

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Vyndaqel 20 mg mjuka kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje mjuk kapsel innehåller 20 mg mikroniserat tafamidismeglumin motsvarande 12,2 mg tafamidis.

Hjälpämne med känd effekt

Varje mjuk kapsel innehåller upp till 44 mg sorbitol (E 420).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Mjuk kapsel.

Gul, ogenomskinlig, avlång (ungefär 21 mm) kapsel tryckt med ”VYN20” i rött.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Vyndaqel är indikerat för behandling av transtyretinamyloidos (TTR-amyloidos) hos vuxna med symtomgivande polyneuropati i stadium 1, för att fördröja perifer neurologisk försämring.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling bör inledas under tillsyn av läkare med kunskap om behandling av patienter med TTR-amyloidos med polyneuropati (ATTR-PN).

Dosering

Rekommenderad dos tafamidismeglumin är 20 mg oralt en gång dagligen.

Tafamidis och tafamidismeglumin är inte utbytbara baserat på antal mg.

Om patienten kräks kort efter intaget och Vyndaqel kapseln återfinns, bör om möjligt en ny Vyndaqel-dos ges. Om ingen kapsel återfinns behövs ingen extra dos och Vyndaqel-doseringen kan fortsätta nästa dag som vanligt.

Särskilda populationer

Äldre patienter

Ingen dosjustering krävs för äldre patienter (≥ 65 år) (se avsnitt 5.2).

Nedsatt lever- och njurfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med nedsatt njurfunktion eller lätt till måttligt nedsatt leverfunktion. Begränsade data finns tillgängliga för patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance mindre än eller lika med 30 ml/min). Tafamidismeglumin har inte studerats hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion och försiktighet rekommenderas (se avsnitt 5.2).

Pediatrik population

Det finns ingen relevant användning av tafamidis för en pediatrik population.

Administreringssätt

För oral användning.

De mjuka kapslarna ska sväljas hela och inte krossas eller delas. Vyndaqel kan tas med eller utan föda.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Fertila kvinnor ska använda lämplig preventivmetod under behandling med tafamidismeglumin och fortsätta att använda lämplig preventivmetod i en månad efter att behandlingen med tafamidismeglumin har avslutats (se avsnitt 4.6).

Tafamidismeglumin bör läggas till standardbehandlingen vid behandling av patienter med ATTR-PN. Läkare bör övervaka patienterna och fortsätta utvärdera behovet av annan behandling, inklusive behovet av levertransplantation, som en del av denna standardbehandling. Eftersom det inte finns några tillgängliga data avseende användning av tafamidismeglumin efter levertransplantation bör tafamidismeglumin sättas ut hos patienter som genomgår levertransplantation.

Detta läkemedel innehåller inte mer än 44 mg sorbitol per kapsel. Sorbitol är en källa till fruktos.

Additiv effekt av samtidigt administrerade läkemedel som innehåller sorbitol (eller fruktos) och födointag av sorbitol (eller fruktos) ska beaktas.

Innehåll av sorbitol i läkemedel för oralt bruk kan påverka biotillgängligheten av andra läkemedel för oralt bruk som administreras samtidigt.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Tafamidismeglumin 20 mg varken inducerade eller inhiberade cytokrom P450-enzymet CYP3A4 i en klinisk studie på friska frivilliga försökspersoner.

In vitro hämmar dock tafamidis effluxtransportören BCRP (bröstcancerresistent protein) med $IC_{50}=1,16 \mu M$ och kan orsaka läkemedelsinteraktioner vid kliniskt relevanta koncentrationer med substrat av denna transportör (t.ex. metotrexat, rosuvastatin, imatinib) I en klinisk studie på friska deltagare ökade exponeringen av BCRP-substratet rosuvastatin cirka tvåfaldigt efter upprepade dagliga doser på 61 mg tafamidis.

På samma sätt hämmar tafamidis upptagstransportörerna OAT1 och OAT3 (organiska anjontransportörer) med $IC_{50}=2,9 \mu M$ respektive $IC_{50}=2,36 \mu M$, och kan orsaka läkemedelsinteraktioner vid kliniskt relevanta koncentrationer med substrat av dessa transportörer (t.ex. icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel, bumetanid, furosemid, lamivudin, metotrexat, oseltamivir, tenofovir, ganciklovir, adefovir, cidofovir, zidovudin, zalcitabin). Baserat på *in vitro*-data fastställdes de högsta förväntade ändringarna av AUC för OAT1- och OAT3-substraten till mindre än

1,25 för dosen tafamidismeglumin 20 mg och därför förväntas inte hämning av OAT1- eller OAT3-transportörer av tafamidis resultera i kliniskt signifikanta interaktioner.

Inga interaktionsstudier har utförts för att bedöma andra läkemedels effekt på tafamidismeglumin.

Onormala laboratorietester

Tafamidis kan minska serumkoncentrationerna av totalt tyroxin, utan en samtidig förändring av fritt tyroxin (T4) eller tyreoidestimulerande hormon (TSH). Denna observation av totala tyroxinvärden kan sannolikt vara resultatet av minskad tyroxinbindning till eller förskjutning från transtyretin (TTR) på grund av den höga bindningsaffiniteten som tafamidis har till TTR-tyroxinreceptorn. Inga motsvarande kliniska fynd som tyder på dysfunktionell tyreoida har observerats.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor

Fertila kvinnor ska använda effektiv preventivmetod under behandling med tafamidismeglumin och en månad efter avslutad behandling på grund av den långa halveringstiden.

Graviditet

Det finns inga data från användningen av tafamidismeglumin i gravida kvinnor. Djurstudier har visat utvecklingstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Tafamidismeglumin rekommenderas inte under graviditet eller till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel.

Amning

Tillgängliga djurdata har visat att tafamidis utsöndras i mjölk. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Tafamidismeglumin ska inte användas under amning.

Fertilitet

Ingen påverkan på fertiliteten har observerats vid icke-kliniska studier (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Baserat på den farmakodynamiska och farmakokinetiska profilen, förmodas tafamidismeglumin ha ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Övergripande klinisk data gäller 127 patienter med ATTR-PN, vilka använt 20 mg tafamidismeglumin dagligen under i genomsnitt 538 dagar (varierande från 15 till 994 dagar). Biverkningarna var oftast av lindrig eller måttlig svårighetsgrad.

Tabell över biverkningar

Biverkningarna listas nedan indelade efter organsystem (MedDRA) och frekvenskategorier enligt de vanliga begreppen: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$) och mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$). Inom varje frekvensgrupp redovisas biverkningarna efter fallande svårighetsgrad. De biverkningar som rapporterats från det kliniska programmet i tabellen nedan återspeglar den frekvens med vilka de förekom i den dubbelblinda, placebokontrollerade fas 3-studien (Fx-005).

