

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

VYNDAQEL 61 mg yumuşak kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Tafamidis..... Her kapsülde 61 mg

Yardımcı maddeler:

Sorbitol44 mg

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Yumuşak kapsül.

Üzerinde beyaz mürekkep ile "VYN 61" yazılı, kırmızımsı kahverengi, opak, dikdörtgen yumuşak kapsül

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

VYNDAQEL, erişkin hastalarda vahşi tip veya herediter transtiretin aracılı amiloidoz (ATTR-KM) kardiyomiyopatisi tedavisi için endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Tedavi, amiloidoz veya kardiyomiyopatili hastaların yönetiminde bilgili bir doktorun gözetimi altında başlatılmalıdır.

Spesifik tıbbi öykü veya kalp yetmezliği veya kardiyomiyopatili işaret eden bulgular ile başvuran hastalarda şüphelenildiğinde tafamidise başlamadan önce, ATTR-KM'yi teyit etmek ve AL amiloidozunu dışlamak için amiloidoz veya kardiyomiyopati yönetiminde bilgili bir doktor tarafından etiyolojik tanı, kemik sintigrafisi ve kan/idrar değerlendirmesi ve/veya biyopsi ile histolojik değerlendirme ve vahşi tip veya kalıtsal olarak karakterize transtiretin (TTR) genotiplemesi gibi uygun değerlendirme araçları kullanılarak yapılmalıdır.

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Önerilen doz, günde bir kez ağız yoluyla alınan 1 adet 61 mg VYNDAQEL (tafamidis) kapsüldür (bkz. bölüm 5.1).



Bir adet VYNDAQEL 61 (tafamidis), 80 mg tafamidis meglumine karşılık gelir. Tafamidis ve tafamidis meglumin, mg bazında birbirinin yerine geçmez (bkz. bölüm 5.2).

VYNDAQEL, hastalık seyrinde klinik yararın daha belirgin olabileceği, mümkün olan en erken zamanda başlatılmalıdır. Buna karşılık, NYHA Sınıf III'te olduğu gibi amiloide bağlı kardiyak hasar daha ileri olduğunda, tedaviye başlama veya tedaviyi sürdürme kararı, amiloidoz veya kardiyomiyopatisi olan hastaların yönetiminde bilgili bir doktor tarafından verilmelidir (bkz. bölüm 5.1). NYHA Sınıf IV hastalara dair sınırlı klinik veri mevcuttur.

Dozlamadan sonra kusma olursa ve VYNDAQEL kapsülün bozulmadan kaldığı tespit edilirse, mümkünse ek bir VYNDAQEL dozu verilmelidir. Eğer kapsül tespit edilmezse ek doza gerek yoktur; ertesi gün doza her zamanki gibi devam edilir.

Uygulama şekli:

VYNDAQEL, oral yoldan yemeklerle birlikte veya tek başına alınabilir.

Yumuşak kapsüller bütün halinde yutulmalı, ezilmemeli veya bölünmemelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalar için doz ayarlaması gerekmez. Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalara dair sınırlı veri mevcuttur (kreatinin klerensi 30 ml/dk'ya eşit veya daha az) (bkz. bölüm 5.2).

Karaciğer yetmezliği:

Hafif ve orta şiddette karaciğer yetmezliği olan hastalar için doz ayarlaması gerekmez. Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda tafamidis çalışılmamıştır ve dikkatli olunması önerilir (bkz. bölüm 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyonda tafamidis kullanımı yoktur.

Geriatrik popülasyon :

Yaşlı hastalarda (≥ 65 yaş) doz ayarlamasına gerek yoktur (bkz. bölüm 5.2).

4.3.Kontrendikasyonlar

VYNDAQEL, etkin maddeye ya da bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık durumunda kontrendikedir.

4.4.Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Çocuk sahibi olma potansiyeli olan kadınlar, VYNDAQEL alırken uygun doğum kontrolü kullanmalı ve VYNDAQEL ile tedaviyi bıraktıktan sonra 1 ay boyunca uygun doğum kontrolü kullanmaya devam etmelidir (bkz. bölüm 4.6).

VYNDAQEL transtiretin amiloidozu olan hastalarda standart tedaviye eklenmelidir. Doktorlar hastaları izlemeli ve bu tedavi standardının bir parçası olarak organ nakli ihtiyacı da dahil diğer tedavilere olan ihtiyacı değerlendirmeye devam etmelidir. Organ nakli sonrası tafamidis kullanımı ile ilgili veri bulunmadığından, organ nakli yapılan hastalarda VYNDAQEL kesilmelidir.

Karaciğer fonksiyon testlerinde artış ve tiroksinde düşüş meydana gelebilir (bkz. bölüm 4.5).



Yardımcı maddeler

VYNDAQEL ile birlikte kullanılan ürünlerdeki sorbitolün (veya fruktoz) ve besinle alınan sorbitolün (veya fruktoz) ek etkisi de dikkate alınmalıdır.

Oral kullanılan ürünlerdeki sorbitol miktarı beraber kullanıldığı diğer oral ilaçların biyoyararlanımını etkileyebilir.

