

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Vyndaqel 20 mg μαλακά καψάκια

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε μαλακό καψάκιο περιέχει 20 mg μικροκονιοποιημένου tafamidis μεγλυμίνης ισοδύναμα με 12,2 mg tafamidis.

Έκδοχο με γνωστή δράση:

Κάθε μαλακό καψάκιο δεν περιέχει περισσότερα από 44 mg σορβιτόλης (E 420).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Μαλακό καψάκιο.

Κίτρινο, αδιαφανές, επίμηκες (περίπου 21 mm) καψάκιο στο οποίο αναγράφεται «VYN 20» με κόκκινο μελάνι.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Vyndaqel ενδείκνυται για τη θεραπεία της σχετιζόμενης με την τρανσθυρετίνη αμυλοείδωσης σε ενήλικες ασθενείς με σταδίου 1 συμπτωματική πολυνευροπάθεια για την επιβράδυνση της περιφερικής νευρολογικής δυσλειτουργίας.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία πρέπει να ξεκινήσει υπό την επίβλεψη ενός ιατρού με γνώση στην αντιμετώπιση ασθενών με σχετιζόμενη με την τρανσθυρετίνη αμυλοειδική πολυνευροπάθεια (ATTR-PN).

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση του tafamidis μεγλυμίνης είναι 20 mg χορηγούμενα από του στόματος ;άπαξ ημερησίως

Το tafamidis και το tafamidis μεγλυμίνης δεν είναι εναλλάξιμα με βάση την ανά mg περιεκτικότητά τους.

Εάν προκύψει έμετος μετά τη χορήγηση και αναγνωριστεί το άθικτο καψάκιο του Vyndaqel, τότε θα πρέπει να χορηγηθεί μία επιπλέον δόση του Vyndaqel, εάν είναι δυνατόν. Εάν δεν αναγνωριστεί

κανένα καψάκιο, τότε δεν απαιτείται επιπλέον δόση και η χορήγηση συνεχίζεται την επόμενη ημέρα ως συνήθως.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σε ηλικιωμένους ασθενείς (≥ 65 ετών) (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηπατική και νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας για ασθενείς με νεφρική ή ήπια και μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Υπάρχουν περιορισμένα διαθέσιμα δεδομένα σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης χαμηλότερη από ή ίση με 30 ml/min). Το tafamidis μεγλουμίνης δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία και συνιστάται προσοχή (βλ. παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν υπάρχει σχετική χρήση του tafamidis στον παιδιατρικό πληθυσμό.

Τρόπος χορήγησης

Από στόματος χρήση.

Τα μαλακά καψάκια πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα και να μην συνθλίβονται ή τεμαχίζονται. Το Vyndaqel μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν κατάλληλα μέτρα αντισύλληψης όταν λαμβάνουν το tafamidis μεγλουμίνης και να συνεχίζουν να χρησιμοποιούν κατάλληλα μέτρα αντισύλληψης για 1 μήνα μετά από τη διακοπή της θεραπείας με tafamidis μεγλουμίνης (βλ.παράγραφο 4.6).

Το tafamidis μεγλουμίνης πρέπει να προστίθεται στην καθιερωμένη θεραπεία ασθενών με ATTR-PN. Οι ιατροί πρέπει να παρακολουθούν τους ασθενείς και να συνεχίζουν να αξιολογούν την ανάγκη για άλλη θεραπεία, συμπεριλαμβανομένης της ανάγκης για μεταμόσχευση ήπατος, ως μέρος της καθιερωμένης θεραπείας. Καθώς δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τη χρήση του tafamidis μεγλουμίνης κατόπιν μεταμόσχευσης ήπατος, το tafamidis μεγλουμίνης θα πρέπει να διακοπεί σε ασθενείς που υποβάλλονται σε μεταμόσχευση ήπατος.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν περιέχει περισσότερα από 44 mg σορβιτόλης σε κάθε καψάκιο. Η σορβιτόλη είναι πηγή φρουκτόζης.

Η προσθετική επίδραση των συγχορηγούμενων προϊόντων που περιέχουν σορβιτόλη (ή φρουκτόζη) και της πρόσληψης σορβιτόλης (ή φρουκτόζης) μέσω της διατροφής θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη.

Η περιεκτικότητα της σορβιτόλης σε φαρμακευτικά προϊόντα για από στόματος χρήση μπορεί να επηρεάσει τη βιοδιαθεσιμότητα άλλων συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων για από στόματος χρήση.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Σε μια κλινική μελέτη σε υγιείς εθελοντές, τα 20 mg tafamidis μεγλυμίνης δεν προκάλεσε επαγωγή ή αναστολή του ενζύμου CYP3A4 του κυτοχρώματος P450.

In vitro το tafamidis αναστέλλει τον μεταφορέα εκροής BCRP (πρωτεΐνη αντίστασης στον καρκίνο του μαστού) με $IC_{50}=1,16 \mu M$ και ενδέχεται να προκαλέσει αλληλεπιδράσεις μεταξύ φαρμάκων σε κλινικά σημαντικές συγκεντρώσεις με υποστρώματα αυτού του μεταφορέα (π.χ. μεθοτρεξάτη, ροσουβαστατίνη, ιματινίμπη). Σε μια κλινική μελέτη σε υγιείς συμμετέχοντες, η έκθεση του υποστρώματος της BCRP ροσουβαστατίνης αυξήθηκε περίπου στο διπλάσιο μετά από πολλαπλές δόσεις με ημερήσια δοσολογία tafamidis 61 mg.

Ομοίως, το tafamidis αναστέλλει τους μεταφορείς πρόσληψης OAT1 και OAT3 (μεταφορείς οργανικών ανιόντων) με $IC_{50}=2,9 \mu M$ και $IC_{50}=2,36 \mu M$, αντίστοιχα, και ενδέχεται να προκαλέσει αλληλεπιδράσεις μεταξύ φαρμάκων σε κλινικά σημαντικές συγκεντρώσεις με υποστρώματα αυτών των μεταφορέων (π.χ. μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, βουμετανίδη, φουροσεμίδη, λαμβουδίνη, μεθοτρεξάτη, οσελταμιβίρη, τενοφοβίρη, γκανκυκλοβίρη, αδεφοβίρη, σιδοφοβίρη, ζιδοβουδίνη, ζαλσιταβίνη). Με βάση τα *in vitro* δεδομένα, οι μέγιστες προβλεπόμενες αλλαγές στην AUC των υποστρωμάτων των OAT1 και OAT3 προσδιορίστηκε ότι είναι χαμηλότερες από 1,25 για τη δόση των 20 mg του tafamidis μεγλυμίνης. Συνεπώς, η αναστολή των μεταφορέων OAT1 ή OAT3 από το tafamidis δεν αναμένεται να προκαλέσει κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις.