Systemorganklass	Mycket vanliga
Infektioner och infestationer	Urinvägsinfektion
Magtarmkanalen	Diarré
	Smärtor i övre delen av buken

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom

Det finns minimal klinisk erfarenhet av överdosering. Under kliniska prövningar förtärde två patienter som diagnostiserats med transtyretinrelaterad amyloid kardiomyopati (ATTR-CM) en enkeldos av tafamidismeglumin på 160 mg av misstag utan att några associerade biverkningar uppträdde. Den högsta dosen tafamidismeglumin som gavs till friska frivilliga i en klinisk prövning var 480 mg som en enkeldos. Det förekom en rapporterad behandlingsrelaterad biverkning av lindrigt hordeolum vid denna dos.

Behandling

Vid överdosering ska understödjande standardbehandling sättas in efter behov.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga medel med verkan på nervsystemet, ATC-kod: N07XX08

Verkningsmekanism

Tafamidis är en selektiv stabiliserare av TTR. Tafamidis binder till TTR vid de tyroxinbindande ställena, stabiliserar tetrameren och hejdar dissociationen till monomerer, det steg som bestämmer progredieringshastigheten i den amyloidogena processen.

Farmakodynamisk effekt

Transtyretinamyloidos är ett allvarligt funktionsnedsättande tillstånd som induceras av ackumuleringen av olika olösliga fibrillära proteiner, eller amyloid, i vävnaderna i tillräckliga mängder för att försämra den normala funktionen. Dissociationen av transtyretintetrameren till monomerer är det steg som bestämmer progredieringshastigheten vid patogenesis av transtyretinamyloidos. De veckade monomererna denatureras delvis och producerar annorlunda vikta amyloidogena monomerintermediärer. Dessa intermediärer sätts därefter ihop på ett felaktigt sätt med lösliga oligomerer, profilament, filament och amyloidfibriller. Tafamidis binder (med negativt samband med varandra) till de två tyroxinbindande ställena på den nativa tetramerformen av transtyretin och

förhindrar dissociationen till monomerer. Hämmningen av TTR-tetramerens dissociation är den logiska grunden till användning av tafamidis för att hejda sjukdomsprogressionen hos ATTR-PN-patienter i stadium 1.

En TTR-stabiliseringsanalys användes som farmakodynamisk markör och bedömde TTR-tetramerens stabilitet.

Tafamidis stabiliserade både TTR-tetrameren av vild typ och tetramererna av 14 TTR-varianter som analyserades kliniskt efter dosering med tafamidis en gång dagligen. Tafamidis stabiliserade också TTR-tetrameren för 25 varianter som analyserades *ex vivo*, vilket visade på TTR-stabilisering av 40 amyloidogena TTR-genotyper.

Klinisk effekt och säkerhet

Den pivotala studien av tafamidismeglumin hos ATTR-PN-patienter i stadium 1 var en 18 månader lång, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad multicenterstudie. Studien utvärderade säkerhet och effekt av tafamidismeglumin 20 mg en gång dagligen hos 128 patienter med ATTR-PN med Val30Met-mutation och huvudsakligen sjukdom i stadium 1; 126 av de 128 patienterna behövde inte rutinemässigt hjälp med förflyttning. Primära resultatmått var Neuropathy Impairment Score of the Lower Limb (NIS-LL – en läkarbedömning av neurologisk undersökning av de nedre extremiteterna), samt Norfolk Quality of Life - Diabetic Neuropathy (Norfolk QOL-DN – en skala för total livskvalitet (TQOL, total quality of life) rapporterad av patienterna). Andra resultatmått var totalpoäng för funktionen hos tjocka nervfibrer (nervledning, vibrationströskel och hjärtfrekvensrespons vid djupandning – HRDB) och funktionen hos tunna nervfibrer (värmesmärtröskel och tröskel för köldstimulering samt HRDB) och nutritionsutvärderingar med användning av modifierat BMI (mBMI, dvs. BMI multiplicerat med serumalbumin i g/l). Av de 91 patienterna som fullföljde den 18 månader långa behandlingen fortsatte 86 stycken i en öppen förlängningsstudie där samtliga fick 20 mg tafamidismeglumin en gång dagligen i ytterligare 12 månader.

Efter den 18 månader långa behandlingen var fler tafamidismeglumin-behandlade patienter, NIS-LL-responders (förändring av mindre än 2 poäng på NIS-LL). Utfallen för de i förväg specificerade analyserna av de primära effektmåtten finns i följande tabeller:

Vyndaqel kontra Placebo: NIS-LL och TQOL vid månad 18 (Studie Fx-005)		
	Placebo	Vyndaqel
I förväg specificerad ITT-analys	N=61	N=64
NIS-LL-responders (% av patienterna)	29,5%	45,3%
Skillnaden (Vyndaqel minus Placebo)	15,8%	
95% konfidensintervall för skillnaden (p-värde)	-0,9%, 32,5% (0,068)	
TQOL förändring från Baseline LSMean (SE)	7,2 (2,36)	2,0 (2,31)
Skillnaden i LSMean (SE)	-5,2 (3,31)	
95% konfidensintervall för skillnaden (p-värde)	-11,8, 1,3 (0,116)	
I förväg specificerad utvärderbar effektanalys	N=42	N=45
NIS-LL-responders (% av patienterna)	38,1%	60,0%
Skillnaden (Vyndaqel minus Placebo)	21,9%	
95% konfidensintervall för skillnaden (p-värde)	1,4%, 42,4% (0,041)	
TQOL förändring från Baseline LSMean (SE)	8,9 (3,08)	0,1 (2,98)
Skillnaden i LSMean (SE)	-8,8 (4,32)	
95% konfidensintervall för skillnaden (p-värde)	-17,4, -0,2 (0,045)	
I den i förväg specificerade analysen av ITT NIS-LL-responders kategoriserades patienter, som avbrutit på grund av levertransplantation före 18-månaderstidpunkten, som icke-responders. Den i förväg specificerade utvärderbara effektanalysen som användes observerade data för de patienter som fullföljde 18 månaders behandling per protokoll.		

De sekundära effektmåtten visade att behandling med tafamidismeglumin gav mindre försämring av neurologiska funktioner och förbättrade patienternas nutritionsstatus (mBMI) jämfört med placebo, som visas i följande tabell.

Sekundära effektmått förändringar från baseline till månad 18 LSMean (standardfel) (ITT-population) (studie Fx-005)				
	Placebo N=61	Vyndaqel N=64	P-värde	Vyndaqel % förändring relativt till Placebo
NIS-LL-förändring från BL <i>LSMean (SE)</i>	5,8 (0,96)	2,8 (0,95)	0,027	-52%
Tjocka fibrer, förändring från BL <i>LSMean (SE)</i>	3,2 (0,63)	1.5 (0,62)	0,066	-53%
Tunna fibrer, förändring från BL <i>LSMean (SE)</i>	1,6 (0,32)	0.3 (0,31)	0,005	-81%
mBMI-förändring från BL <i>LSMean (SE)</i>	-33,8 (11,8)	39.3 (11,5)	< 0,0001	Ej tillämpligt
mBMI härleddes som en produkt av serumalbumin och Body Mass Index. Baserat på variansanalys för upprepade mätningar med förändring från baseline som den beroende variabeln, en ostrukturerad kovariansmatris, behandling, månad och behandling per månad som fasta effekter och försöksperson som en slumpmässig effekt i modellen.				

