lääkeaineiden välisiä yhteisvaikutuksia kliinisesti merkittävillä pitoisuuksilla näiden kuljettajaproteiinien substraattien (esim. tulehduskipulääkkeet, bumetadini, furosemiidi, lamivudiini, metotreksaatti, oseltamiviiri, tenofoviiri, gansikloviiri, adefoviiri, sidofoviiri, tsidovudiini, tsalsitabiini) kanssa. *In vitro* -tietojen perusteella OAT1- ja OAT3-substraattien AUC-arvon maksimaalisen ennustetun muutoksen todettiin olevan alle 1,25 tafamidiisiannoksella 61 mg ja siksi tafamidiisin aikaansaaman OAT1- ja OAT3-kuljettajaproteiinien eston ei odoteta aiheuttavan kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia.

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty muiden lääkevalmisteiden tafamidiisiin kohdistuvien vaikutusten selvittämiseksi.

Laboratoriotutkimusten poikkeama

Tafamidiisi saattaa alentaa kokonaistyroksiini-pitoisuutta seerumissa ilman, että siihen liittyy vapaan tyroksiinin (T4) tai tyreotropiinin (TSH) muutoksia. Kokonaistyroksiini-arvoa koskeva havainto johtuu todennäköisesti tyroksiinin vähentyneestä sitoutumisesta transtyretiiniin (TTR) tai tyroksiinin syrjäytymisestä siitä, koska tafamidiisin sitoutumisaffiniteetti TTR-tyroksiinireseptoriin on suuri. Kilpirauhasen toimintahäiriöön sopivia vastaavia kliinisiä löydöksiä ei ole havaittu.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä raskauden ehkäisyä tafamidiisihoidon aikana sekä kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen, koska lääkeaineen puoliintumisaika on pitkä.

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tafamidiisin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu kehitystoksisuutta (ks. kohta 5.3). Tafamidiisihoitoa ei suositella raskauden aikana eikä naisille, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä ehkäisyä.

Imetys

Olemassa olevat tiedot koe-eläimistä ovat osoittaneet tafamidiisin erittyvän rintamaitoon. Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Tafamidiisia ei pidä käyttää rintaruokinnan aikana.

Hedelmällisyys

Ei-kliinisissä tutkimuksissa ei havaittu hedelmällisyyden heikkenemistä (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Farmakodynaamisen ja farmakokineettisen profiilin perusteella tafamidiisilla ei uskota olevan haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenvedo

Turvallisuustiedot perustuvat tietoihin, jotka on saatu 176 potilaalta, joilla on ATTR-CM, ja jotka altistettiin päivittäiselle 80 mg:n tafamidiisimeglumiiniannokselle (= 4 x 20 mg) 30 kuukauden lumekontrolloidussa tutkimuksessa (ks. kohta 5.1).

Haittatapahtumien esiintyvyys oli 80 mg:lla tafamidiisimeglumiinia hoidetuilla potilailla tavallisesti samaa luokkaa ja verrattavissa lumelääkettä saaneisiin potilaisiin.

Seuraavia haittatapahtumia raportoitiin useammin tafamidiisimeglumiinia 80 mg saaneilla potilailla kuin lumelääkettä saaneilla potilailla: ilmavaivat [8 potilasta (4,5 %) versus 3 potilasta (1,7 %)] ja maksan toimintakoearvojen kohoaminen [6 potilasta (3,4 %) versus 2 potilasta (1,1 %)]. Syy-yhteyttä ei ole todettu.

Turvallisuustietoja 61 mg:n tafamidiisiannoksesta on saatavissa avoimesta pitkäkestoisesta jatkotutkimuksesta.

Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutukset on lueteltu seuraavassa MedDRA:n elinjärjestelmä- ja yleisyysluokituksen mukaan. Yleisyysluokissa on käytetty tavanomaisia termejä: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ja melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä. Jäljempänä olevassa taulukossa luetellut haittavaikutukset perustuvat transtyretiinivälitteistä amyloidista kardiomyopatiaa (ATTR-CM) sairastavilla tutkittavilla tehtyjen kumulatiivisten kliinisten tutkimusten tietoihin.