Bu tıbbi ürün, her kapsülde 44 mg sorbitol içerir. Nadir kalıtsal fruktoz intolerans problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Sağlıklı gönüllülerde yapılan klinik bir çalışmada 20 mg tafamidis meglumin, sitokrom P450 enzimi CYP3A4'ü indüklememiş veya inhibe etmemiştir.

In vitro ortamda tafamidis, 61 mg/gün tafamidis dozunda $IC_{50}=1,16 \mu M$ ile efluks taşıyıcı BCRP'yi (meme kanserine dirençli protein) inhibe etmektedir ve 61 mg/gün tafamidis dozunun ardından, bu taşıyıcının substratlarıyla (örneğin metotreksat, rosuvastatin, imatinib) klinik açıdan anlamlı konsantrasyonlarda ilaç-ilac etkileşimlerine neden olabilmektedir. Sağlıklı gönüllülerin katıldığı bir klinik çalışmada BCRP substratı rosuvastatine maruz kalma günlük çoklu doz 61 mg tafamidis uygulaması sonrası yaklaşık olarak 2 kat artmıştır.

Benzer şekilde tafamidis, $IC_{50}=2,9 \mu M$ ile OAT1 ve $IC_{50}=2,36 \mu M$ ile OAT3 (organik anyon taşıyıcıları) alım taşıyıcılarını inhibe etmektedir ve bu taşıyıcıların substratları (örneğin nonsteroidal antiinflatuvar ilaçlar, bumetanid, furosemid, lamivudin, metotreksat, oseltamivir, tenofovir, gansiklovir, adefovir, sidofovir, zidovudin, zalsitabin) ile klinik açıdan anlamlı konsantrasyonlarda ilaç-ilac etkileşimlerine neden olabilmektedir. *In vitro* ortamda elde edilen verilere göre OAT1 ve OAT3 substratlarının EAA'sında öngörülen maksimum değişikliklerin, tafamidis 61 mg dozu için 1,25'ten düşük olduğu belirlenmiştir; bu nedenle tafamidis tarafından OAT1 veya OAT3 taşıyıcılarının inhibe edilmesinin klinik açıdan anlamlı etkileşimler ile sonuçlanması beklenmemektedir.

Diğer tıbbi ürünlerin tafamidis üzerindeki etkisini değerlendiren hiçbir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Laboratuvar testi anormallliği

Tafamidis, serbest tiroksin (T4) veya tiroit stimüle edici hormonda (TSH) eşlik eden bir değişiklik olmadan toplam tiroksin serum konsantrasyonlarını azaltabilmektedir. Toplam tiroksin değerlerindeki bu gözlemin sebebi, tafamidisin transtiretin (TTR) tiroksin reseptörüne bağlanma eğiliminin yüksek olması nedeniyle tiroksin bağlanmasının veya TTR'den ayrılmasının azalması olabilir. Tiroit işlev bozukluğu ile tutarlı herhangi bir klinik bulgu gözlenmemiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk sahibi olma potansiyeli olan kadınlar, VYNDAQEL alırken uygun doğum kontrolü kullanmalı ve uzun yarılanma ömrü sebebiyle VYNDAQEL ile tedaviyi bıraktıktan sonra 1 ay boyunca uygun doğum kontrolü kullanmaya devam etmelidir.



Gebelik dönemi

VYNDAQEL'in hamile kadınlarda kullanımı ile ilgili veri yoktur. Hayvan çalışmalarından elde edilen bulgulara dayanarak (bkz. bölüm 5.3), VYNDAQEL hamile kadınlara uygulandığında fetüste zarara neden olabilir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda gelişimsel toksisite görülmüştür (bkz. bölüm 5.3).

Gebelik döneminde ve hamile kalma potansiyeli olan ve doğum kontrol yöntemi uygulamayan kadınlarda VYNDAQEL kullanılması önerilmez.

Laktasyon dönemi

Var olan veriler tafamidisin anne sütüne geçtiğini göstermiştir. Yeni doğana/bebeğe olan etkisi göz ardı edilemez. VYNDAQEL emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği /Fertilite

Klinik dışı çalışmalarda fertilite bozukluğu gözlenmemiştir (bkz. bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Farmakodinamik ve farmakokinetik profil göz önünde bulundurulduğunda tafamidisin, araç ve makine kullanma kabiliyeti üzerinde hiçbir etkisinin olmadığına ya da ihmal edilebilir bir etkisinin olduğuna inanılmaktadır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

Güvenlik verileri, 30 aylık plasebo kontrollü çalışmada günlük 80 mg (4x 20 mg olarak uygulanan) tafamidis meglumin verilen ATTR-KM'li 176 hastanın maruziyetini yansıtmaktadır (bkz. bölüm 5.1)

80 mg tafamidis meglumin ile tedavi edilen hastalardaki advers olayların sıklığı, plasebo ile benzer ve karşılaştırılabilir olmuştur.