I den öppna förlängningsstudien var förändringstakten i NIS-LL under den 12-månader långa behandlingen liknande den som observerats hos patienter som randomiserats och behandlats med tafamidis i den föregående dubbelblinda 18-månadersperioden.

Effekterna av tafamidis har utvärderats hos patienter med ATTR-PN utan Val30Met-mutationen i en understödjande öppen studie på 21 patienter och en observationsstudie efter godkännandet för försäljning på 39 patienter. Baserat på resultaten från dessa studier, verkningsmekanismen för tafamidis och resultaten på TTR-stabilisering, förväntas tafamidismeglumin vara fördelaktig hos patienter med ATTR-PN i stadium 1 på grund av mutationer andra än Val30Met.

Effekterna av tafamidis har utvärderats i en dubbelblind, placebokontrollerad, randomiserad 3-armed studie på 441 patienter med vildtyp eller hereditär transtyretinrelaterad amyloid kardiomyopati (ATTR-CM). Den primära analysen av poolad tafamidismeglumin (20 mg och 80 mg) jämfört med placebo visade en signifikant minskning ($p=0,0006$) av mortalitet av alla orsaker samt frekvens av hospitaliseringar av kardiovaskulära orsaker.

En supratherapeutisk, oral enkeldos på 400 mg tafamidislösning hos friska frivilliga visade ingen förlängning av QTc-intervallet.

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för tafamidis för alla grupper av den pediatrika populationen för behandling av transtyretinamyloidos (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

Detta läkemedel har godkänts enligt reglerna om ”godkännande i undantagsfall”. Detta innebär att det inte har varit möjligt att få fullständig information om detta läkemedel eftersom sjukdomen är sällsynt. Europeiska läkemedelsmyndigheten går varje år igenom all ny information som kan ha kommit fram och uppdaterar denna produktresumé när så behövs.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter oral administrering av den mjuka kapseln en gång dagligen uppnås maximal toppkoncentration (C_{max}) inom i genomsnitt (t_{max}) 4 timmar efter dosering vid fastande. Samtidig administrering av en måltid med högt fett- och kaloriinnehåll förändrade absorptionshastigheten men inte omfattningen av absorptionen. Dessa resultat stöder administrering av tafamidis såväl med som utan föda.

Distribution

Tafamidis har hög plasmaproteinbindningsgrad (> 99 %). Distributionsvolymen vid steady state är 16 liter.

Omfattningen av tafamidis bindning till plasmaproteiner har utvärderats med användning av plasma från djur och plasma från människor. Tafamidis affinitet för TTR är högre än för albumin. I plasma är det därför sannolikt att tafamidis hellre binder till TTR trots den signifikant högre koncentrationen av albumin (600 µM) i relation till TTR (3,6 µM).

Metabolism och eliminering

Det finns inga belägg för biliär utsöndring av tafamidis hos människa. Prekliniska data tyder på att tafamidis metaboliseras genom glukuronidering och utsöndras via gallan. Detta metaboliseringssätt är tänkbart hos människa eftersom ungefär 59 % av den totalt administrerade dosen återfinns i feces och ungefär 22 % i urinen. Baserat på populationsfarmakokinetiska resultat är synbar oral clearance av tafamidismeglumin 0,228 l/tim och populationens genomsnittliga halveringstid är cirka 49 timmar.

Dos- och tidslinjäritet

Exponering från dosering med tafamidismeglumin en gång dagligen ökade med ökande dos upp till 480 mg enkeldos och multipla doser upp till 80 mg/dag. Ökningarna var i allmänhet proportionella till nästintill proportionella mot dosen och clearance av tafamidis låg på samma nivå över tid.

Farmakokinetiska parametrar var likartade efter engångs- respektive upprepad administrering av 20 mg tafamidismeglumin, vilket tyder på att nedbrytningen av tafamidis varken induceras eller inhiberas.

Resultat från dosering av 15 mg till 60 mg oral lösning av tafamidismeglumin en gång dagligen i 14 dagar visade att steady state hade uppnåtts dag 14.

Särskilda populationer

Nedsatt leverfunktion

Farmakokinetiska data tyder på sänkt systemisk exponering (cirka 40 %) och ökad total clearance (0,52 l/tim jämfört med 0,31 l/tim) av tafamidismeglumin hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh 7-9) jämfört med hos friska försökspersoner på grund av en större obunden fraktion av tafamidis. Eftersom patienter med måttligt nedsatt leverfunktion har lägre TTR-nivåer än friska personer är dosjustering inte nödvändig eftersom tafamidis stökiometri med sitt målprotein TTR torde vara tillräckligt för att stabilisera TTR-tetrameren. Exponeringen för tafamidis hos patienter med nedsatt leverfunktion är okänd.

Nedsatt njurfunktion

Tafamidis har inte utvärderats specifikt i en dedikerad studie av patienter med nedsatt njurfunktion. Inverkan av kreatininclearance på tafamidis farmakokinetik utvärderades i en populationsfarmakokinetisk analys av patienter med kreatininclearance högre än 18 ml/min. Farmakokinetiska beräkningar indikerade ingen skillnad i synbar oral clearance av tafamidis hos patienter med kreatininclearance lägre än 80 ml/min jämfört med dem med en kreatininclearance högre än eller lika med 80 ml/min. Dosjustering för patienter med nedsatt njurfunktion anses inte nödvändig.

Äldre

Grundat på populationsfarmakokinetiska resultat hade personer ≥ 65 år i genomsnitt 15 % lägre beräknad synbar oral clearance vid steady state jämfört med personer under 65 år. Emellertid resulterar skillnaden i clearance i < 20 % ökning av genomsnittlig C_{max} och AUC jämfört med yngre personer och är inte kliniskt signifikant.

Farmakokinetiska/farmakodynamiska förhållanden

In vitro-data tyder på att tafamidis inte hämmar cytokrom P450-enzymerna CYP1A2, CYP3A4, CYP3A5, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 och CYP2D6 på något avgörande sätt. Tafamidis förväntas inte orsaka kliniskt relevant läkemedelsinteraktion på grund av induktion av CYP1A2, CYP2B6 eller CYP3A4.

In vitro-studier tyder på att det är osannolikt att tafamidis orsakar läkemedelsinteraktioner vid kliniskt relevanta koncentrationer med substrat av UDP-glukuronosyltransferas (UGT) systemiskt. Tafamidis kan hämma intestinala UGT1A1-aktiviteter.

Tafamidis visade en låg potential att hämma multiläkemedelsresistent protein (MDR1) (även känt som P-glykoprotein; P-gp) systemiskt och i magtarmkanalen, organisk katjontransportör 2 (OCT2), multiläkemedels- och toxinutdrivande transportör 1 (MATE1) och MATE2K, organisk anjontransporterande polypeptid 1B1 (OATP1B1) och OATP1B3 vid kliniskt relevanta koncentrationer.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, fertilitet och tidig embryonal utveckling, gentoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa. I allmäntoxicitets- och karcinogenicitetsstudier framstod levern som målorgan för toxicitet hos de olika arterna som testats. Leverpåverkan sågs vid exponeringar cirka $\geq 2,5$ gånger human AUC vid steady state vid den kliniska dosen 20 mg tafamidismeglumin.