Elinjärjestelmäluokka	Yleinen
Ruoansulatuselimistö	Ripuli
Iho ja ihonalainen kudος	Ihottuma Kutina

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet

Yliannostuksesta on hyvin vähän käytännön kokemusta. Kliinisissä tutkimuksissa kaksi potilasta, joilla oli diagnosoitu transtyretiinivälitteinen amyloidinen kardiomyopatia (ATTR-CM), otti vahingossa suun kautta yhden 160 mg:n tafamidiisimeglumiiniannoksen ilman, että siihen liittyi haittatapahtumia. Suurin tafamidiisimeglumiiniannos, joka kliinisessä tutkimuksessa on annettu terveille vapaaehtoisille koehenkilöille, oli 480 mg:n kerta-annos. Tällä annoksella raportoitiin yksi hoitoon liittynyt haittatapahtuma, joka oli lievä luomirauhastulehdus.

Hoito

Yliannostustapauksessa potilaalle on annettava tavanomaista elintoimintoja tukevaa hoitoa tarpeen mukaan.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut hermostoon vaikuttavat lääkeaineet, ATC-koodi: N07XX08

Vaikutusmekanismi

Tafamidiisi on transtyretiinin (TTR) selektiivinen stabiloiija. Tafamidiisi sitoutuu TTR:ään tyrokseen sitoutumiskohtiin stabiloiden tetrameerin ja hidastaen sen hajoamista monomeereiksi. Tämä on amyloidogeenisen prosessin nopeutta rajoittava vaihe.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Transtyretiinivälitteinen amyloidoosi on vaikeasti invalidisoiva sairaus, joka johtuu erilaisten liukenemattomien fibrillaaristen proteiinien, eli amyloidin, kertymisestä kudoksiin sellaisina määrinä, jotka heikentävät kudosten normaalia toimintaa. Transtyretiinitetrameerin pilkkoutuminen monomeereiksi on transtyretiinivälitteisen amyloidoosin patogeneesin etenemisnopeutta rajoittava vaihe. Laskostuneet monomeerit käyvät läpi osittaisen denaturaation, jossa niistä muodostuu väärin laskostuneita monomeerisiä amyloidogeenisiä välimuotoja. Nämä välimuodot muodostavat rakenteeltaan virheellisiä liukoisia oligomeereja, profilamentteja, filamentteja ja amyloidisäikeitä. Tafamidiisi sitoutuu negatiivisella ko-operatiivisuudella transtyretiinin natiivin tetrameerinmuodon kahteen tyrokseen sitoutumiskohtaan ja estää siten sen hajoamista monomeereiksi. Tafamidiisia käytetään ATTR-CM-potilaille, koska se estää TTR-tetrameerin hajoamista.

Farmakodynaamisena markkerina käytettiin TTR:n stabiloitumismääritystä, jolla arvioitiin TTR-tetrameerin stabiiliutta.

Tafamidiisi stabiloi sekä villityypin että 14 muun TTR-variantin tetrameerirakenteet kliinisissä testeissä, jotka tehtiin kerran päivässä tapahtuneen tafamidiisin annostelun jälkeen. Tafamidiisi stabiloi myös *ex vivo* testatut 25 TTR-tetrameerivarianttia, mikä osoittaa 40 amyloidogeenisen TTR-genotyypin TTR:n stabiloitumisen.

Kansainvälisessä, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa, satunnaistetussa monikeskustutkimuksessa (ks. kohta Kliininen teho ja turvallisuus) TTR:n havaittiin stabiloituneen ensimmäisen kuukauden jälkeen ja vaikutus säilyi 30. kuukauden loppuun saakka.

Sydämen vajaatoimintaan liittyvät biomarkerit (NT-proBNP ja troponiini I) suosivat Vyndaqel-valmistetta lumelääkkeeseen verrattuna.

Kliininen teho ja turvallisuus

Teho osoitettiin kansainvälisessä, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa, satunnaistetussa monikeskustutkimuksessa, jossa oli 3 hoitoryhmää ja 441 potilaista, joilla oli joko villityypin tai perinnöllinen ATTR-CM.

Potilaat satunnaistettiin saamaan joko tafamidiisimeglumiinia 20 mg (n = 88) tai 80 mg (annettuna neljänä 20 mg:n tafamidiisimeglumiinikapselina) (n = 176) tai samannäköistä lumelääkettä (n = 177) kerran päivässä tavanomaisen hoidon (esim. diureettien) lisäksi 30 kuukauden ajan. Hoidon määräytyminen stratifioitiin sen mukaan, oliko potilaalla TTR-geenivariantti vai ei sekä lähtötilanteessa todetun sairauden vaikeusasteen (NYHA-luokka) mukaan. Taulukossa 1 on kuvailtu potilaiden demografiset tiedot ja ominaisuudet lähtötilanteessa.