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπίδρασης για την αξιολόγηση της επίδρασης άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στο tafamidis μεγλυμίνης.

Παθολογικές τιμές εργαστηριακών εξετάσεων

Το tafamidis μπορεί να μειώσει τις συγκεντρώσεις της ολικής θυροξίνης στον ορό χωρίς συνοδό αλλαγή της ελεύθερης θυροξίνης (T4) ή της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης (TSH). Αυτή η παρατήρηση για τις τιμές ολικής θυροξίνης μπορεί να είναι αποτέλεσμα της μειωμένης δέσμευσης της θυροξίνης ή της παρεκτόπισης από την τρανσθυρετίνη (TTR), λόγω της υψηλής συγγένειας δέσμευσης που έχει το tafamidis στον υποδοχέα θυροξίνης της TTR. Δεν έχουν παρατηρηθεί αντίστοιχα κλινικά ευρήματα συμβατά με δυσλειτουργία του θυρεοειδούς.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Θα πρέπει να χρησιμοποιούνται αντισυλληπτικά μέτρα από γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το tafamidis μεγλυμίνης, και για ένα μήνα μετά τη διακοπή της θεραπείας, λόγω της παρατεταμένης ημίσειας ζωής.

Κύηση

Δεν υπάρχουν δεδομένα από τη χορήγηση του tafamidis μεγλυμίνης σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπτυξιακή τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Το tafamidis μεγλυμίνης δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της κύησης και σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία που δεν χρησιμοποιούν αντισύλληψη.

Θηλασμός

Τα διαθέσιμα δεδομένα από ζώα έχουν δείξει ότι το tafamidis απεκκρίνεται στο γάλα. Δεν μπορεί να αποκλειστεί ο κίνδυνος για νεογνότητα/βρέφη. Το tafamidis μεγλυμίνης δεν θα πρέπει να λαμβάνεται κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

Γονιμότητα

Δεν έχει παρατηρηθεί δυσλειτουργία ως προς τη γονιμότητα σε μη κλινικές μελέτες (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Με βάση το φαρμακοδυναμικό και το φαρμακοκινητικό προφίλ, το tafamidis μεγλουμίνης θεωρείται ότι δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Τα συνολικά κλινικά δεδομένα εκφράζουν την έκθεση 127 ασθενών με ATTR-PN σε 20 mg tafamidis μεγλουμίνης χορηγούμενο καθημερινά για χρονική περίοδο 538 ημερών κατά μέσο όρο (κυμαινόμενη από 15 έως 994 ημέρες). Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις ήταν γενικά ήπιες ή μέτριας σοβαρότητας.

Κατάλογος των ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις παρατίθενται παρακάτω ανά κατηγορία οργάνου συστήματος (SOC) του MedDRA και ανά κατηγορίες συχνότητας με χρήση της τυπικής συνθήκης: Πολύ συχνές ($\geq 1/10$), Συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$) και Όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), Σε κάθε κατηγορία συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται κατά σειρά φθίνουσας σοβαρότητας. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται παρακάτω σε μορφή πίνακα, όπως αναφέρθηκαν από το κλινικό πρόγραμμα, εκφράζουν τη συχνότητα με την οποία εμφανίστηκαν στη διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη Φάσης 3 (Fx-005).

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Ουρολοίμωξη
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Διάρροια
	Άλγος άνω κοιλιακής χώρας

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω:

Ελλάδα

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων
Μεσογείων 284
GR-15562 Χολαργός, Αθήνα
Τηλ: + 30 21 32040380/337
Φαξ: + 30 21 06549585
Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

Κύπρος

Φαρμακευτικές Υπηρεσίες
Υπουργείο Υγείας
CY-1475 Λευκωσία
Τηλ: +357 22608607
Φαξ: + 357 22608669
Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα

Υπάρχει ελάχιστη κλινική εμπειρία με την υπερδοσολογία. Κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών, δύο ασθενείς που διαγνώστηκαν με σχετιζόμενη με την τρανσθυρετίνη αμυλοειδική μυοκαρδιοπάθεια (ATTR-CM) κατάποσαν ακούσια μία δόση tafamidis μεγλουμίνης 160 mg χωρίς την εμφάνιση οποιωνδήποτε σχετιζόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών. Η υψηλότερη δόση tafamidis μεγλουμίνης που χορηγήθηκε σε υγιείς εθελοντές σε μια κλινική δοκιμή ήταν 480 mg ως εφάπαξ δόση. Αναφέρθηκε μία σχετιζόμενη με τη θεραπεία ανεπιθύμητη ενέργεια ήπιας κριθής σε αυτήν τη δόση.

Αντιμετώπιση

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, θα πρέπει να εφαρμόζονται τα τυπικά υποστηρικτικά μέτρα, όπως απαιτείται.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Άλλα φάρμακα του νευρικού συστήματος, κωδικός ATC: N07XX08