I en studie av utvecklingstoxicitet hos kanin sågs en lätt ökning av skelettmissbildningar och -variationer, aborter hos några honor, minskad embryofetal överlevnad samt lägre fostervikt vid exponeringar cirka $\geq 7,2$ gånger human AUC vid steady state vid den kliniska dosen 20 mg tafamidismeglumin.

I en studie av pre- och postnatal utveckling hos råttor sågs lägre överlevnad och vikt hos avkomman efter att moderdjuret dosadministrerats med tafamidis under dräktighet och digivning med doser om 15 och 30 mg/kg/dag. Sänkt vikt hos avkomman för handjur stod i samband med sen sexuell mognad (preputial separation) vid 15 mg/kg/dag. Försämrade prestationsförmåga i ett vattenlabyrinttest av inlärning och minne observerades vid 15 mg/kg/dag. NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) för livskraftighet och tillväxt hos avkomman i F1-generationen efter dosadministrering till moderdjuret med tafamidis under dräktighet och digivning var 5 mg/kg/dag (human ekvivalent dos = 0,8 mg/kg/dag), en dos som är ungefär 4,6 gånger den kliniska dosen på 20 mg tafamidismeglumin.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselns hölje

Gelatin (E 441)
Glycerin (E 422)
Gul järnoxid (E 172)
Sorbitan
Sorbitol (E 420)
Mannitol (E 421)
Titandioxid (E 171)
Renat vatten

Kapselns innehåll

Makrogol 400 (E 1521)
Sorbitanmonooleat (E 494)
Polysorbit 80 (E 433)

Tryckfärg (Opacode purple)

Etanol
Isopropylalkohol
Renat vatten
Makrogol 400 (E 1521)
Polyvinylacetatfталat
Propylenglykol (E 1520)
Karmin (E 120)
Briljantblått FCF (E 133)
Ammoniumhydroxid (E 527) 28 %

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/PA/alu/PVC-alu perforerat endosblister.
Förpackningsstorlekar: en förpackning med 30 x 1 mjuka kapslar och en flerpäck innehållande 90 (3 förpackningar med 30 x 1) mjuka kapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 16 november 2011

Datum för den senaste förnyelsen: 22 juli 2016.

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

31.8.2023

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Vyndaqel 61 mg mjuka kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje mjuk kapsel innehåller 61 mg mikroniserat tafamidis.

Hjälpämne med känd effekt

Varje mjuk kapsel innehåller upp till 44 mg sorbitol (E 420).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Mjuk kapsel.

Rödaktigt brun, ogenomskinlig, avlång (ungefär 21 mm) kapsel tryckt med ”VYN 61” i vitt.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Vyndaqel är indikerat för behandling av vildtyp eller hereditär transtyretinamyloidos (TTR-amyloidos) hos vuxna med kardiomyopati (ATTR-CM).

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling bör inledas under tillsyn av läkare med kunskap om behandling av patienter med amyloidos eller kardiomyopati.

När det finns en misstanke gällande patienter som uppvisar specifik anamnes eller tecken på hjärtsvikt eller kardiomyopati måste en etiologisk diagnos göras av en läkare med kunskap om behandling av amyloidos eller kardiomyopati för att bekräfta ATTR-CM och utesluta AL-amyloidos innan tafamidis sätts in, med användning av bedömningsverktyg som: skelettskintigrafi och blod-/urinbedömning och/eller histologisk bedömning med biopsi, inklusive genotypning för att identifiera vildtyp eller hereditär transtyretin (TTR).

Dosering

Rekommenderad dos är en kapsel Vyndaqel 61 mg (tafamidis) oralt en gång dagligen (se avsnitt 5.1).

Vyndaqel 61 mg (tafamidis) motsvarar 80 mg tafamidismeglumin. Tafamidis och tafamidismeglumin är inte utbytbara baserat på antal mg (se avsnitt 5.2).

Vyndaqel ska sättas in så snart som möjligt i sjukdomsförloppet när det kan vara tydligare att det finns en klinisk nytta för sjukdomsprogressionen. Däremot ska beslutet att inleda eller låta patienten kvarstå på behandling när en amyloidrelaterad hjärtskada är mer avancerad, som vid NYHA-klass III, fattas av

en läkare med kunskap om behandling av patienter med amyloidos eller kardiomyopati (se avsnitt 5.1). Det finns begränsade kliniska data för patienter med NYHA-klass IV.

Om patienten kräks kort efter intaget och Vyndaqel kapseln återfinns, bör om möjligt en ny Vyndaqel-dos ges. Om ingen kapsel återfinns behövs ingen extra dos och Vyndaqel-doseringen kan fortsätta nästa dag som vanligt.

Särskilda populationer

Äldre patienter

Ingen dosjustering krävs för äldre patienter (≥ 65 år) (se avsnitt 5.2).

Nedsatt lever- och njurfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med nedsatt njurfunktion eller lätt till måttligt nedsatt leverfunktion. Begränsade data finns tillgängliga för patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance mindre än eller lika med 30 ml/min). Tafamidis har inte studerats hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion och försiktighet rekommenderas (se avsnitt 5.2).

Pediatrik population

Det finns ingen relevant användning av tafamidis för en pediatrik population.

Administreringssätt

För oral användning.

De mjuka kapslarna ska sväljas hela och inte krossas eller delas. Vyndaqel kan tas med eller utan föda.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Fertila kvinnor ska använda lämplig preventivmetod under behandling med tafamidis och fortsätta att använda lämplig preventivmetod i en månad efter att behandlingen med tafamidis har avslutats (se avsnitt 4.6).

Tafamidis bör läggas till standardbehandlingen vid behandling av patienter med transtyretinamyloidos. Läkare bör övervaka patienterna och fortsätta utvärdera behovet av annan behandling, inklusive behovet av organtransplantation, som en del av denna standardbehandling. Eftersom det inte finns några tillgängliga data avseende användning av tafamidis vid organtransplantation bör tafamidis sättas ut hos patienter som genomgår organtransplantation.

Ökande värden vid leverfunktionstester och minskning av tyroxin kan inträffa (se avsnitt 4.5 och 4.8).

Detta läkemedel innehåller inte mer än 44 mg sorbitol per kapsel. Sorbitol är en källa till fruktos.

Additiv effekt av samtidigt administrerade läkemedel som innehåller sorbitol (eller fruktos) och födoingtag av sorbitol (eller fruktos) ska beaktas.

Innehåll av sorbitol i läkemedel för oralt bruk kan påverka biotillgängligheten av andra läkemedel för oralt bruk som administreras samtidigt.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Tafamidismeglumin 20 mg varken inducerade eller inhiberade cytokrom P450-enzymet CYP3A4 i en klinisk studie på friska frivilliga försökspersoner.

In vitro hämmar dock tafamidis effluxtransportören BCRP (bröstcancerresistent protein) vid dosen tafamidis 61 mg/dag med $IC_{50}=1,16 \mu M$ och kan orsaka läkemedelsinteraktioner vid kliniskt relevanta koncentrationer med substrat av denna transportör (t.ex. metotrexat, rosuvastatin, imatinib). I en klinisk studie på friska deltagare ökade exponeringen av BCRP-substratet rosuvastatin cirka tvåfaldigt efter upprepade dagliga doser på 61 mg tafamidis.