Taulukko 1: Potilaiden demografiset tiedot ja ominaisuudet lähtötilanteessa

Ominaisuus	Yhdistetyt tafamidiisiryhmät N = 264	Lumelääke N = 177
Ikä — vuosia		
Keskiarvo (keskihajonta)	74,5 (7,2)	74,1 (6,7)
Mediaani (minimi, maksimi)	75 (46, 88)	74 (51, 89)
Sukupuoli — lukumäärä (%)		
Miehet	241 (91,3)	157 (88,7)
Naiset	23 (8,7)	20 (11,3)
TTR-genotyyppi — lukumäärä (%)		
ATTRm	63 (23,9)	43 (24,3)
ATTRwt	201 (76,1)	134 (75,7)
NYHA-luokka — lukumäärä (%)		
NYHA-luokka I	24 (9,1)	13 (7,3)
NYHA-luokka II	162 (61,4)	101 (57,1)
NYHA-luokka III	78 (29,5)	63 (35,6)

Lyhenteet: ATTRm = mutatoitunut transtyretiiniamyloidi, ATTRwt = villityypin transtyretiiniamyloidi, NYHA = New York Heart Association.

Ensisijaisessa analyysissä määritettiin hierarkisesti kokonaiskuolleisuus sen syistä riippumattomasti sekä sydän- ja verisuoniperäisten sairaalahoitojen esiintyvyys käyttäen Finkelstein-Schoenfeld (F-S) -menetelmää. Jälkimmäinen määritellään kertoina, joihin potilas joutuu sairaalahoitoon (otetaan hoitoon sairaalan vuodeosastolle) sydän- ja verisuonisairauteen liittyvän syyn takia. Menetelmässä verrattiin pareittain kutakin potilaista kaikkia potilaita vastaan jokaisessa tutkimusotannassa. Tässä hierarkisessa mallissa määritettiin ensin kuolleisuus sen syistä riippumattomasti, ja sen jälkeen sydän- ja verisuonisairaudesta johtuneiden sairaalahoitojen määrät silloin, kun potilaita ei voitu erotella pelkästään kuoleman perusteella.

Tämä analyysi osoitti, että kokonaiskuolleisuus sekä sydän- ja verisuoniperäisten sairaalahoitojaksojen esiintyvyys vähenivät merkitsevästi ($p = 0,0006$) yhdistetyissä 20 mg:n ja 80 mg:n annosryhmissä verrattuna lumelääkeryhmään (taulukko 2).

Taulukko 2: Ensisijainen analyysi, jossa käytettiin Finkelstein-Schoenfeld (F-S) -menetelmää kokonaiskuolleisuuden sekä sydän- ja verisuoniperäisten sairaalahoitojaksojen määrittämiseen

Ensisijainen analyysi	Yhdistetyt tafamidiisiryhmät N = 264	Lumelääke-ryhmä N = 177
30 kuukauden kohdalla elossa* olleiden lukumäärä (%)	186 (70,5)	101 (57,1)
Sydän- ja verisuoniperäisiä sairaalahoitojaksoja keskimäärin 30 kuukauden aikana (potilasta ja vuotta kohti) niillä, jotka olivat elossa 30 kuukauden [†] jälkeen	0,297	0,455
F-S-menetelmällä saatu p-arvo	0,0006	