Aşağıdaki advers olaylar plaseboya kıyasla 80 mg tafamidis meglumin ile tedavi edilen hastalarda daha sık bildirilmiştir: Şişkinlik [8 hasta (%4,5)'ya kıyasla 3 hasta (%1,7)] ve karaciğer fonksiyon testi artışı [6 hasta (%3,4)'ya kıyasla 2 hasta (%1,1)]. Nedensel bir ilişki kurulmamıştır.

Tafamidis 61 mg güvenlik verileri açık etiket uzun dönem uzatma çalışmasından elde edilmiştir.

Advers olaylar, sistem/organ sınıfı ve aşağıda belirtilen sisteme göre belirlenmiş sıklık kategorisine göre sınıflandırılmıştır; çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($> 1/10.000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor). Sıklık gruplarındaki advers olaylar azalan ciddiyete göre sıralanmıştır. Aşağıda verilen advers etkiler ATTR-KM katılımcıları arasında kümülatif klinik verilerden elde edilmiştir.

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: İshal

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Kaşıntı, döküntü



Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Belirtiler

Doz aşımı konusunda minimum düzeyde klinik deneyim mevcuttur. Klinik çalışmalar sırasında ATTR-KM tanısı konan iki hasta, yanlılıkla tek bir 160 mg tafamidis meglumin dozu almıştır ve bununla ilişkili herhangi bir advers olay olmamıştır. Klinik bir çalışmada sağlıklı gönüllülere tek doz olarak verilen en yüksek tafamidis meglumin dozu 480 mg olmuştur. Bu dozda hafif şiddetli arpacık şeklinde tedaviye bağlı bir advers olay raporlanmıştır

Uygulama

Doz aşımı durumunda gerekli standart destekleyici tedbirler alınmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1.Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Diğer sinir sistemi ilaçları,

ATC kodu: N07XX08

Etki mekanizması

Tafamidis, TTR'nin seçici bir stabilizörüdür. Tafamidis, tiroksin bağlanma bölgelerinden TTR'ye bağlanarak tetrameri stabilize etmekte ve amiloidojenik süreçte hız sınırlayıcı adım olan monomerlere ayrışmayı yavaşlatmaktadır.

Farmakodinamik etkiler

Transtiretin amiloidozu, dokularda normal işlevi bozacak miktarlarda çeşitli çözünmeyen fibriller proteinlerin veya amiloidlerin birikmesinden kaynaklanan ciddi derecede zayıflatıcı bir durumdur. Transtiretin tetramerinin monomerlere ayrışması, transtiretin amiloidozunun patogenezindeki hız sınırlayıcı adımdır. Katlanmış monomerler, kısmi denatürasyona uğrayarak farklı şekilde katlanmış monomer amiloidojenik ara ürünler oluşturmaktadır. Bu ara ürünler daha sonra hatalı bir şekilde birleşerek çözünür oligomerler, profilamentler, filamentler ve amiloid fibrilleri haline gelmektedir. Tafamidis, tetramerik formda olan transtiretinin üzerindeki iki tiroksin bağlanma bölgesine bağlanarak monomerlere ayrışmayı önlemektedir. TTR tetramer ayrışmasının inhibisyonu, ATTR-KM hastalarında tafamidis kullanımının gerekçesini oluşturmaktadır.

Farmakodinamik bir belirteç olarak bir TTR stabilizasyon miktar tayini kullanılmıştır ve TTR tetramerinin stabilitesi değerlendirilmiştir.

Tafamidis hem vahşi tip TTR tetrameri hem de klinik olarak test edilen 14 TTR varyantını günlük bir doz tafamidis verilmesinin ardından stabilize etmiştir. Tafamidis ayrıca *ex vivo* test edilen 25 değişkenin TTR tetramerini stabilize ederek 40 amiloidojenik TTR genotipi için TTR stabilizasyon özelliği göstermiştir.



Çok merkezli, uluslararası, çift kör, plasebo kontrollü, randomize bir çalışmada (bkz. klinik etkililik ve güvenlik bölümü), 1. ayda TTR dengelemesi gözlenmiş ve 30. ay boyunca korunmuştur.

Kalp yetmezliği (NT-proBNP ve Troponin I) ile ilişkili biyobelirteçler, plasebo yerine VYNDAQEL lehinde olmuştur.

Klinik etkililik ve güvenlik

Etkililik, vahşi tip veya kalıtsal ATTR-KM bulunan 441 hastada yapılan çok merkezli, uluslararası, çift kör, plasebo kontrollü, randomize 3 kollu bir çalışmada gösterilmiştir.

Hastalar standart bakıma (örn. diüretikler) ek olarak, 30 ay boyunca randomize bir şekilde günde bir kez 20 mg (n=88) veya 80 mg [dört adet 20 mg tafamidis meglumine kapsülü şeklinde verilmiştir] (n=176) tafamidis meglumine veya bunlara karşılık gelen plasebo (n=177) gruplarına ayrılmıştır. Tedavi ataması, varyant bir TTR genotipinin varlığı ya da yokluğuna ve hastalığın başlangıç düzeyi şiddetine (NYHA Sınıfı) göre yapılmıştır. Tablo 1, hasta demografik özelliklerini ve başlangıç düzeyi özelliklerini açıklamaktadır.