På samma sätt hämmar tafamidis upptagstransportörerna OAT1 och OAT3 (organiska anjontransportörer) med $IC_{50}=2,9 \mu M$ respektive $IC_{50}=2,36 \mu M$, och kan orsaka läkemedelsinteraktioner vid kliniskt relevanta koncentrationer med substrat av dessa transportörer (t.ex. icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel, bumetanid, furosemid, lamivudin, metotrexat, oseltamivir, tenofovir, ganciklovir, adefovir, cidofovir, zidovudin, zalcitabin). Baserat på *in vitro*-data fastställdes de högsta förväntade ändringarna av AUC för OAT1- och OAT3-substraten till mindre än 1,25 för dosen tafamidis 61 mg och därför förväntas inte hämning av OAT1- eller OAT3-transportörer av tafamidis resultera i kliniskt signifikanta interaktioner.

Inga interaktionsstudier har utförts för att bedöma andra läkemedels effekt på tafamidis.

Onormala laboratorietester

Tafamidis kan minska serumkoncentrationerna av totalt tyroxin, utan en samtidig förändring av fritt tyroxin (T4) eller tyreoidestimulerande hormon (TSH). Denna observation av totala tyroxinvärden kan sannolikt vara resultatet av minskad tyroxinbindning till eller förskjutning från TTR på grund av den höga bindningsaffiniteten som tafamidis har till TTR-tyroxinreceptorn. Inga motsvarande kliniska fynd som tyder på dysfunktionell tyreoida har observerats.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor

Fertila kvinnor ska använda effektiv preventivmetod under behandling med tafamidis och en månad efter avslutad behandling på grund av den långa halveringstiden.

Graviditet

Det finns inga data från användningen av tafamidis i gravida kvinnor. Djurstudier har visat utvecklingstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Tafamidis rekommenderas inte under graviditet eller till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel.

Amning

Tillgängliga djurdata har visat att tafamidis utsöndras i mjölk. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Tafamidis ska inte användas under amning.

Fertilitet

Ingen påverkan på fertiliteten har observerats vid icke-kliniska studier (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Baserat på den farmakodynamiska och farmakokinetiska profilen, förmodas tafamidis ha ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerhetsdata reflekterar 176 ATTR-CM-patienters exponering för 80 mg (administrerat som 4 x 20 mg) tafamidismeglumin som administrerades dagligen i en 30 månader lång placebokontrollerad studie av patienter som diagnostiserats med ATTR-CM (se avsnitt 5.1).

Biverkningsfrekvensen hos patienter som behandlades med 80 mg tafamidismeglumin liknade och var jämförbar med placebo.

Följande biverkningar rapporterades oftare hos patienter som behandlades med tafamidismeglumin 80 mg jämfört med placebo: flatulens [8 patienter (4,5%) jämfört med 3 patienter (1,7%)] och ökning av leverfunktionstest [6 patienter (3,4%) jämfört med 2 patienter (1,1%)]. Ett orsakssamband har inte fastställts.

Säkerhetsdata för tafamidis 61 mg finns från den öppna långsiktiga förlängningsstudien av läkemedlet.

Tabell över biverkningar

Biverkningarna listas nedan indelade efter organsystem (MedDRA) och frekvenskategorier enligt de vanliga standardbegreppen: mycket vanliga: ($\geq 1/10$), vanliga: ($\geq 1/100$ till $< 1/10$) och mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$ till $< 1/100$). Inom varje frekvensgrupp redovisas biverkningarna efter fallande svårighetsgrad. Biverkningarna i tabellen nedan härrör från kumulativa kliniska data från deltagare med ATTR-CM.

Systemorganklass	Vanliga
Magtarmkanalen	Diarré
Sjukdomar i hud och subkutan vävnad	Utslag Klåda

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom

Det finns minimal klinisk erfarenhet av överdosering. Under kliniska prövningar förtärde två patienter som diagnostiserats med ATTR-CM en enkeldos av tafamidismeglumin på 160 mg av misstag utan att några associerade biverkningar uppträdde. Den högsta dosen tafamidismeglumin som gavs till friska frivilliga i en klinisk prövning var 480 mg som en enkeldos. Det förekom en rapporterad behandlingsrelaterad biverkning av lindrigt hordeolum vid denna dos.

Behandling

Vid överdosering ska understödande standardbehandling sättas in efter behov.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga medel med verkan på nervsystemet, ATC-kod: N07XX08

Verkningsmekanism

Tafamidis är en selektiv stabiliserare av TTR. Tafamidis binder till TTR vid de tyroxinbindande ställena, stabiliserar tetrameren och hejdar dissociationen till monomerer, det steg som bestämmer progredieringshastigheten i den amyloidogena processen.

Farmakodynamisk effekt

Transtyretinamyloidosis är ett allvarligt funktionsnedsättande tillstånd som induceras av ackumuleringen av olika olösliga fibrillära proteiner, eller amyloid, i vävnaderna i tillräckliga mängder för att försämra den normala funktionen. Dissociationen av transtyretintetrameren till monomerer är det steg som bestämmer progredieringshastigheten vid patogenesis av transtyretinamyloidosis. De veckade monomererna denatureras delvis och producerar annorlunda vikta amyloidogena monomerintermediärer. Dessa intermediärer sätts därefter ihop på ett felaktigt sätt med lösliga oligomerer, profilament, filament och amyloidfibriller. Tafamidis binder (med negativt samband med varandra) till de två tyroxinbindande ställena på den nativa tetramerformen av transtyretin och förhindrar dissociationen till monomerer. Hämmningen av TTR-tetramerens dissociation är den logiska grunden till användning av tafamidis hos ATTR-CM-patienter.

En TTR-stabiliseringsanalys användes som farmakodynamisk markör och bedömde TTR-tetramerens stabilitet.

Tafamidis stabiliserade både TTR-tetrameren av vild typ och tetramererna av 14 TTR-varianter som analyserades kliniskt efter dosering med tafamidis en gång dagligen. Tafamidis stabiliserade också TTR-tetrameren för 25 varianter som analyserades *ex vivo*, vilket visade på TTR-stabilisering av 40 amyloidogena TTR-genotyper.

I en internationell randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad multicenterstudie (se avsnittet Klinisk effekt och säkerhet) observerades TTR-stabilisering vid månad 1 och bestod till och med månad 30.

Biomarkörer som associeras med hjärtsvikt (NT-proBNP och troponin I) gav bättre resultat med Vyndaqel än med placebo.

Klinisk effekt och säkerhet

Effekten visades i en internationell randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad multicenterstudie av 441 patienter med hereditär ATTR-CM eller ATTR-CM av vild typ fördelade på 3 grupper.

Patienterna randomiserades till antingen tafamidismeglumin 20 mg (n=88) eller 80 mg [administrerat som fyra 20 mg tafamidismegluminkapslar] (n=176) eller matchande placebo (n=177) en gång dagligen, utöver standardbehandlingen (t.ex. diuretika) i 30 månader. Behandlingstilldelningen stratifierades baserat på förekomst eller avsaknad av en TTR-genotypvariant och hur allvarlig (NYHA-klass) sjukdomen var vid baseline. I tabell 1 beskrivs patientdemografi och baselineegenskaper.