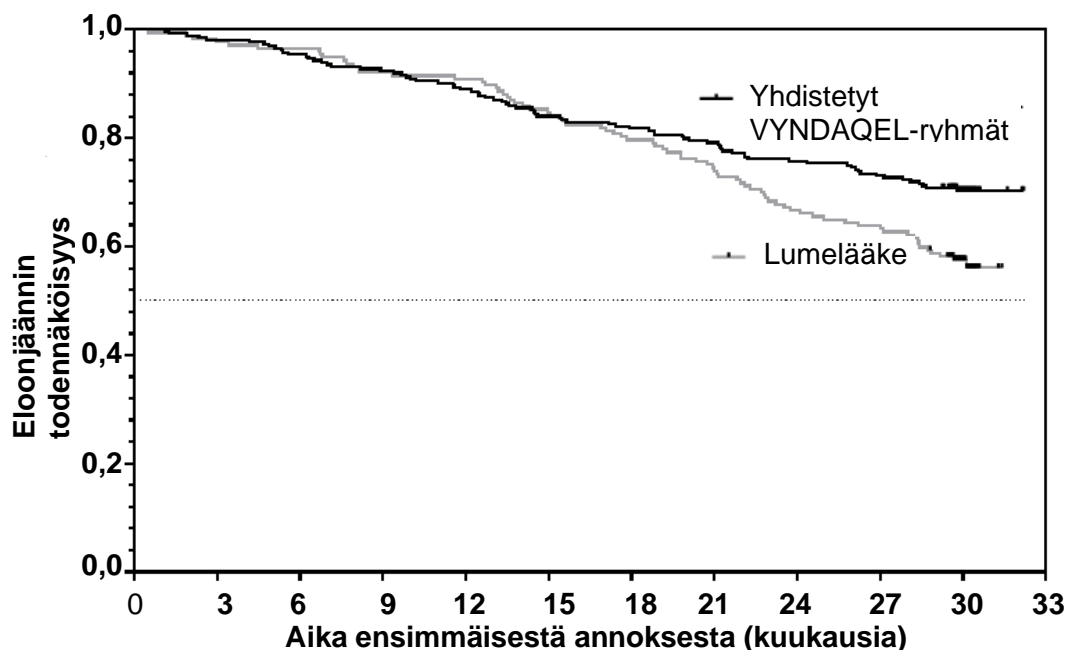
* Sydämensiirtoa ja sydämen mekaanisen apuvälineen implantaatiota on pidetty merkkeinä lähestyvistä loppuvaiheista. Kyseisiä potilaita on käsitelty analyysissä samoin kuin kuolleita. Näitä potilaita ei siis ole huomioitu ”30 kuukauden jälkeen elossa olevien” -lukumäärässä, vaikka he olisivatkin olleet elossa 30 kuukauden elossaolotatuksen seurannan arviointitietokellä.

[†] Deskriptiivinen keskiarvo elossa olevista 30 kuukauden kohdalla.

Ensisijaisen analyysin yksittäisten komponenttien (kokonaiskuolleisuus ja sairaalahoitoon joutuminen sydän- ja verisuoniperäisten sydänten vuoksi) analyysi osoitti myös näiden komponenttien merkittävää alentumista tafamidiisilla lumelääkkeeseen verrattuna.

Kokonaiskuolleisuuden riskisuhde (Hazard ratio) oli Coxin suhteellisen riskin mallissa yhdistetyille tafamidiisiryhmille 0,698 (95 %:n luottamusväli 0,508, 0,958), osoittaen kokonaiskuolleisuuden alentumisen 30,2 %:lla lumelääkkeeseen verrattuna ($p = 0,0259$). Kuva 1: Kaplan-Meier-kuvaajassa on esitetty kokonaiskuolleisuus suhteessa kuluneeseen aikaan.

Kuva 1: Kokonaiskuolleisuus*



Riskissä olevat koehenkilöt
(kumulatiiviset tapahtumat)

Yhdistetyt VYNDAQEL-ryhmät	264	259	252	244	235	222	216	209	200	193	99	0
Lumelääke	177	173	171	163	161	150	141	131	118	113	51	0
	0	4	6	14	16	27	36	46	59	64	75	76

* Sydänsiirteitä ja sydämen mekaanisia apuvälineitä käsiteltiin samoin kuin kuolemaa. Riskisuhde (Hazard ratio) Coxin suhteellisen riskin mallilla, missä on tekijöinä käytetty TTR-genotyyppiä (variantti ja villityppi) ja New York Heart Association (NYHA) lähtötilanteen luokittelua (NYHA I ja II -luokat yhdessä ja NYHA III).

Tafamidiisilla havaittiin merkittävästi vähemmän sydän- ja verisuoniperäisistä syistä johtuneita sairaalahoitojaksoja kuin lumelääkkeellä: riski pieneni 32,4 % (taulukko 3).

Taulukko 3: Sydän- ja verisuoniperäisten sairaalahoitojaksojen esiintyvyys

	Yhdistetyt tafamidiisiryhmät N = 264	Lumelääkeryhmä N = 177
Yhteensä (%) potilaita, joilla sydän- ja verisuoniperäisiä sairaalahoitojaksoja	138 (52,3)	107 (60,5)
Sydän- ja verisuoniperäisiä sairaalahoitojaksoja vuotta kohti*	0,4750	0,7025
Hoitoero yhdistettyjen tafamidiisiryhmien ja lumelääkeryhmän välillä (suhteellisen riskin suhdeluku)*	0,6761	
p-arvo*	< 0,0001	

Lyhenne: NYHA = New York Heart Association.