Tablo 1: Hasta demografisi ve başlangıç düzeyi özellikleri

Özellik	Toplam tafamidis N=264	Plasebo N=177
Yaş — yıl		
Ortalama (standart sapma)	74,5 (7,2)	74,1 (6,7)
Medyan (minimum, maksimum)	75 (46, 88)	74 (51, 89)
Cinsiyet — sayı (%)		
Erkek	241 (91,3)	157 (88,7)
Kadın	23 (8,7)	20 (11,3)
TTR genotipi — sayı (%)		
ATTRm	63 (23,9)	43 (24,3)
ATTRwt	201 (76,1)	134 (75,7)
NYHA Sınıfı — sayı (%)		
NYHA Sınıf I	24 (9,1)	13 (7,3)
NYHA Sınıf II	162 (61,4)	101 (57,1)
NYHA Sınıf III	78 (29,5)	63 (35,6)

Kısaltmalar: ATTRm = değişken transtiretin amiloid, ATTRwt = vahşi tip transtiretin amiloid, NYHA = New York Kalp Derneği.

Primer analiz, tüm nedenlere bağlı ölüm ve kardiyovasküler nedenlere bağlı hospitalizasyon (kişinin kardiyovasküler morbiditeden dolayı hastaneye yatma sayısı olarak tanımlanır. Mesela hastaneye kabul) sıklığına Finkelstein-Schoenfeld (F-S) metodu uygulayarak hiyerarşik bir kombinasyon kullanmıştır. Bu yöntem her bir hastayı aynı sınıftaki diğer hastalar ile çiftler halinde karşılaştırmaktadır. Hastaların mortaliteye bağlı ayrıştırılmadığı zamanlarda tüm nedenlere bağlı ölüm ve bunu takip eden kardiyovasküler nedenlere bağlı hospitalizasyon sıklığını kullanarak hiyerarşik bir şekilde gerçekleştirmektedir.

Bu analiz, plaseboya göre toplam tafamidis 20 mg ve 80 mg doz grubunda tüm nedenlere bağlı ölümlerde ve kardiyovasküler nedenlere bağlı hospitalizasyon sıklığında önemli bir azalma ($p = 0,0006$) göstermiştir (Tablo 2).



Tablo 2: Tüm nedenlere bağlı ölüm ve kardiyovasküler nedenlere bağlı hospitalizasyon sıklığının Finkelstein-Schoenfeld (F-S) Yöntemi kullanılarak yapılan birincil analizi

Primer analiz	Toplam Tafamidis N=264	Plasebo N=177
30. ayda hayatta olan* gönüllü sayısı (%)	186 (70,5)	101 (57,1)
30. ayda [†] hayatta olanların 30 ay boyunca (yıllık hasta başına) ortalama kardiyovasküler nedenlere bağlı hospitalizasyon sayısı	0,297	0,455
F-S yöntemiyle elde edilen p değeri	0,0006	

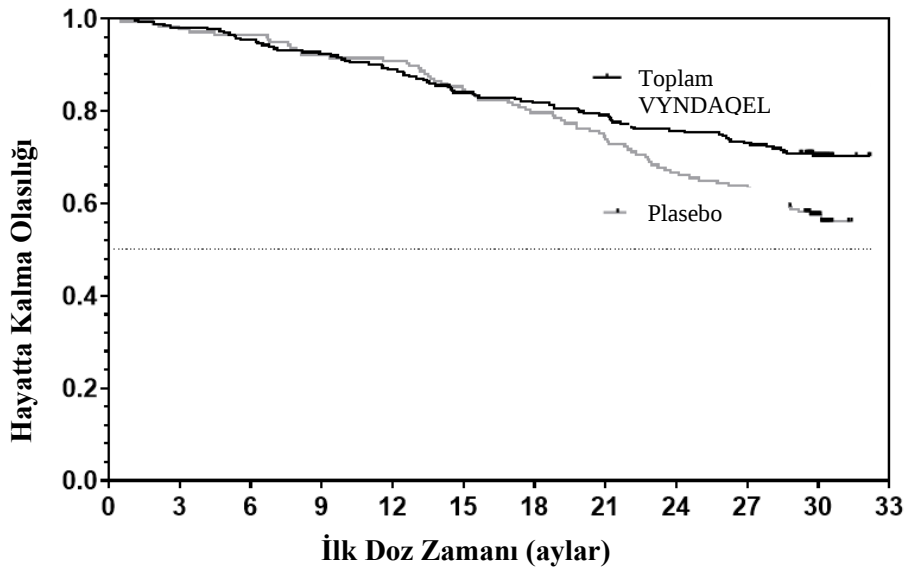
*Kalp nakli ve mekanik kalp yardımcı cihaz implantasyonu, son aşamaya yaklaşmanın göstergeleri olarak kabul edilir. Dolayısıyla, bu gönüllüler analizde ölüme eşdeğer olarak ele alınır. Bu nedenle bu gönüllüler 30 aylık yaşamsal durum takip değerlendirmesine göre hayatta olsalar bile, "30. aydaki Hayatta Olan Gönüllü Sayısı"na dahil edilmezler.