Μηχανισμός δράσης

Το tafamidis είναι ένας εκλεκτικός σταθεροποιητής της TTR. Το tafamidis δεσμεύεται στην TTR στις θέσεις δέσμησης της θυροξίνης, σταθεροποιώντας το τετραμερές και επιβραδύνοντας τον διαχωρισμό σε μονομερή, το ρυθμο-καθοριζόμενο βήμα στη διαδικασία της αμυλοειδογένεσης.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η σχετιζόμενη με την τρανσθυρετίνη αμυλοείδωση είναι μια κατάσταση που προκαλεί βαριά αναπηρία που επάγεται από τη συσσώρευση διαφόρων αδιάλυτων ινωδών πρωτεϊνών, ή αμυλοειδούς, εντός των ιστών, σε ποσότητες ικανές να επηρεάσουν τη φυσιολογική λειτουργία. Ο διαχωρισμός του τετραμερούς τρανσθυρετίνης σε μονομερή είναι το ρυθμο-καθοριστικό βήμα στην παθογένεια της αμυλοείδωσης σχετιζόμενης με την τρανσθυρετίνη. Τα αναδιπλούμενα μονομερή υφίστανται μερική αλλοίωση ώστε να παράγουν εναλλακτικά αναδιπλούμενα μονομερή αμυλοειδογενή ενδιάμεσα προϊόντα. Στη συνέχεια, αυτά τα ενδιάμεσα προϊόντα συναθροίζονται λανθασμένα σε διαλυτά oligομερή, προνημάτια, νημάτια και αμυλοειδή ινίδια. Το tafamidis δεσμεύεται με αρνητική συνεργατικότητα στις δύο θέσεις δέσμησης της θυροξίνης στη φυσική τετραμερή μορφή τρανσθυρετίνης, αποτρέποντας τον διαχωρισμό σε μονομερή. Η αναστολή του διαχωρισμού του τετραμερούς TTR αποτελεί το σκεπτικό για τη χρήση του tafamidis στην επιβράδυνση της εξέλιξης της νόσου σε ασθενείς με ATTR-PN σταδίου 1.

Χρησιμοποιήθηκε μια δοκιμασία σταθεροποίησης της TTR ως φαρμακοδυναμικός δείκτης και αξιολόγησε τη σταθερότητα του τετραμερούς TTR.

Το tafamidis σταθεροποίησε τόσο το τετραμερές TTR φυσικού τύπου όσο και τα τετραμερή 14 παραλλαγών TTR που εξετάστηκαν κλινικά μετά από χορήγηση δόσης tafamidis άπαξ ημερησίως. Το tafamidis σταθεροποίησε επίσης το τετραμερές της TTR για 25 παραλλαγές που εξετάστηκαν *ex vivo*, καταδεικνύοντας συνεπώς τη σταθεροποίηση της TTR 40 αμυλοειδογενών γονοτύπων TTR.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η βασική μελέτη του tafamidis μεγλουμίνης σε ασθενείς, με ATTR-PN σταδίου 1 ήταν μία πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη διάρκειας 18 μηνών. Η μελέτη αξιολόγησε την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του tafamidis μεγλουμίνης 20 mg χορηγούμενου μία φορά ημερησίως σε 128 ασθενείς με ATTR-PN οι οποίοι έφεραν την Val30Met μετάλλαξη και βρίσκονταν κυρίως στο στάδιο 1 της νόσου. 126 από τους 128 ασθενείς δεν χρειάζονταν σε μόνιμη βάση βοήθεια στη βάδιση. Οι μετρήσεις των πρωτευόντων εκβάσεων ήταν η Βαθμολογία Δυσλειτουργίας λόγω της Νευροπάθειας του Κάτω Άκρου (NIS-LL – μια εκτίμηση της νευρολογικής εξέτασης των κάτω άκρων από τον ιατρό) και η κλίμακα Norfolk για την Ποιότητα της Ζωής - Διαβητική Νευροπάθεια (Norfolk QOL-DN – μία έκβαση που δηλώνεται από τον ασθενή, συνολική βαθμολογία για την ποιότητα της ζωής [TQOL]). Μεταξύ των άλλων μετρήσεων έκβασης περιλαμβάνονταν οι σύνθετες βαθμολογίες της λειτουργικότητας των μεγάλων νευρικών ινών (αγωγιμότητα των νευρών, ουδός δόνησης και ανταπόκριση καρδιακού ρυθμού στη βαθιά αναπνοή - HRDB) και των μικρών νευρικών ινών (άλγος θερμότητας και ουδός ψύξης και HRDB) και διατροφικές αξιολογήσεις χρησιμοποιώντας τον τροποποιημένο δείκτη μάζας σώματος (mBMI – ο BMI πολλαπλασιαζόμενος επί την αλβουμίνη ορού σε g/L). Ογδόντα έξι από τους 91 ασθενείς που ολοκλήρωσαν την περίοδο θεραπείας 18 μηνών εντάχθηκαν, στη συνέχεια, σε μια ανοικτή μελέτη επέκτασης, όπου όλοι έλαβαν 20 mg tafamidis μεγλουμίνης άπαξ ημερησίως για 12 μήνες ακόμα.

Μετά από 18 μήνες θεραπείας, περισσότεροι ασθενείς υπό θεραπεία με tafamidis μεγλυμίνης έδειξαν ανταπόκριση βάσει της NIS-LL (αλλαγή μικρότερη των 2 βαθμών στην NIS-LL). Τα αποτελέσματα στις προκαθορισμένες αναλύσεις των πρωτευόντων καταληκτικών σημείων παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα:

Vyndaqel έναντι Εικονικού φαρμάκου: NIS-LL και TQOL τον Μήνα 18 (Μελέτη Fx-005)		
	Εικονικό Φάρμακο	Vyndaqel
Προκαθορισμένη Ανάλυση ITT	N=61	N=64
Ανταπόκριση στην NIS-LL (% Ασθενών)	29,5%	45,3%
Διαφορά (Vyndaqel μείον Εικονικό φάρμακο)	15,8%	
95% CI της Διαφοράς (τιμή p)	-0,9%, 32,5% (0,068)	
TQOL Αλλαγή από την Έναρξη LSMean (SE)	7,2 (2,36)	2,0 (2,31)
Διαφορά στους LSMeans (SE)	-5,2 (3,31)	
95% CI της Διαφοράς (τιμή p)	-11,8, 1,3 (0,116)	
Προκαθορισμένη ανάλυση αξιολογήσιμης αποτελεσματικότητας	N=42	N=45
Ανταπόκριση στην NIS-LL (% Ασθενών)	38,1%	60.0%
Διαφορά (Vyndaqel μείον Εικονικό φάρμακο)	21,9%	
95% CI της Διαφοράς (τιμή p)	1,4%, 42,4% (0,041)	
TQOL Αλλαγή από την Έναρξη LSMean (SE)	8,9 (3,08)	0,1 (2,98)
Διαφορά στους LSMeans (SE)	-8,8 (4,32)	
95% CI της Διαφοράς (τιμή p)	-17,4, -0,2 (0,045)	
Στην προκαθορισμένη ανάλυση ανταπόκρισης του ITT στην NIS-LL, οι ασθενείς που διέκοψαν πριν το χρονικό σημείο των 18 μηνών λόγω μεταμόσχευσης ήπατος ταξινομήθηκαν ως μη ανταποκριθέντες. Η προκαθορισμένη ανάλυση αξιολογήσιμης αποτελεσματικότητας χρησιμοποίησε τα δεδομένα που παρατηρήθηκαν στους ασθενείς αυτούς που ολοκλήρωσαν τη 18-μηνη θεραπεία σύμφωνα με το πρωτόκολλο.		

Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία έδειξαν ότι η θεραπεία με tafamidis μεγλυμίνης είχε ως αποτέλεσμα μικρότερη επιδείνωση της νευρολογικής λειτουργίας και βελτίωση της διατροφικής κατάστασης (mBMI) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, όπως φαίνεται στον ακόλουθο πίνακα.

Μεταβολές στα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία από την Έναρξη έως τον Μήνα 18 LS Mean (Τυπικό σφάλμα) (Πληθυσμός με πρόθεση για θεραπεία) (Μελέτη Fx-005)				
	Εικονικό Φάρμακο N=61	Vyndaqel N=64	Τιμή p	% μεταβολή με το Vyndaqel σε σχέση με το εικονικό φάρμακο
Μεταβολή NIS-LL από την έναρξη LS Mean (SE)	5,8 (0,96)	2,8 (0,95)	0,027	-52%
Μεταβολή λειτουργικότητας μεγάλων ινών από την έναρξη LS Mean (SE)	3,2 (0,63)	1,5 (0,62)	0,066	-53%
Μεταβολή λειτουργικότητας μικρών ινών από την έναρξη LS Mean (SE)	1,6 (0,32)	0,3 (0,31)	0,005	-81%
Μεταβολή mBMI από την έναρξη LS Mean (SE)	-33,8 (11,8)	39,3 (11,5)	<0,0001	ΔΕ

Το mBMI προέκυψε ως γινόμενο της αλβουμίνης ορού και του Δείκτη Μάζας Σώματος. Βάσει ανάλυσης της διακύμανσης με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις με τη μεταβολή από την έναρξη ως την εξαρτημένη μεταβλητή, ενός αδόμητου πίνακα συνδιακυμάνσεων, της θεραπείας, του μήνα και της αλληλεπίδρασης μεταξύ θεραπείας και μήνα ως σταθερών επιδράσεων και του ασθενούς ως τυχαίας επίδρασης στο μοντέλο.
ΔΕ= Δεν εφαρμόζεται

Στην ανοιχτή μελέτη επέκτασης, ο ρυθμός μεταβολής στην NIS-LL κατά τη διάρκεια των 12 μηνών της θεραπείας ήταν παρόμοιος με αυτόν που παρατηρήθηκε σε αυτούς τους ασθενείς που

τυχαιοποιήθηκαν και τους χορηγήθηκε tafamidis κατά την προηγούμενη διπλά τυφλή 18-μηνι περίοδο.

Οι επιδράσεις του tafamidis έχουν αξιολογηθεί σε ασθενείς με ATTR-PN με μεταλλάξεις διαφορετικές της Val30Met σε μια υποστηρικτική ανοιχτή μελέτη σε 21 ασθενείς και σε μια μελέτη παρατήρησης μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά σε 39 ασθενείς. Με βάση τα αποτελέσματα αυτών των μελετών, τον μηχανισμό δράσης του tafamidis και τα αποτελέσματα στη σταθεροποίηση της TTR, το tafamidis μεγλυομίνης αναμένεται να είναι ωφέλιμο για ασθενείς με ATTR-PN σταδίου 1 λόγω μεταλλάξεων εκτός της Val30Met.

Η επίδραση του tafamidis έχει αξιολογηθεί σε μία διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, τυχαιοποιημένη μελέτη 3 σκελών, σε 441 ασθενείς με φυσικού τύπου ή κληρονομούμενη σχετιζόμενη με την τρανσθυρετίνη αμυλοειδική μυοκαρδιοπάθεια (ATTR-CM). Η κύρια ανάλυση κατέδειξε σημαντική μείωση ($p=0,0006$) στη θνησιμότητα από όλες τις αιτίες και στη συχνότητα των νοσηλειών που σχετίζονταν με καρδιαγγειακή νόσο στη συγκεντρωτική ομάδα δόσης tafamidis (20 mg και 80 mg), έναντι της ομάδας εικονικού φαρμάκου.

Η χορήγηση μιας από του στόματος υπερθεραπευτικής εφάπαξ δόσης διαλύματος tafamidis 400 mg σε υγιείς εθελοντές δεν έδειξε παράταση του διαστήματος QTc.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το tafamidis σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη σχετιζόμενη με την τρανσθυρετίνη αμυλοείδωση (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί με τη διαδικασία των «εξαιρετικών περιστάσεων». Αυτό σημαίνει ότι λόγω της σπανιότητας της ασθένειας δεν έχει καταστεί δυνατόν να ληφθεί πλήρης πληροφόρηση για το φαρμακευτικό προϊόν. Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων θα αξιολογεί ετησίως κάθε νέα πληροφορία που θα είναι διαθέσιμη και η παρούσα Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος θα επικαιροποιείται αναλόγως.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Μετά την από του στόματος χορήγηση του μαλακού καψακίου άπαξ ημερησίως, η μέγιστη, συγκεντρώση (C_{max}) επιτυγχάνεται εντός διάμεσου χρόνου (t_{max}) διάρκειας 4 ωρών μετά τη χορήγηση σε κατάσταση νηστείας. Η ταυτόχρονη χορήγηση γεύματος με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά, με πολλές θερμίδες μετέβαλε τον ρυθμό απορρόφησης, αλλά όχι την έκταση της απορρόφησης. Αυτά τα αποτελέσματα υποστηρίζουν τη χορήγηση του tafamidis με ή χωρίς τροφή.

Κατανομή

Το tafamidis έχει υψηλή πρόσδεση με τις πρωτεΐνες (> 99%) στο πλάσμα. Ο φαινομενικός όγκος κατανομής σε σταθερή κατάσταση είναι 16 λίτρα.