* Tämä analyysi perustui Poissonin regressiomalliin, jonka tekijöinä olivat termit hoito, TTR-genotyyppi (variantti ja villityppi), New York Heart Association (NYHA) -luokitus (NYHA-luokat I ja II yhdistettyinä ja NYHA-luokka III)

lähtötilanteessa, hoidon ja TTR-genotyypin yhteisvaikutus ja hoidon ja lähtötilanteen NYHA-luokituksen yhteisvaikutus.

Tafamidiisihoidon vaikutusta toimintakykyyn ja terveydentilaan arvioitiin 6 minuutin kävelytestillä (6MWT) ja kardiomyopatiaa koskevasta kyselylomakkeesta (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-Overall Summary [KCCQ-OS]) saatavalla pistemäärällä (koostuu kokonaisuireiden, fyysisten rajoitteiden, elämänlaadun ja sosiaalisten rajoitteiden osa-alueista). Merkittävä tafamidiisia suosiva hoitovaikutus havaittiin ensimmäisen kerran kuukauden 6 kohdalla, ja se säilyi yhdenmukaisena 30. kuukauden loppuun asti sekä 6 minuutin kävelytestillä että KCCQ-OS-pistemäärällä arvioituna (taulukko 4).

Taulukko 4: 6MWT ja KCCQ-OS ja komponenttien osapistemäärät

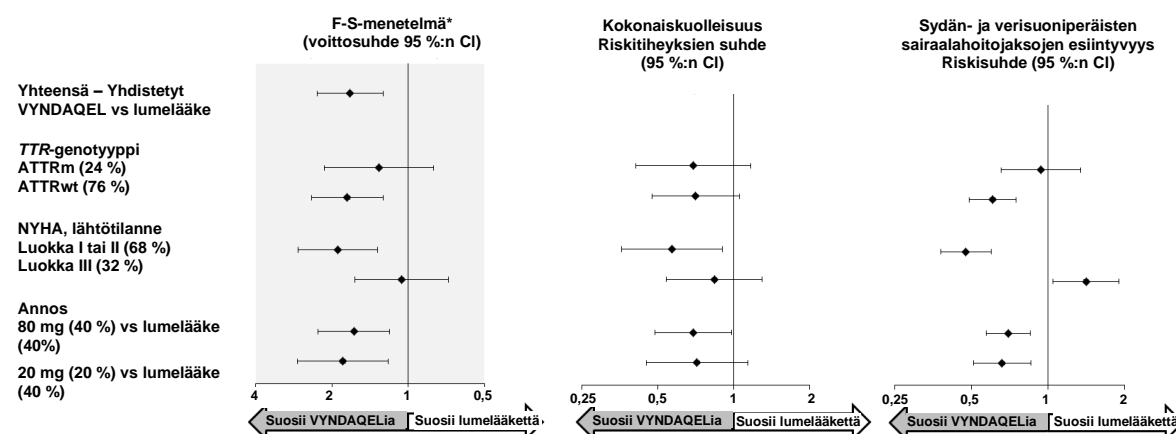
Päätetapahtumat	Lähtötilanteen keskiarvo (keskihajonta)		Muutos lähtötilanteesta 30. kuukauteen, LS-keskiarvo (keskivirhe)		Hoitoero lumentähtötilanteeseen nähden, LS-keskiarvo (95 %:n luottamusväli)	p-arvo
	Yhdistetyt tafamidiisi-ryhmät N = 264	Lumentähtötilanteeseen nähden, LS-keskiarvo N = 177	Yhdistetyt tafamidiisi-ryhmät	Lumentähtötilanteeseen nähden, LS-keskiarvo		
6MWT* (metriä)	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

* Mitä suurempi arvo, sitä parempi terveydentila.

Lyhenteet: 6MWT = 6 minuutin kävelytesti; KCCQ-OS = Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-Overall Summary; LS (least squares) = pienimmän neliösomman menetelmä.