[†] 30 ay hayatta kalanların betimsel ortalamasıdır.

Primer analizin (tüm nedenlere bağlı ölüm ve kardiyovasküler nedenlere bağlı hospitalizasyon) her bir komponentinin özel olarak değerlendirmesi plaseboya kıyasla tafamidis için önemli düşüşler göstermiştir.

Toplam tafamidis için tüm nedenlere bağlı ölüm oranının Cox orantılı tehlike modelinden elde edilen tehlike oranı 0,698 (%95 GA 0,508, 0,958) olmuştur; bu da plasebo grubuna (p=0,0259) göre ölüm riskinde %30,2'lik bir düşüşe işaret etmektedir. Tüm nedenlere bağlı ölüm oranının Kaplan-Meier zaman-olay grafiği Şekil 1'de verilmiştir.

Şekil 1: Tüm nedenlere bağlı ölüm oranı*



**Risk altında kalan hastalar
(kümülatif olaylar)**

Toplam	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
Plasebo	177	173	171	163	161	150	141	131	118	113	51	0
	0	4	6	14	16	27	36	46	59	64	75	76

* Kalp nakline ve mekanik kalp yardımcı cihazlarına ölüm olarak değerlendirilmiştir. Tedavi, TTR genotipi (değişken ve vahşi tip) ve New York Kalp Derneği (NYHA) Başlangıç düzeyi sınıflandırması (birleştirilmiş NYHA Sınıf I ve II ve NYHA Sınıf III) faktörleriyle yapılan Cox orantılı tehlike modelinden elde edilen tehlike oranı.



Plasebo ile karşılaştırıldığında %32,4 oranında risk azalmasıyla tafamidis kardiyovasküler nedenlere bağlı hospitalizasyon sayıları çok daha düşük olmuştur (Tablo 3).

Tablo 3: Kardiyovasküler nedenlere bağlı hospitalizasyon sıklığı

	Toplam Tafamidis N=264	Plasebo N=177
Kardiyovasküler nedenlere bağlı hospitalizasyon toplam hasta sayısı (%)	138 (52,3)	107 (60,5)
Yıllık kardiyovasküler nedenlere bağlı hospitalizasyon sayısı*	0,4750	0,7025
Plasebo tedavisiyle karşılaştırıldığında birleştirilmiş tafamidis farkı (bağıl risk oranı)*	0,6761	
p değeri*	<0,0001	

Kısaltma: NYHA=New York Kalp Derneği.

* Bu analiz için tedavi, TTR genotipi (değişken ve doğal fenotip), New York Kalp Derneği (NYHA) Başlangıç düzeyi sınıflandırması (birleştirilmiş NYHA Sınıf I ve II ve NYHA Sınıf III), TTR genotip etkileşimine göre tedavi ve NYHA Başlangıç düzeyi sınıflandırması etkileşim terimleri faktörleriyle yapılan bir Poisson gerileme modeli esas alınmıştır.

Tafamidis fonksiyonel kapasite ve sağlık durumu üzerindeki tedavi etkisi 6 Dakika Yürüyüş Testi (6MWT) ve Kansas Şehri Kardiyomiyopati Anketi Genel Özet (KCCQ-OS) skoru (toplam semptom, fiziksel kısıt, yaşam kalitesi ve sosyal kısıt alanlarından oluşur) ile değerlendirilmiştir. Tafamidis lehine belirgin bir tedavi etkisi ilk olarak 6. ayda gözlenmiştir ve hem 6MWT mesafesi hem de KCCQ-OS skoru bakımından 30. aya kadar tutarlı kalmıştır (Tablo 4).

Tablo 4: 6MWT ve KCCQ-OS ve bileşen alan skorları

Sonlanım noktaları	Başlangıç Düzeyi Ortalaması (SD)		Başlangıç düzeyinden 30. aya kadar olan değişiklik, LS ortalaması (SE)		Tedavinin plaseboda farkı LS ortalaması (%95 GA)	p değeri
	Toplam Tafamidis N=264	Plasebo N=177	Toplam Tafamidis	Plasebo		
6MWT (metre)	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