Η έκταση της δέσμευσης του tafamidis στις πρωτεΐνες του πλάσματος έχει αξιολογηθεί με χρήση πλάσματος ζώων και ανθρώπων. Η συγγένεια του tafamidis με την TTR είναι μεγαλύτερη από αυτήν με την αλβουμίνη. Συνεπώς, στο πλάσμα, το tafamidis είναι πιθανόν να δεσμεύεται κατά προτίμηση στην TTR, παρά τη σημαντικά υψηλότερη συγκεντρώση της αλβουμίνης (600 μ M) σε σχέση με την TTR (3,6 μ M).

Βιομετασχηματισμός και αποβολή

Δεν υπάρχει καμία σαφής ένδειξη χολικής απέκκρισης του tafamidis στους ανθρώπους. Βάσει των προκλινικών δεδομένων, υποδεικνύεται ότι το tafamidis μεταβολίζεται μέσω γλυκουρονιδίωσης και απεκκρίνεται μέσω της χολής. Αυτή η οδός βιομετατροπής είναι εύλογη σε ανθρώπους, καθώς το 59% περίπου της χορηγούμενης συνολικής δόσης ανακτάται στα κόπρανα και το 22% περίπου ανακτάται

στα ούρα. Βάσει των αποτελεσμάτων της πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής, η φαινομενική κάθαρση από του στόματος του tafamidis μεγλουμίνης είναι 0,228 l/ώρα και η μέση ημίσεια ζωή στον πληθυσμό είναι περίπου 49 ώρες.

Γραμμικότητα δόσης και χρόνου

Η έκθεση από δοσολογία άπαξ ημερησίως με το tafamidis μεγλουμίνης αυξήθηκε με την αύξηση της δόσης έως και τα 480 mg εφάπαξ δόσης και πολλαπλές δόσεις έως και 80 mg/ημέρα. Γενικά, οι αυξήσεις ήταν ανάλογες ή σχεδόν ανάλογες της δόσης και η κάθαρση του tafamidis ήταν σταθερή με την πάροδο του χρόνου.

Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι ήταν παρόμοιες μετά από την εφάπαξ και επαναλαμβανόμενη χορήγηση tafamidis μεγλουμίνης 20 mg, υποδεικνύοντας έλλειψη επαγωγής ή αναστολής του μεταβολισμού του tafamidis.

Τα αποτελέσματα της δοσολογίας με πόσιμο διάλυμα tafamidis μεγλουμίνης 15 mg έως 60 mg άπαξ ημερησίως για 14 ημέρες έδειξαν ότι η σταθερή κατάσταση επιτεύχθηκε την 14^η ημέρα.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηπατική δυσλειτουργία

Τα φαρμακοκινητικά δεδομένα υπέδειξαν μειωμένη συστηματική έκθεση (περίπου 40%) και αυξημένη ολική κάθαρση (0,52 l/ώρα έναντι 0,31 l/ώρα) στο tafamidis μεγλουμίνης σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (βαθμολογία Child-Pugh 7-9 συνολικά) σε σύγκριση με υγιή άτομα λόγω του μεγαλύτερου μη δεσμευμένου κλάσματος του tafamidis. Καθώς οι ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία έχουν χαμηλότερα επίπεδα TTR από τα υγιή άτομα, δεν είναι απαραίτητη η προσαρμογή της δοσολογίας εφόσον η στοιχειομετρία του tafamidis με την TTR πρωτεΐνη-στόχο του θα ήταν επαρκής για τη σταθεροποίηση του τετραμερούς TTR. Η έκθεση στο tafamidis ασθενών με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία είναι άγνωστη.

Νεφρική δυσλειτουργία

Το tafamidis δεν έχει αξιολογηθεί ειδικά σε αποκλειστική μελέτη ασθενών με νεφρική δυσλειτουργία. Η επίδραση της κάθαρσης της κρεατινίνης στη φαρμακοκινητική του tafamidis αξιολογήθηκε σε μια πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης υψηλότερη από 18 ml/min. Οι φαρμακοκινητικές εκτιμήσεις δεν υπέδειξαν καμία διαφορά στη φαινομενική κάθαρση από του στόματος του tafamidis σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης χαμηλότερη από 80 ml/min συγκριτικά με όσους είχαν κάθαρση κρεατινίνης μεγαλύτερη από ή ίση με 80 ml/min. Η προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία δεν θεωρείται απαραίτητη.

Ηλικιωμένοι

Με βάση τα αποτελέσματα πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής, τα άτομα ηλικίας ≥ 65 ετών είχαν κατά μέσο όρο 15% χαμηλότερη εκτίμηση της φαινόμενης κάθαρσης από του στόματος σε σταθερή κατάσταση σε σύγκριση με άτομα κάτω των 65 ετών. Ωστόσο, η διαφορά στην κάθαρση προκαλεί αυξήσεις $< 20\%$ στη μέση C_{max} και την AUC συγκριτικά με νεότερα άτομα χωρίς να είναι κλινικά σημαντική.

Φαρμακοκινητικές/φαρμακοδυναμικές σχέσεις

Δεδομένα *in vitro* υπέδειξαν ότι το tafamidis δεν αναστέλλει σημαντικά τα ένζυμα του κυτοχρώματος P450 CYP1A2, CYP3A4, CYP3A5, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 και CYP2D6. Το tafamidis δεν αναμένεται να προκαλέσει κλινικά σημαντική φαρμακευτική αλληλεπίδραση λόγω της επαγωγής του CYP1A2, CYP2B6 ή CYP3A4.

In vitro μελέτες καταδεικνύουν ότι δεν είναι πιθανό το tafamidis να προκαλέσει φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις, σε κλινικά σημαντικές συγκεντρώσεις, με υποστρώματα UDP-

γλυκουρονοσυλτρανσφεράσης (UGT) συστηματικά. Το tafamidis μπορεί να αναστείλει τις εντερικές δράσεις του UGT1A1.