Tulokset F-S-menetelmästä, jolla kuvattiin yhdistetyn päätetapahtuman ja sen komponenttien (kokonaisuolleisuus sekä sydän- ja verisuoniperäisten sairaalahoitojaksojen esiintyvyys) voittosuhtetta (win ratio), suosivat yhdenmukaisesti tafamidiisia verrattuna lumentähtötilanteeseen annoksittain ja kaikissa alaryhmissä (villityyppi, variantti, NYHA-luokat I & II ja III); lukuun ottamatta sydän- ja verisuoniperäisten sairaalahoitojaksojen esiintyvyyttä NYHA-luokassa III (kuva 2), jossa esiintyvyys on suurempi tafamidiisiryhmässä kuin lumentähtötilanteessä (ks. kohta 4.2). Myös 6MWT- ja KCCQ-OS-analyysit suosivat tafamidiisia jokaisessa alaryhmässä.

Kuva 2: F-S-menetelmän tulokset ja komponentit alaryhmittäin ja annoksittain



Lyhenteet: ATTRm = mutatoitunut transtyretiiniamyloidi, ATTRwt = villityypin transtyretiiniamyloidi, F-S = Finkelstein-Schoenfeld, CI = luottamusväli.

* F-S-tulokset on esitetty voittosuhteenä (win ratio) (perustuu kokonaisuolleisuuteen ja sydän- ja verisuoniperäisten sairaalahoitojaksojen esiintyvyyteen). Voittosuhte on hoitoa saaneiden potilasparien ”voittojen” lukumäärä jaettuna lumentähtötilanteeseen saaneiden potilasparien ”voittojen” lukumäärällä.

Sydänsiirteitä ja sydämen mekaanisia apuvälineitä käsiteltiin samoin kuin kuolemaa.

Kun F-S-menetelmää käytettiin jokaiseen annosryhmään erikseen, tafamidiisi vähensi yhteenlaskettua kokonaisuolleisuutta ja sydän- ja verisuoniperäisten sairaalajaksojen esiintyvyyttä sekä 80 mg:n

($P=0,0030$) että 20 mg:n ($p=0,0048$) annoksilla lumelääkkeeseen verrattuna. Ensisijaisanalyysin tulokset sekä 6MWT- ja KCCQ-OS-analyysien tulokset 30 kuukauden kohdalla, olivat tilastollisesti merkitseviä sekä 80 mg että 20 mg tafamidiisimeglumiiniannoksella lumelääkkeeseen verrattuna ja molemmilla annoksilla tulos oli samankaltainen.

Tehotietoja 61 mg:n tafamidiisi-annokselle ei ole saatavissa, koska sitä ei ole arvioitu satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa faasi 3 tutkimuksessa. Tafamidiisi 61 mg:n suhteellinen biologinen hyötyosuus on samaa luokkaa kuin 80 mg:lla tafamidiisimeglumiinia vakaassa tilassa (ks. kohta 5.2).

Korjatun QT-ajan (QTc) ei osoitettu pidentyvän, kun terveille vapaaehtoisille koehenkilöille annettiin suun kautta supratherapeuttinen 400 mg:n kerta-annos tafamidiisimeglumiiniliuosta.

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset tafamidiisin käytöstä transtyretiinivälitteisen amyloidoosin hoidossa kaikissa pediatrisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Kun pehmeä kapseli otetaan kerran päivässä suun kautta paaston jälkeen, ajan mediaani (t_{max}) maksimaalisen huippupitoisuuden saavuttamiseen (C_{max}) on 61 mg:n tafamidiisiannoksella 4 tuntia ja 80 mg:n (4 x 20 mg) tafamidiisimeglumiiniannoksella 2 tuntia. Lääkkeen ottaminen runsasrasvaisen, hyvin kaloripitoisen aterian yhteydessä muutti imeytymisnopeutta, mutta ei imeytymisastetta. Nämä tulokset tukevat sitä, että tafamidiisi voidaan ottaa ruokailun yhteydessä tai tyhjään mahaan.

Jakautuminen

Tafamidiisi sitoutuu voimakkaasti (> 99 %) plasman proteiineihin. Näennäinen jakautumistilavuus vakaassa tilassa on 18,5 litraa.

Tafamidiisin sitoutumisastetta plasman proteiineihin on arvioitu eläimen ja ihmisen plasmalla. Tafamidiisin affiniteetti TTR:ään on suurempi kuin albumiiniin. Siksi tafamidiisi sitoutuu plasmassa todennäköisemmin TTR:ään huolimatta siitä, että albumiinin pitoisuus plasmassa on huomattavasti suurempi kuin TTR:n pitoisuus plasmassa (600 μM versus 3,6 μM).