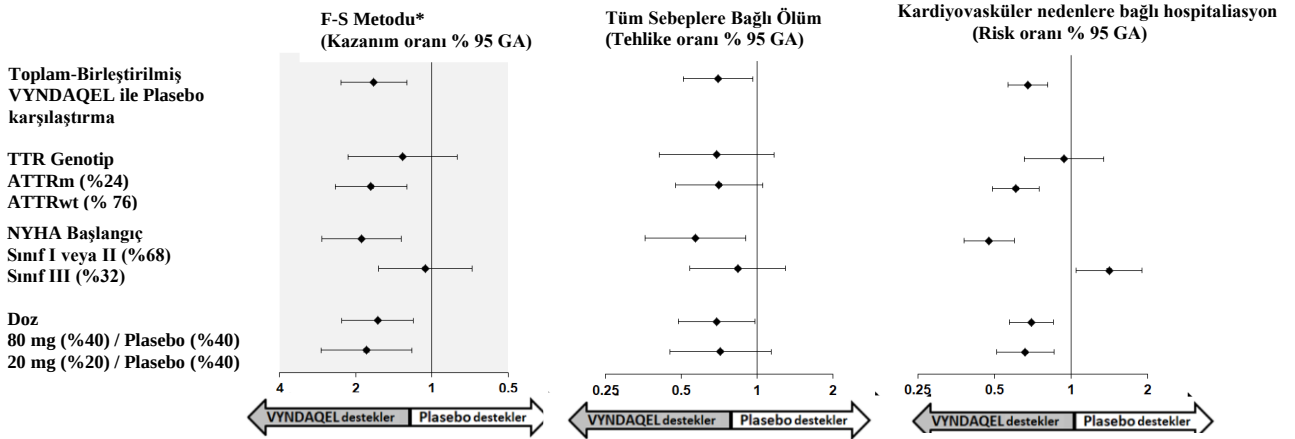
* Daha yüksek değerler daha iyi sağlık durumunu gösterir

Kısaltmalar: 6MWT = 6 Dakika Yürüme Testi; KCCQ-OS = Kansas City Kardiyomiyopati Anketi Genel Özeti; LS = en küçük kareler; GA = güven aralığı.

Kombine sonlanım noktası ve bileşenleri (tüm nedenlere bağlı ölüm oranı ve kardiyovasküler nedenlere bağlı hospitalizasyon sıklığı) için kazanma oranıyla temsil edilen F-S yöntemi sonuçları, doza ve tüm alt gruplara göre (NYHA sınıf III'deki kardiyovasküler nedenle bağlı hospitalizasyon sıklığı hariç (şekil 2) vahşi tip, varyant ve NYHA sınıf I ve II) tutarlı bir şekilde plaseboya karşı tafamidisi (tafamidis ile tedavi edilen grup ile plasebo kıyaslandığında daha sonuçlar daha yüksektir) desteklemiştir (bkz. bölüm 4.2). 6MWT ve KCCQ-OS analizleri de her bir alt grup içinde plaseboya göre tafamidisi desteklemiştir.



Şekil 2: F-S Yönteminin ve alt gruba ve doza göre bileşenlerin sonuçları



Kısaltmalar: ATTRm = değişken transtiretin amiloid, ATTRwt = vahşi tipte transtiretin amiloid, FS = Finkelstein-Schoenfeld, GA = Güven Aralığı.

* Kazanma oranı kullanılarak sunulan F-S sonuçlarıdır (tüm nedenlere bağlı ölüm ve kardiyovasküler nedenlere bağlı hospitalizasyon sıklığını esas almaktadır). Kazanma oranı, tedavi edilen hasta "kazanma" çifti sayısının plasebo hastalarının "kazanma" çifti sayısına bölümüdür.

Kalp nakline ve mekanik kalp yardımcı cihazlarına ölüm olarak değerlendirilmiştir.

F-S yöntemi her doz grubuna ayrı ayrı uygulandığında tafamidis, hem 80 mg hem de 20 mg dozu için tüm nedenlere bağlı ölüm oranının ve kardiyovasküler nedenlere bağlı hospitalizasyon sıklığının kombinasyonunu plaseboya kıyasla (sırasıyla $p=0,0030$ ve $p=0,0048$) azaltmıştır. Birincil analiz sonuçları, 30. aydaki 6MWT ve 30. aydaki KCCQ-OS, plaseboya kıyasla 80 mg ve 20 mg tafamidis meglumin dozları için istatistiksel olarak anlamlı olmuş ve her iki doz için de benzer sonuçlar elde edilmiştir.

VYNDALCEL 61 mg çift kör, plasebo kontrollü, randomize faz 3 çalışmada değerlendirilmediğinden bu formülasyon için güvenlik verileri mevcut değildir. Tafamidis 61 mg bağlı biyoyararlanımı, kararlı halde 80 mg tafamidis meglumine benzerdir (bkz. Bölüm 5.2).

Sağlıklı gönüllülere ağız yolu ile verilen tedavi edici seviyenin üzerinde tek doz 400 mg tafamidis meglumin solüsyonu, QTc aralığında uzama göstermemiştir.

Avrupa İlaç Ajansı, transtiretin amiloidozu için pediatrik popülasyonun tüm alt gruplarında tafamidis ile yapılan çalışmaların sonuçlarını sunma yükümlülüğünü kaldırmıştır (pediatrik kullanım ile ilgili bilgi için bkz. bölüm 4.2).