Το tafamidis επέδειξε χαμηλή δυνατότητα αναστολής της πρωτεΐνης ανθεκτικότητας σε πολλά φάρμακα (Multi-Drug Resistant Protein, MDR1) (επίσης γνωστή ως P-γλυκοπρωτεΐνη, P-gp) συστηματικά και στον γαστρεντερικό (GI) σωλήνα, του μεταφορέα οργανικών κατιόντων 2 (organic cation transporter 2, OCT2), του μεταφορέα εξώθησης πολλών φαρμάκων και τοξινών 1 (multidrug and toxin extrusion transporter 1, MATE1) και MATE2K, του πολυπεπτιδίου μεταφοράς οργανικών ανιόντων 1B1 (organic anion transporting polypeptide 1B1, OATP1B1) και OATP1B3, σε κλινικά σημαντικές συγκεντρώσεις.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, γονιμότητας και πρώιμης εμβρυακής ανάπτυξης, γονιδιοτοξικότητας και ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης. Σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων και σε μελέτες καρκινογένεσης, το ήπαρ εμφανίστηκε ως όργανο στόχος για τοξικότητα στα διάφορα είδη που ελέγχθηκαν. Οι επιδράσεις στο ήπαρ εμφανίστηκαν σε εκθέσεις περίπου $\geq 2,5$ φορές υψηλότερες αυτών της ανθρώπινης AUC σε σταθερή κατάσταση, στην κλινική δόση των 20 mg tafamidis μεγλουμίνης.

Σε μια μελέτη αναπτυξιακής τοξικότητας σε κουνέλια παρατηρήθηκε μια μικρή αύξηση των σκελετικών δυσπλασιών και διακυμάνσεων, αποβολές σε λίγα θηλυκά, μειωμένη επιβίωση των εμβρύων και μείωση του βάρους των εμβρύων σε εκθέσεις περίπου $\geq 7,2$ φορές υψηλότερες αυτών της ανθρώπινης AUC σε σταθερή κατάσταση, στην κλινική δόση των 20 mg tafamidis μεγλουμίνης.

Σε αρουραίους, μελέτη προ- και μετα-γεννητικής ανάπτυξης με το tafamidis έδειξε μειωμένη βιωσιμότητα των νεογνών και μείωση του βάρους των νεογνών μετά τη χορήγηση δόσης στη μητέρα κατά τη διάρκεια της κύησης και της γαλουχίας σε δόσεις των 15 και 30 mg/κilo/ημέρα. Τα μειωμένα βάρη αρσενικών νεογνών συσχετίστηκαν με καθυστέρηση της σεξουαλικής ωρίμανσης (διαχωρισμός της ακροποσθίας) σε δόση 15 mg/κilo/ημέρα. Μειωμένη απόδοση σε δοκιμασία water-maze για τη μάθηση και τη μνήμη παρατηρήθηκε σε δόση 15 mg/κilo/ημέρα. Το NOAEL για τη βιωσιμότητα και ανάπτυξη της γενιάς F1 κατόπιν χορήγησης δόσης στη μητέρα κατά τη διάρκεια της κύησης και της γαλουχίας με το tafamidis ήταν 5 mg/κilo/ημέρα (ισοδύναμη δόση για τον άνθρωπο = 0,8 mg/κilo/ημέρα), μια δόση περίπου 4,6 φορές της κλινικής δόσης των 20 mg tafamidis μεγλουμίνης.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Κέλυφος καψακίου

Ζελατίνη (E 441)
Γλυκερίνη (E 422)
Κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E 172)
Σορβιτάνη
Σορβιτόλη (E 420)
Μαννιτόλη (E 421)
Διοξείδιο του τιτανίου (E 171)
Κεκαθαρμένο ύδωρ

Περιεχόμενα καψακίου

Πολυαιθυλενογλυκόλη 400 (E 1521)
Σορβιτάνης μονοελαϊκός εστέρας (E 494)
Πολυσορβικό 80 (E 433)

Μελάνι εκτύπωσης (Opacode μωβ)

Αιθυλική αλκοόλη
Ισοπροπυλική αλκοόλη
Κεκαθαρμένο ύδωρ
Πολυαιθυλενογλυκόλη 400 (E 1521)
Φθαλικός οξικός πολυβινυλεστέρας
Προπυλενογλυκόλη (E 1520)
Καρμίνιο (E 120)
Λαμπρό κυανό FCF (E 133)
Υδροξείδιο του αμμωνίου (E 527) 28%

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

PVC/PA/alu/PVC-alu διάτρητες κυψέλες μίας δόσης
Μεγέθη συσκευασίας: μία συσκευασία των 30 x 1 μαλακών καψακίων και μία πολυσυσκευασία που περιέχει 90 (3 συσκευασίες των 30 x 1) μαλακά καψάκια.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 16 Νοεμβρίου 2011
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 22 Ιουλίου 2016

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

08/2023

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Vyndaqel 61 mg μαλακά καψάκια

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε μαλακό καψάκιο περιέχει 61 mg μικροκονιοποιημένου tafamidis.

Έκδοχο με γνωστή δράση:

Κάθε μαλακό καψάκιο δεν περιέχει περισσότερα από 44 mg σορβιτόλης (E 420).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Μαλακό καψάκιο.

Καφεκόκκινο, αδιαφανές, επίμηκες (περίπου 21 mm) καψάκιο στο οποίο αναγράφεται «VYN 61» με λευκό μελάνι.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Vyndaqel ενδείκνυται για τη θεραπεία της φυσικού τύπου ή κληρονομικής, σχετιζόμενης με την τρανσθυρετίνη αμυλοείδωσης σε ενήλικες ασθενείς με μυοκαρδιοπάθεια (ATTR-CM).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία πρέπει να ξεκινήσει υπό την επίβλεψη ενός ιατρού με γνώση στην αντιμετώπιση ασθενών με αμυλοείδωση ή μυοκαρδιοπάθεια.

Όταν υπάρχει υποψία σε ασθενείς που παρουσιάζουν συγκεκριμένο ιατρικό ιστορικό ή σημεία καρδιακής ανεπάρκειας ή μυοκαρδιοπάθειας, η αιτιολογική διάγνωση πρέπει να γίνει από έναν ιατρό με γνώση στην αντιμετώπιση ασθενών με αμυλοείδωση ή μυοκαρδιοπάθεια, για την επιβεβαίωση της ATTR-CM και τον αποκλεισμό της AL αμυλοείδωσης πριν από την έναρξη του tafamidis, με τη χρήση κατάλληλων εργαλείων αξιολόγησης, όπως: σπινθηρογράφημα οστών και εξέταση αίματος/ούρων και/ή ιστολογική αξιολόγηση με βιοψία και γονοτυπικός προσδιορισμός της τρανσθυρετίνης (TTR), ώστε να χαρακτηριστεί ως φυσικού τύπου ή κληρονομική.