Tabell 1: Patientdemografi och baselineegenskaper

Egenskap	Poolat tafamidis N=264	Placebo N=177
Ålder – år		
Medelvärde (standardavvikelse)	74,5 (7,2)	74,1 (6,7)
Median (minimum, maximum)	75 (46, 88)	74 (51, 89)
Kön – antal (%)		
Män	241 (91,3)	157 (88,7)
Kvinnor	23 (8,7)	20 (11,3)
TTR-genotyp – antal (%)		
ATTRm	63 (23,9)	43 (24,3)
ATTRwt	201 (76,1)	134 (75,7)
NYHA-klass – antal (%)		
NYHA-klass I	24 (9,1)	13 (7,3)
NYHA-klass II	162 (61,4)	101 (57,1)
NYHA-klass III	78 (29,5)	63 (35,6)

Förkortningar: ATTRm=variant transtyretnamyloid, ATTRwt=transtyretnamyloid av vild typ, NYHA=New York Heart Association.

Den primära analysen använde en hierarkisk kombination som tillämpade metoden Finkelstein-Schoenfeld (F-S) på mortalitet oavsett orsak och frekvens för hjärtkärrelaterade sjukhusinläggningar, som definieras som antalet gånger en försöksperson läggs in på sjukhus (dvs. skrivs in på sjukhus) för hjärtkärrelaterad morbiditet. Metoden jämförde varje patient med var och en av de andra patienterna inom varje skikt parvist och därefter hierarkiskt med tillämpning av mortalitet oavsett orsak följt av frekvens av hjärtkärrelaterade sjukhusinläggningar när patienterna inte kan differentieras baserat på mortalitet.

Analysen visade en signifikant minskning ($p=0,0006$) av mortalitet oavsett orsak och frekvensen av hjärtkärrelaterade sjukhusinläggningar i poolat tafamidis 20 mg- och 80 mg-dosgruppen jämfört med placebo (tabell 2).

Tabell 2: Primär analys med tillämpning av metoden Finkelstein-Schoenfeld (F-S) på mortalitet oavsett orsak och frekvens av hjärtkärrelaterade sjukhusinläggningar

Primär analys	Poolat tafamidis N=264	Placebo N=177
Antal (%) försökspersoner vid liv* i månad 30	186 (70,5)	101 (57,1)
Genomsnitt för hjärtkärrelaterade sjukhusinläggningar under 30 månader (per patient per år) bland dem som var vid liv i månad 30 [†]	0,297	0,455
p-värde från F-S-metod	0,0006	

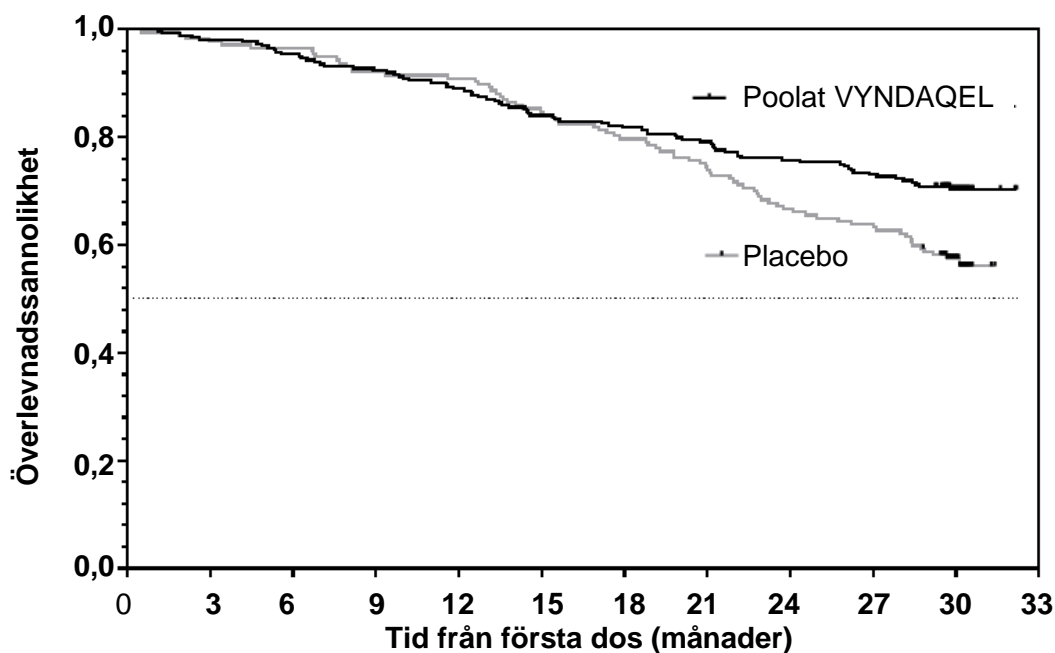
* Hjärtransplantation och implantation av mekaniska cirkulationsstöd anses vara indikatorer på att försökspersonen närmar sig slutskedet. Som sådana hanteras dessa försökspersoner i analysen som motsvarande döda. Därför inkluderas inte dessa försökspersoner i beräkningen av "Antal försökspersoner vid liv i månad 30" även om de är vid liv baserat på en uppföljningsbedömning av vital status vid 30 månader.

[†] Deskriptivt genomsnitt bland dem som överlevde de 30 månaderna.

Analys av enskilda komponenter i den primära analysen (mortalitet oavsett orsak och hjärtkärrelaterad sjukhusinläggning) visade också på signifikanta minskningar för tafamidis jämfört med placebo.

Farokvoten från Cox-regressionsmodellen med mortalitet oavsett orsak för poolat tafamidis var 0,698 (95 % KI 0,508, 0,958) vilket indikerar en riskreduktion på 30,2 % för dödsfall i förhållande till placebogruppen ($p=0,0259$). En Kaplan-Meier-kurva för tid till mortalitet oavsett orsak presenteras i figur 1.

Figur 1: Mortalitet oavsett orsak *



Försökspersoner som fortsatt löper risk
(kumulativa händelser)

Poolat	264	259	252	244	235	222	216	209	200	193	99	0
VYNDAQEL	0	5	12	20	29	42	48	55	64	71	78	78
Placebo	177	173	171	163	161	150	141	131	118	113	51	0
	0	4	6	14	16	27	36	46	59	64	75	76

* Hjärtrtransplantationer och mekaniska cirkulationsstöd hanteras som dödsfall. Farokvot från Cox-regressionsmodell med behandling, TTR-genotyp (variant och vild typ) och baselineklassificering enligt New York Heart Association (NYHA) (NYHA-klass I och -II i kombination och NYHA-klass III) som faktorer.

Det förekom signifikant färre hjärtkärlrelaterade sjukhusinläggningar med tafamidis jämfört med placebo med en riskreduktion på 32,4 % (tabell 3).