Biotransformaatio ja eliminaatio

Ei ole selvää näyttöä, että tafamidiisi erittyy ihmisellä sappeen. Prekliiniset tiedot viittaavat siihen, että tafamidiisi metaboloituu glukuronidaation kautta ja erittymällä sappeen. Tämä biotransformaatioreitti on ihmisellä todennäköinen, koska noin 59 % annetusta kokonaisannoksesta on havaittavissa ulosteessa ja noin 22 % virtsassa. Populaatiofarmakokineettisten tulosten perusteella tafamidiisin näennäinen oraalinen puhdistuma on 0,263 l/h ja keskimääräinen puoliintumisaika populaatiossa on noin 49 tuntia.

Annoksen ja ajan lineaarisuus

Altistusta kerran päivässä annostellulle tafamidiisimeglumiinille lisättiin nostamalla yksittäistä annosta 480 mg:aan asti ja vastaavasti usealla annoksella annokseen 80 mg/vrk. Yleisesti ottaen altistuksen lisäys oli suhteessa tai lähes suhteessa annokseen ja tafamidiisin puhdistuma säilyi vakaana.

Tafamidiisi 61 mg:n suhteellinen biologinen hyötyosuus on samaa luokkaa kuin 80 mg:lla tafamidiisimeglumiinia vakaassa tilassa. Tafamidiisi ja tafamidiisimeglumiini eivät ole keskenään vaihdettavissa milligrammamäärän perusteella.

Farmakokineettiset parametrit olivat samankaltaiset tafamidiisimeglumiinin 20 mg:n kerta-annoksen ja toistuvan annon yhteydessä, mikä viittaa siihen, ettei tafamidiisin metabolian induktiota tai estymistä tapahdu.

Tulokset 14 vuorokauden ajan kerran päivässä annetusta 15–60 mg:n tafamidiisimeglumiini-oraaliliuoksen annoksesta osoittivat, että vakaa tila saavutettiin 14. hoitopäivään mennessä.

Erityisryhmät

Maksan vajaatoiminta

Farmakokineettiset tiedot viittasivat siihen, että systeeminen altistus tafamidiisimeglumiinille pieni (noin 40 %) ja kokonaispuhdistuma suureni (0,52 l/h versus 0,31 l/h) potilailta, joilla oli keskivaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-pisteet 7–9, nämä arvot mukaan lukien) verrattuna terveisiin koehenkilöihin, koska tafamidiisin sitoutumaton fraktio oli suurempi. Koska keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden TTR-pitoisuus oli pienempi kuin terveillä koehenkilöillä, annoksen muuttaminen ei ole tarpeen, koska tafamidiisin ja sen kohdeproteiinin, TTR:n, stoikiometria on riittävä TTR-tetrameerin stabiloimiseksi. Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden altistusta tafamidiisille ei tunneta.

Munuaisten vajaatoiminta

Tafamidiisia ei ole arvioitu erityisesti munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita koskevassa tutkimuksessa. Kreatiiniinipuhdistuman vaikutusta tafamidiisin farmakokinetiikkaan arvioitiin populaatiofarmakokineettisessä analyysissä potilailla, joiden kreatiiniinipuhdistuma oli yli 18 ml/min. Farmakokineettiset arviot eivät osoittaneet mitään eroa tafamidiisin näennäisessä oraalissa puhdistumassa potilailla, joiden kreatiiniinipuhdistuma oli alle 80 ml/min, verrattuna niihin, joiden kreatiiniinipuhdistuma oli vähintään 80 ml/min. Annoksen muuttamista munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä ei katsota tarpeelliseksi.

Iäkkäät

Populaatiofarmakokineettisten tulosten perusteella ≥ 65 -vuotiaiden tutkimuspotilaiden näennäinen oraalinen puhdistuma oli vakaassa tilassa keskimäärin 15 % pienempi kuin alle 65-vuotiailla tutkimuspotilailla. Puhdistumassa havaittu ero suurentaa keskimääräistä C_{max} -arvoa ja AUC-arvoa kuitenkin alle 20 % nuorempiin tutkimuspotilaisiin verrattuna, mikä ei ole kliinisesti merkittävää.

Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

In vitro -tiedot viittaavat siihen, että tafamidiisi ei estä merkittävästi sytokromi P450 -entsyymejä CYP1A2, CYP3A4, CYP3A5, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ja CYP2D6. Tafamidiisin ei odoteta aiheuttavan kliinisesti merkityksellisiä lääkeaineiden välisiä yhteisvaikutuksia CYP1A2:n, CYP2B6:n tai CYP3A4:n induktion vuoksi.