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση είναι ένα καψάκιο Vyndaqel 61 mg (tafamidis) από του στόματος άπαξ ημερησίως (βλ. παράγραφο 5.1).

Το Vyndaqel 61 mg (tafamidis) αντιστοιχεί σε 80 mg tafamidis μεγλουμίνης. Το tafamidis και το tafamidis μεγλουμίνης δεν είναι εναλλάξιμα με βάση την ανά mg περιεκτικότητά τους (βλ. παράγραφο 5.2).

Η χορήγηση του Vyndaqel θα πρέπει να ξεκινήσει όσο το δυνατόν πιο νωρίς στην πορεία της νόσου, όταν το κλινικό όφελος ως προς την επιδείνωση της νόσου μπορεί να είναι πιο εμφανές. Αντίστροφα, όταν η καρδιακή βλάβη που σχετίζεται με το αμυλοειδές είναι πιο προχωρημένη, όπως κατηγορίας III κατά NYHA, η απόφαση για την έναρξη ή τη διατήρηση της θεραπείας θα πρέπει να λαμβάνεται κατά την κρίση του ιατρού με γνώση στην αντιμετώπιση ασθενών με αμυλοείδωση ή μυοκαρδιοπάθεια (βλ. παράγραφο 5.1). Υπάρχουν περιορισμένα κλινικά δεδομένα σε ασθενείς κατηγορίας IV κατά NYHA.

Εάν προκύψει έμετος μετά τη χορήγηση και αναγνωριστεί το άθικτο καψάκιο του Vyndaqel, τότε θα πρέπει να χορηγηθεί μία επιπλέον δόση του Vyndaqel, εάν είναι δυνατόν. Εάν δεν αναγνωριστεί κανένα καψάκιο, τότε δεν απαιτείται επιπλέον δόση και η χορήγηση συνεχίζεται την επόμενη ημέρα ως συνήθως.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σε ηλικιωμένους ασθενείς (≥ 65 ετών) (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηπατική και νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας για ασθενείς με νεφρική ή ήπια και μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Υπάρχουν περιορισμένα διαθέσιμα δεδομένα σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης χαμηλότερη από ή ίση με 30 ml/min). Το tafamidis δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία και συνιστάται προσοχή (βλ. παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν υπάρχει σχετική χρήση του tafamidis στον παιδιατρικό πληθυσμό.

Τρόπος χορήγησης

Από στόματος χρήση.

Τα μαλακά καψάκια πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα και όχι θρυμματισμένα ή κομμένα. Το Vyndaqel μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν κατάλληλα μέτρα αντισύλληψης όταν λαμβάνουν το tafamidis και να συνεχίζουν να χρησιμοποιούν κατάλληλα μέτρα αντισύλληψης για 1 μήνα μετά από τη διακοπή της θεραπείας με tafamidis (βλ. παράγραφο 4.6).

Το tafamidis πρέπει να προστίθεται στην καθιερωμένη θεραπεία ασθενών με σχετιζόμενη με την τρανσθυρετίνη αμυλοείδωση. Οι ιατροί πρέπει να παρακολουθούν τους ασθενείς και να συνεχίζουν να αξιολογούν την ανάγκη για άλλη θεραπεία, συμπεριλαμβανομένης της ανάγκης για μεταμόσχευση οργάνου, ως μέρος της καθιερωμένης θεραπείας. Καθώς δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά

με τη χρήση του tafamidis κατόπιν μεταμόσχευσης οργάνου, το tafamidis θα πρέπει να διακοπεί σε ασθενείς που υποβάλλονται σε μεταμόσχευση οργάνου.

Μπορεί να παρατηρηθεί αύξηση στις δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας και μείωση της θυροξίνης (βλ. παράγραφο 4.5 και 4.8).

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν περιέχει περισσότερα από 44 mg σορβιτόλης σε κάθε καψάκιο. Η σορβιτόλη είναι πηγή φρουκτόζης.

Η προσθετική επίδραση των συγχωρηγούμενων προϊόντων που περιέχουν σορβιτόλη (ή φρουκτόζη) και της πρόσληψης σορβιτόλης (ή φρουκτόζης) μέσω της διατροφής θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη.

Η περιεκτικότητα της σορβιτόλης σε φαρμακευτικά προϊόντα για από στόματος χρήση μπορεί να επηρεάσει τη βιοδιαθεσιμότητα άλλων συγχωρηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων για από στόματος χρήση.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Σε μια κλινική μελέτη σε υγιείς εθελοντές, τα 20 mg tafamidis μεγλυμίνης δεν προκάλεσαν επαγωγή ή αναστολή του ενζύμου CYP3A4 του κυτοχρώματος P450.

In vitro το tafamidis αναστέλλει τον μεταφορέα εκροής BCRP (πρωτεΐνη αντίστασης στον καρκίνο του μαστού), σε δόση 61 mg/ημέρα tafamidis, με $IC_{50}=1,16 \mu M$ και ενδέχεται να προκαλέσει αλληλεπιδράσεις μεταξύ φαρμάκων σε κλινικά σημαντικές συγκεντρώσεις με υποστρώματα αυτού του μεταφορέα (π.χ. μεθοτρεξάτη, ροσουβαστατίνη, ιματινίμη). Σε μια κλινική μελέτη σε υγιείς συμμετέχοντες, η έκθεση του υποστρώματος της BCRP ροσουβαστατίνης αυξήθηκε περίπου στο διπλάσιο μετά από πολλαπλές δόσεις με ημερήσια δοσολογία tafamidis 61 mg.