Tabell 3: Frekvens för hjärtkärlrelaterade sjukhusinläggningar

	Poolat tafamidis N=264	Placebo N=177
Totalt (%) antal försökspersoner med hjärtkärlrelaterade sjukhusinläggningar	138 (52,3)	107 (60,5)
Hjärtkärlrelaterade sjukhusinläggningar per år*	0,4750	0,7025
Behandlingsskillnad för poolat tafamidis jämfört med placebo (relativ riskkvot)*	0,6761	
p-värde*	< 0,0001	

Förkortning: NYHA=New York Heart Association.

* Den här analysen baserades på en Poisson-regressionsmodell med behandling, TTR-genotyp (variant och vild typ), och baselineklassificering enligt New York Heart Association (NYHA) (NYHA-klass I och II i kombination och NYHA-klass III), interaktion behandling-per-TTR-genotyp, och interaktion behandling-per-NYHA-baselineklassificering som faktorer.

Tafamidis behandlingseffekt på funktionell förmåga och hälsostatus bedömdes genom ett 6 minuters gångtest (6-Minute Walk Test, 6MWT) respektive KCCQ-OS-poäng (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-Overall Summary) (består av domänerna totalt symtom, fysisk begränsning, livskvalitet och social begränsning). En signifikant behandlingseffekt där tafamidis fungerade bättre observerades

först efter månad 6 och bestod till och med månad 30 både vad gäller 6MWT-avstånd och KCCQ-OS-poäng (tabell 4).

Tabell 4: 6MWT och KCCQ-OS- och domänpoäng per komponent

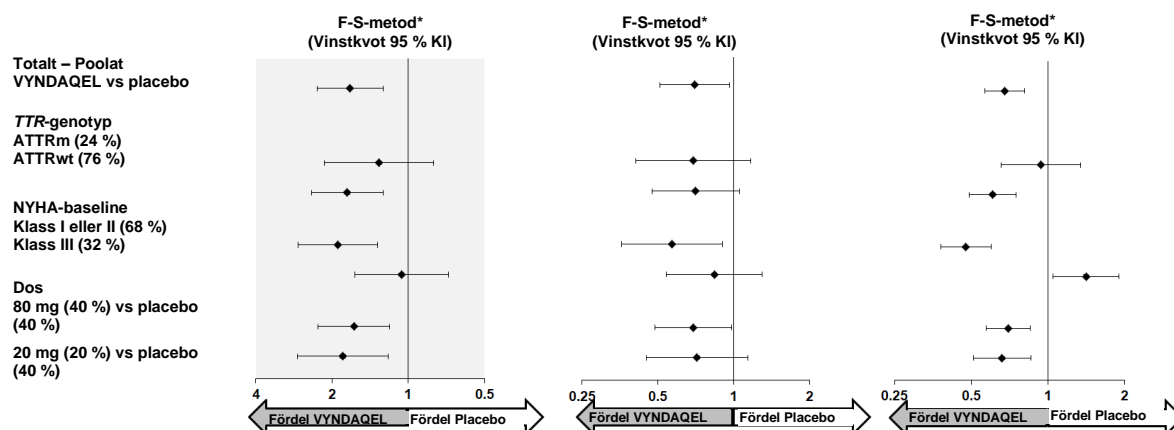
Effektmått	Genomsnittlig baseline (SD)		Förändring från baseline till månad 30, LSMean (SE)		Behandlings-skillnad från placebo LSMean (95 % KI)	p-värde
	Poolat tafamidis N=264	Placebo N=177	Poolat tafamidis	Placebo		
6MWT* (meter)	350,55 (121,30)	353,26 (125,98)	-54,87 (5,07)	-130,55 (9,80)	75,68 (57,56, 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

* Högre värden indikerar bättre hälsostatus.

Förkortningar: 6MWT=6-minuters gångtest; KCCQ-OS=Kansas City kardiomyopatifrågeformulär-övergripande sammanfattning; LS=minsta kvadrat; KI=konfidensintervall.

Resultat från F-S-metod uttryckt som vinstkvot för det kombinerade effektmåttet och dess komponenter (mortalitet oavsett orsak och frekvens för hjärnkärlrelaterade sjukhusinläggningar) visade konsekvent på bättre resultat för tafamidis jämfört med placebo per dos och i alla undergrupper (vild typ, variant och NYHA-klass I och II, samt III) med undantag för frekvensen för hjärnkärlrelaterade sjukhusinläggningar i NYHA-klass III (figur 2) som är högre i den tafamidisbehandlade gruppen jämfört med placebo (se avsnitt 4.2). Analyser av 6MWT och KCCQ-OS visade också på bättre resultat med tafamidis jämfört med placebo inom respektive undergrupp.

Figur 2: Resultat från F-S-metod och komponenter per undergrupp och dos



Förkortningar: ATTRm=variant transtyretinamyloid, ATTRwt=transtyretinamyloid av vild typ, F-S=Finkelstein-Schoenfeld, KI=konfidensintervall.

* F-S-resultaten uttrycktes med användning av vinstkvot (baserad på mortalitet oavsett orsak och frekvens för hjärnkärlrelaterad sjukhusinläggning). Vinstkvoten är antalet par av "vinster" för behandlade patienter delat med antalet "vinster" för placebo-patienter. Hjärtrtransplantationer och mekaniska cirkulationsstöd hanteras som dödsfall.

Genom att tillämpa F-S-metoden individuellt på varje dosgrupp reducerade tafamidis i doser på både 80 mg och 20 mg mortalitet av alla orsaker och frekvens av hospitaliseringar av kardiovaskulära orsaker jämfört med placebo (p=0,0030 respektive p=0,0048). Resultat från den primära analysen, 6MWT vid månad 30 och KCCQ-OS vid månad 30 var statistiskt signifikant för tafamidisdoser på både 80 mg och 20 mg jämfört med placebo, med liknande resultat för båda doserna.

Effektdata för tafamidis 61 mg är inte tillgängliga då denna formulering inte utvärderades i den randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade fas 3-studien. Den relativa biotillgängligheten av tafamidis 61 mg liknar tafamidismeglumin 80 mg vid steady-state (se avsnitt 5.2).

En supratherapeutisk, oral enkeldos på 400 mg tafamidismegluminlösning hos friska frivilliga visade ingen förlängning av QTc-intervallet.

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för tafamidis för alla grupper av den pediatriiska populationen för behandling av transtyretinamyloidos (information om pediatriisk användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter oral administrering av den mjuka kapseln en gång dagligen uppnås maximal toppkoncentration (C_{max}) inom i genomsnitt (t_{max}) 4 timmar för tafamidis 61 mg och 2 timmar för tafamidismeglumin 80 mg (4 x 20 mg) efter dosering vid fastande. Samtidig administrering av en måltid med högt fett- och kaloriinnehåll förändrade absorptionshastigheten men inte omfattningen av absorptionen. Dessa resultat stöder administrering av tafamidis såväl med som utan föda.

Distribution

Tafamidis har hög plasmaproteinbindningsgrad (> 99 %). Distributionsvolymen vid steady state är 18,5 liter.