In vitro -tutkimukset viittaavat siihen, ettei tafamidiisi todennäköisesti aiheuta systeemisesti kliinisesti merkityksellisinä pitoisuuksina lääkeaineiden välisiä yhteisvaikutuksia UDP-glukuronosyyli transferaasin (UGT) substraattien kanssa. Tafamidiisi saattaa estää UGT1A1:n aktiivisuutta suolistossa.

Tafamidiisin kyky estää kliinisesti merkityksellisillä pitoisuuksilla seuraavia on osoitettu vähäiseksi: MDR1-proteiinin (Multi-Drug Resistant Protein; tunnetaan myös nimellä P-glykoproteiini; P-gp) esto systeemisesti ja ruoansulatuskanavassa, orgaanisten kationien kuljettajan 2 (OCT2), kuljettajaproteiinien MATE1 ja MATE2K (multidrug and toxin extrusion transporter), orgaanisten anionien kuljettajapolypeptidien 1B1 (OATP1B1) ja OATP1B3 esto.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, hedelmällisyyttä ja alkion varhaiskehitystä, genotoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten non-kliiniset tulokset eivät viittaa erityiseen ihmisiin kohdistuvaan vaaraan. Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta ja

karsinogeenisuutta koskevilla tutkimuksilla maksan havaittiin olevan kohde-elin tutkituilla lajeilla. Maksavaikutuksia esiintyi altistuksilla, jotka vastasivat suurin piirtein ihmisen vakaan tilan AUC-arvoa, joka saavutetaan tafamidiisin 61 mg:n hoitoannoksella.

Kaneilla tehdyssä kehitystoksisuutta selvittäneessä tutkimuksessa havaittiin vähäisiä luuston epämuodostumia ja muutoksia, muutamilla naarailla keskenmenoja, alkioiden ja sikiöiden eloonjäännin vähenemistä ja sikiön painon alenemista, kun altistus oli noin $\geq 2,1$ -kertainen verrattuna ihmisen vakaan tilan AUC-arvoon, joka saavutetaan tafamidiisin 61 mg:n hoitoannoksella.

Tafamidiisilla tehdyssä rotan pre- ja postnataalista kehitystä selvittäneessä tutkimuksessa havaittiin poikasten eloonjäännin vähenemistä ja poikasten painon alenemista, kun emolle annettu annos oli tiineyden ja imetyksen aikana 15 mg/kg/vrk ja 30 mg/kg/vrk. Urospoikasten painon alenemiseen liittyi viivästynyt sukupuolinen kypsyminen (preputiaalinen separaatio) annoksella 15 mg/kg/vrk. Heikentynyt suorituskyky oppimista ja muistia testaavassa vesilabyrintissa havaittiin annoksella 15 mg/kg/vrk. F1-sukupolven jälkeläisten elinkykyisyyden ja kasvun suhteen haitaton annostaso (NOAEL) emolle oli tiineyden ja imetyksen aikana 5 mg/kg/vrk (vastaa ihmisen annosta 0,8 mg/kg/vrk), joka vastaa suurin piirtein tafamidiisin 61 mg:n hoitoannosta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin kuori

Liivate (E 441)

Glyseroli (E 422)

Punainen rautaoksidi (E 172)

Sorbitaani

Sorbitoli (E 420)

Mannitoli (E 421)

Puhdistettu vesi

Kapselin sisältö

Makrogoli 400 (E 1521)

Polysorbaatti 20 (E 432)

Povidoni (K-arvo 90)

Butyylihydroksitolueeni (E 321)

Painomuste (valkoinen Opacode)

Etanoli

Isopropyylialkoholi

Puhdistettu vesi

Makrogoli 400 (E 1521)

Polyvinyliasetaattiftalaatti

Propyleeniglykoli (E 1520)

Titaanidioksidi (E 171)

Ammoniumhydroksidi (E 527) 28 %

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Ei ohjeita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

PVC/PA/Al/PVC-Al perforoitu kerta-annosläpipainolevy.

Pakkauskoot: 30 x 1 pehmeää kapselia ja kerrannaispakkaus, joka sisältää 90 pehmeää kapselia (kolme 30 x 1 kapselin pakkausta).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 16. marraskuuta 2011
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 22. heinäkuuta 2016

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

31.8.2023

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.