5.2.Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim

Yumuşak kapsülün günde bir kez ağız yoluyla uygulanmasından sonra, en yüksek pik konsantrasyona (C_{maks}) açlık durumunda dozlandıktan sonra tafamidis 61 mg için 4 saat tafamidis meglumin 80 mg (4×20 mg) için ise 2 saatlik bir medyan sürede (t_{maks}) ulaşılmıştır. Birlikte verilen yüksek yağlı, yüksek kalorili bir öğün, emilim hızını değiştirmiştir, fakat emilim miktarını değiştirmemiştir. Bu sonuçlar, tafamidisin yiyeceklerle beraber ya da ayrı verilmesini desteklemektedir.



Dağılım

Tafamidis, plazma içinde yüksek oranda proteine bağlıdır (>%99). Görünür kararlı hal dağılım hacmi 18,5 litredir.

Tafamidisin plazma proteinlerine bağlanma derecesi, hayvan ve insan plazması kullanılarak değerlendirilmiştir. Tafamidisin TTR'ye yatkınlığı, albümine kıyasla daha fazladır. Bu nedenle tafamidis plazmadaki TTR'ye (3,6 µM) göre oldukça yüksek albümin (600 µM) konsantrasyonuna rağmen tercihi olarak TTR'ye bağlanır.

Biyotransformasyon

Klinik öncesi verilere dayanarak tafamidisin glukuronidasyon ile metabolize edildiği ileri sürülmektedir.

Eliminasyon

Tafamidisin insanlarda safra yolu ile vücuttan dışarı atıldığına dair somut bir kanıt yoktur. Klinik öncesi verilere dayanarak tafamidisin safra yoluyla vücuttan dışarı atıldığı ileri sürülmektedir. Uygulanan toplam dozun yaklaşık %59'u dışkıda ve yaklaşık %22'si idrarda geri kazanıldığı için bu biyolojik dönüşüm yolu insanlarda olasıdır. Popülasyon farmakokinetik sonuçlarına dayanarak, tafamidisin ağız yoluyla görünür klerensi 0,263 l/saattir ve popülasyonun ortalama yarılanma ömrü yaklaşık 49 saattir.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum

Tek dozun 480 mg'a kadar ve çoklu dozların 80 mg/güne kadar arttırılmasıyla günde bir defa tafamidis meglumin doz maruziyeti de artmıştır. Genel olarak artışlar doza orantılı veya yakın orantılı olmuştur ve tafamidis klerensi zamanla sabit hale gelmiştir.

Tafamidis 61 mg bağlı biyoyararlanımı, kararlı halde 80 mg tafamidis meglumine benzerdir. Tafamidis ve tafamidis meglumin, mg bazında birbirinin yerine geçmez.

Farmakokinetik parametreler, tek ve tekrarlanan 20 mg tafamidis meglumin dozu uygulamasından sonra benzer olmuştur ve bu da tafamidis metabolizmasının indüklenmediğini veya inhibe edilmediğini göstermektedir.

14 gün boyunca ağız yoluyla günde bir kez 15 mg ila 60 mg tafamidis meglumin solüsyon doz uygulaması sonuçları kararlı hale 14. günde ulaşıldığını göstermiştir.

Özel popülasyonlar

Karaciğer yetmezliği

Farmakokinetik veriler, sağlıklı gönüllülerle karşılaştırıldığında tafamidis serbest fraksiyonunun daha yüksek olmasından dolayı orta derecede karaciğer yetmezliği olan (7-9 Child-Pugh skoru dahil) hastalarda tüm vücudu etkileyen maruziyetin azaldığını (yaklaşık %40) ve tafamidis meglumin toplam klerensinin arttığını (0,52 l/sa ve 0,31 l/sa farkı) göstermiştir. Orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalar sağlıklı gönüllülere göre daha düşük TTR seviyelerine sahip olduğundan dolayı dozun ayarlanması gerekli değildir, çünkü tafamidisin hedef proteini TTR ile birlikte stokiyometrisi, TTR tetramerinin dengelenmesi için yeterli olacaktır. Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda tafamidis maruziyeti bilinmemektedir.

Böbrek yetmezliği

Tafamidis, böbrek yetmezliği olan hastalarla ayrıca yapılan bir çalışmada özel olarak değerlendirilmemiştir. Kreatinin klerensinin tafamidis farmakokinetiği üzerindeki etkisi, k



klerensi 18 ml/dk'dan büyük olan hastalarda yapılan bir popülasyon farmakokinetik analizinde değerlendirilmiştir. Farmakokinetik tahminler, kreatinin klerensi 80 ml/dk'dan küçük olan hastalar ile kreatinin klerensi 80 ml/dk'ya eşit veya büyük olan hastalar kıyaslandığında tafamidisin görünür oral klerensinde hiçbir farklılık göstermemiştir. Böbrek yetmezliği olan hastalar için doz ayarlaması gerekmez. Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalara dair sınırlı veri mevcuttur (kreatinin klerensi 30 ml/dk'ya eşit veya daha az).

Yaşlılar

Popülasyon farmakokinetiği sonuçlarına göre 65 yaş altındaki gönüllülere kıyasla 65 yaş ve üstündeki gönüllülerin kararlı haldeki tahmini görünür oral klerens ortalamasına göre %15 daha düşük olmuştur. Bununla birlikte, klerens farkı daha genç gönüllülere kıyasla ortalama C_{maks} ve EAA değerlerinde %20'den düşük bir artışa neden olmaktadır ve klinik açıdan anlamlı değildir.