Omfattningen av tafamidis bindning till plasmaproteiner har utvärderats med användning av plasma från djur och plasma från människor. Tafamidis affinitet för TTR är högre än för albumin. I plasma är det därför sannolikt att tafamidis hellre binder till TTR trots den signifikant högre koncentrationen av albumin (600 μ M) i relation till TTR (3,6 μ M).

Metabolism och eliminering

Det finns inga belägg för biliär utsöndring av tafamidis hos människa. Prekliniska data tyder på att tafamidis metaboliseras genom glukuronidering och utsöndras via gallan. Detta metaboliseringssätt är tänkbart hos människa eftersom ungefär 59 % av den totalt administrerade dosen återfinns i feces och ungefär 22 % i urinen. Baserat på populationsfarmakokinetiska resultat är synbar oral clearance av tafamidis 0,263 l/tim och populationens genomsnittliga halveringstid är cirka 49 timmar.

Dos- och tidslinjäritet

Exponering från dosering med tafamidismeglumin en gång dagligen ökade med ökande dos upp till 480 mg enkeldos och multipla doser upp till 80 mg/dag. Ökningarna var i allmänhet proportionella till nästintill proportionella mot dosen och clearance av tafamidis låg på samma nivå över tid.

Den relativa biotillgängligheten av tafamidis 61 mg liknar tafamidismeglumin 80 mg vid steady state. Tafamidis och tafamidismeglumin är inte utbytbara baserat på antal mg.

Farmakokinetiska parametrar var likartade efter engångs- respektive upprepad administrering av 20 mg tafamidismeglumin, vilket tyder på att nedbrytningen av tafamidis varken induceras eller inhiberas.

Resultat från dosering av 15 mg till 60 mg oral lösning av tafamidismeglumin en gång dagligen i 14 dagar visade att steady state hade uppnåtts dag 14.

Särskilda populationer

Nedsatt leverfunktion

Farmakokinetiska data tyder på sänkt systemisk exponering (cirka 40 %) och ökad total clearance (0,52 l/tim jämfört med 0,31 l/tim) av tafamidismeglumin hos patienter med måttligt nedsatt

leverfunktion (Child-Pugh 7–9) jämfört med hos friska försökspersoner på grund av en större obunden fraktion av tafamidis. Eftersom patienter med måttligt nedsatt leverfunktion har lägre TTR-nivåer än friska personer är dosjustering inte nödvändig eftersom tafamidis stökiometri med sitt målprotein TTR torde vara tillräckligt för att stabilisera TTR-tetrameren. Exponeringen för tafamidis hos patienter med nedsatt leverfunktion är okänd.

Nedsatt njurfunktion

Tafamidis har inte utvärderats specifikt i en dedikerad studie av patienter med nedsatt njurfunktion. Inverkan av kreatininclearance på tafamidis farmakokinetik utvärderades i en populationsfarmakokinetisk analys av patienter med kreatininclearance högre än 18 ml/min. Farmakokinetiska beräkningar indikerade ingen skillnad i synbar oral clearance av tafamidis hos patienter med kreatininclearance lägre än 80 ml/min jämfört med dem med en kreatininclearance högre än eller lika med 80 ml/min. Dosjustering för patienter med nedsatt njurfunktion anses inte nödvändig.

Äldre

Grundat på populationsfarmakokinetiska resultat hade personer ≥ 65 år i genomsnitt 15 % lägre beräknad synbar oral clearance vid steady state jämfört med personer under 65 år. Emellertid resulterar skillnaden i clearance i < 20 % ökning av genomsnittlig C_{\max} och AUC jämfört med yngre personer och är inte kliniskt signifikant.

Farmakokinetiska/farmakodynamiska förhållanden

In vitro-data tyder på att tafamidis inte hämmar cytokrom P450-enzymerna CYP1A2, CYP3A4, CYP3A5, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 och CYP2D6 på något avgörande sätt. Tafamidis förväntas inte orsaka kliniskt relevant läkemedelsinteraktion på grund av induktion av CYP1A2, CYP2B6 eller CYP3A4.

In vitro-studier tyder på att det är osannolikt att tafamidis orsakar läkemedelsinteraktioner vid kliniskt relevanta koncentrationer med substrat av UDP-glukuronosyltransferas (UGT) systemiskt. Tafamidis kan hämma intestinala UGT1A1-aktiviteter.

Tafamidis visade en låg potential att hämma multiläkemedelsresistent protein (MDR1) (även känt som P-glykoprotein; P-gp) systemiskt och i magtarmkanalen, organisk katjontransportör 2 (OCT2), multiläkemedels- och toxinutdrivande transportör 1 (MATE1) och MATE2K, organisk anjontransporterande polypeptid 1B1 (OATP1B1) och OATP1B3 vid kliniskt relevanta koncentrationer.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, fertilitet och tidig embryonal utveckling, gentoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa. I allmäntoxicitets- och karcinogenicitetsstudier framstod levern som målorgan för toxicitet hos de olika arterna som testats. Leverpåverkan sågs vid exponeringar som var ungefär lika med human AUC vid steady state vid den kliniska dosen 61 mg tafamidis.

I en studie av utvecklingstoxicitet hos kanin sågs en lätt ökning av skelettmissbildningar och -variationer, aborter hos några honor, minskad embryofetal överlevnad samt lägre fostervikt vid exponeringar cirka $\geq 2,1$ gånger human AUC vid steady state vid den kliniska dosen 61 mg tafamidis.

I en studie av pre- och postnatal utveckling hos råttor sågs lägre överlevnad och vikt hos avkomman efter att moderdjuret dosadministrerats med tafamidis under dräktighet och digivning med doser om 15 och 30 mg/kg/dag. Sänkt vikt hos avkomman för handjur stod i samband med sen sexuell mognad (preputial separation) vid 15 mg/kg/dag. Försämrade prestationsförmåga i ett vattenlabyrinttest av inlärning och minne observerades vid 15 mg/kg/dag. NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) för

livskraftighet och tillväxt hos avkomman i F1-generationen efter dosadministrering till moderdjuret med tafamidis under dräktighet och digivning var 5 mg/kg/dag (human ekvivalent dos = 0,8 mg/kg/dag), en dos som är ungefär lika med den kliniska dosen på 61 mg tafamidis.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselns hölje

Gelatin (E 441)
Glycerin (E 422)
Röd järnoxid (E 172)
Sorbitan
Sorbitol (E 420)
Mannitol (E 421)
Renat vatten

Kapselns innehåll

Makrogol 400 (E 1521)
Polysorbat 20 (E 432)
Povidon (K-värde 90)
Butylerad hydroxytoluen (E 321)

Tryckfärg (Opacode white)

Etanol
Isopropylalkohol
Renat vatten
Makrogol 400 (E 1521)
Polyvinylacetatftalat
Propylenglykol (E 1520)
Titandioxid (E 171)
Ammoniumhydroxid (E 527) 28 %

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/PA/alu/PVC-alu perforerat endosblister.

Förpackningsstorlekar: en förpackning med 30 x 1 mjuka kapslar och en flerpack innehållande 90 (3 förpackningar med 30 x 1) mjuka kapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 16 november 2011
Datum för den senaste förnyelsen: 22 juli 2016

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

31.8.2023

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.