Farmakokinetik/farmakodinamik ilişkiler

In vitro ortamda elde edilen veriler, tafamidisin sitokrom P450 enzimleri olan CYP1A2, CYP3A4, CYP3A5, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ve CYP2D6'yı önemli ölçüde inhibe etmediğini göstermiştir. CYP1A2, CYP2B6 veya CYP3A4'ün indüklenmesi nedeniyle tafamidisin klinik açıdan anlamlı ilaç etkileşimine neden olması beklenmemektedir.

In vitro ortamda yapılan çalışmalar, tafamidisin UDP glukuronosiltransferaz (UGT) substratları ile tüm vücudu etkileyen klinik açıdan anlamlı ilaç etkileşimlerine neden olmasının olası olmadığını göstermektedir. Tafamidis, UGT1A1'in bağırsak etkinliklerini inhibe edebilmektedir.

Tafamidis, tüm vücutta ve gastrointestinal (GI) kanalda Çoklu İlaç Dirençli Proteini (MDR1) (P-glikoprotein; P-gp olarak da bilinir) organik katyon taşıyıcı 2'yi (OCT2), çoklu ilaç ve toksin ekstrüzyon taşıyıcı 1'i (MATE1) ve MATE2K'yi, organik anyon taşıyan polipeptit 1B1'i (OATP1B1) ve OATP1B3'ü klinik açıdan anlamlı konsantrasyonlarda inhibe etme açısından düşük bir potansiyel göstermiştir.

5.3.Klinik öncesi güvenlik verileri

Klinik dışı veriler, geleneksel güvenlik farmakolojisi, doğurganlık ve erken embriyo gelişimi, genotoksisite ve kanserojenlik potansiyeli çalışmalarına göre insanlar için özel bir tehlike göstermemiştir. Tekrarlı doz toksisite ve karsinojenisite çalışmalarında karaciğer test edilen farklı türlerde zehirli (toksik) olma durumu için bir hedef organ olarak görülmüştür. Karaciğer etkileri, tafamidisin 61 mg klinik dozunda kararlı halde insan EAA değerine eşit maruziyetlerde görülmüştür.

Tavşanlarda yapılan bir gelişime yönelik toksisite çalışmasında tafamidisin 61 mg klinik dozunda kararlı halde insan EAA değerinin yaklaşık 2,1 katı ve üzerindeki maruziyetlerde iskelet yapısal bozuklukları ve varyasyonlarında hafif bir artış, birkaç dişide düşük yapma, embriyo-fetal sağkalımda düşüş ve fetal ağırlıklarda azalma gözlenmiştir.

Tafamidis ile sıçanlarda yapılan doğum öncesi ve sonrası gelişim çalışmasında hamilelik ve emzirme sırasında annelere 15 ve 30 mg/kg/gün dozlar verilmesinin ardından yavru sağkalımının azaldığı ve yavru ağırlıklarının düştüğü kaydedilmiştir. Erkeklerde yavru ağırlıklarının düşmesi, 15 mg/kg/gün dozda cinsel olgunlaşmadaki gecikme (preputial ayrılma) ile ilişkilendirilmiştir. 15 mg/kg/gün dozda öğrenme ve hafıza için yapılan bir su labirenti testinde performans bozukluğu gözlenmiştir. Hamilelik ve emzirme sırasında annelere tafamidis dozu verilmesinin ardından F1 nesli yavrulardaki canlılık ve büyüme NOAEL'i 5 mg/kg/gün (insan eşdeğeri tafamidis dozu = 0,8 mg/kg/gün) olmuştur; bu doz tafamidisin 61 mg klinik dozuna neredeyse eşittir.



6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Polietilen glikol 400 (E 1521)
Polisorbat 20 (E 432)
Povidon (K değeri 90)
Bütıl hidroksitoluen (E321)

Kapsül kabuğu:

Jelatin (E 441) (sığır kaynaklı)
Sorbitol özel gliserin karışımı
Kırmızı demir oksit (E 172)
Saf su

Beyaz baskı mürekkebi (Beyaz opacode):

Alkol SDA 35A
Amonyum hidroksit (E 527)
İzopropil alkol
Saf su
Polietilen glikol (E 1521)
Polivinil asetat ftalat
Propilen glikol (E 1520)
Titanyum dioksit (E 171)

6.2.Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3.Raf ömrü

24 aydır.

6.4.Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız
Orijinal ambalajında saklayınız.

6.5.Ambalajın niteliği ve içeriği

Kutuda, Al folyo kapaklı PVC/OPA/Al/PVC blister
30 kapsül

6.6.Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği”ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik”lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Pfizer PFE İlaçları A.Ş.
Esentepe Mah. Büyükdere Cad.
Levent 199 Blok No: 199 İç Kapı No: 106



Şişli / İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2021/ 383

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

Ruhsat tarihi: 21.10.2021

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