Ομοίως, το tafamidis αναστέλλει τους μεταφορείς πρόσληψης OAT1 και OAT3 (μεταφορείς οργανικών ανιόντων) με $IC_{50}=2,9 \mu M$ και $IC_{50}=2,36 \mu M$, αντίστοιχα, και ενδέχεται να προκαλέσει αλληλεπιδράσεις μεταξύ φαρμάκων σε κλινικά σημαντικές συγκεντρώσεις με υποστρώματα αυτών των μεταφορέων (π.χ. μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, βουμετανίδη, φουροσεμίδα, λαμβουδίνη, μεθοτρεξάτη, οσελταμιβίρη, τενοφοβίρη, γκανκυκλοβίρη, αδεφοβίρη, σιδοφοβίρη, ζιδοβουδίνη, ζασιταβίνη). Με βάση τα *in vitro* δεδομένα, οι μέγιστες προβλεπόμενες αλλαγές στην AUC των υποστρωμάτων των OAT1 και OAT3 προσδιορίστηκε ότι είναι χαμηλότερη από 1,25 τη δόση των 61 mg του tafamidis. Συνεπώς, η αναστολή των μεταφορέων OAT1 ή OAT3 από το tafamidis δεν αναμένεται να προκαλέσει κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις.

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπίδρασης για την αξιολόγηση της επίδρασης άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στο tafamidis.

Παθολογικές τιμές εργαστηριακών εξετάσεων

Το tafamidis μπορεί να μειώσει τις συγκεντρώσεις της ολικής θυροξίνης στον ορό χωρίς συνοδό αλλαγή της ελεύθερης θυροξίνης (T4) ή της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης (TSH). Αυτή η παρατήρηση για τις τιμές ολικής θυροξίνης μπορεί να είναι αποτέλεσμα της μειωμένης δέσμευσης της θυροξίνης ή της παρεκτόπισης από την τρανσθυρετίνη (TTR), λόγω της υψηλής συγγένειας δέσμευσης που έχει το tafamidis στον υποδοχέα θυροξίνης TTR. Δεν έχουν παρατηρηθεί αντίστοιχα κλινικά ευρήματα συμβατά με δυσλειτουργία του θυρεοειδούς.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Θα πρέπει να χρησιμοποιούνται αντισυλληπτικά μέτρα από γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το tafamidis, και για ένα μήνα μετά τη διακοπή της θεραπείας, λόγω της παρατεταμένης ημίσειας ζωής.

Κύηση

Δεν υπάρχουν δεδομένα από τη χορήγηση του tafamidis σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπτυξιακή τοξικότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Το tafamidis δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της κύησης και σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία που δεν χρησιμοποιούν αντισύλληψη.

Θηλασμός

Τα διαθέσιμα δεδομένα από ζώα έχουν δείξει ότι το tafamidis απεκκρίνεται στο γάλα. Δεν μπορεί να αποκλειστεί ο κίνδυνος για νεογέννητα/βρέφη. Το tafamidis δεν θα πρέπει να λαμβάνεται κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

Γονιμότητα

Δεν έχει παρατηρηθεί δυσλειτουργία ως προς τη γονιμότητα σε μη κλινικές μελέτες (βλέπε παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Με βάση το φαρμακοδυναμικό και το φαρμακοκινητικό προφίλ, το tafamidis θεωρείται ότι δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Τα δεδομένα ασφάλειας αντικατοπτρίζουν την έκθεση 176 ασθενών με ATTR-CM σε 80 mg (χορηγούμενα ως 4 x 20 mg) tafamidis μεγλουμίνης, χορηγούμενα καθημερινά σε μια ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή 30 μηνών σε ασθενείς με διάγνωση ATTR-CM (βλ. παράγραφο 5.1).

Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών των ασθενών υπό θεραπεία με 80 mg tafamidis μεγλουμίνης ήταν γενικά παρόμοια και συγκρίσιμη με αυτή των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν πιο συχνά σε ασθενείς υπό θεραπεία με tafamidis μεγλουμίνης 80 mg σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο: μετεωρισμός, [8 ασθενείς (4,5%) έναντι 3 ασθενών (1,7%)] και αυξημένη δοκιμασία ηπατικής λειτουργίας [6 ασθενείς (3,4%) έναντι 2 ασθενών (1,1%)]. Σχέση συσχέτισης δεν έχει τεκμηριωθεί.

Στοιχεία ασφαλείας για το tafamidis 61 mg είναι διαθέσιμα από την ανοικτή μακροχρόνια μελέτη επέκτασής του.

Κατάλογος των ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις παρατίθενται παρακάτω ανά κατηγορία οργάνου συστήματος (SOC) του MedDRA και ανά κατηγορίες συχνότητας με χρήση της τυπικής συνθήκης: Πολύ συχνές ($\geq 1/10$), Συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$) και Όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$). Σε κάθε κατηγορία συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται κατά σειρά φθίνουσας σοβαρότητας. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατίθενται παρακάτω σε μορφή πίνακα προέρχονται από αθροιστικά κλινικά δεδομένα στους συμμετέχοντες με ATTR-CM.

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Συχνές
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Διάρροια
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Εξάνθημα Κνησμός

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω:

Ελλάδα

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων
Μεσογείων 284
GR-15562 Χολαργός, Αθήνα
Τηλ: + 30 21 32040380/337
Φαξ: + 30 21 06549585
Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

Κύπρος

Φαρμακευτικές Υπηρεσίες
Υπουργείο Υγείας
CY-1475 Λευκωσία
Τηλ: +357 22608607
Φαξ: + 357 22608669
Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα

Υπάρχει ελάχιστη κλινική εμπειρία με την υπερδοσολογία. Κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών, δύο ασθενείς που διαγνώστηκαν με ATTR-CM κατάποσαν ακούσια μία δόση tafamidis μεγλυμίνης 160 mg χωρίς την εμφάνιση οποιωνδήποτε σχετιζόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών. Σε μια κλινική δοκιμή υγιών εθελοντών, η υψηλότερη δόση tafamidis μεγλυμίνης που χορηγήθηκε ήταν 480 mg σε εφάπαξ δόση. Αναφέρθηκε μία σχετιζόμενη με τη θεραπεία ανεπιθύμητη ενέργεια ήπιας κριθής σε αυτήν τη δόση.

Αντιμετώπιση

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, θα πρέπει να εφαρμόζονται τα τυπικά υποστηρικτικά μέτρα, όπως απαιτείται.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Άλλα φάρμακα του νευρικού συστήματος, κωδικός ATC: N07XX08

Μηχανισμός δράσης

Το tafamidis είναι ένας εκλεκτικός σταθεροποιητής της TTR. Το tafamidis δεσμεύεται στην TTR στις θέσεις δέσμευσης της θυροξίνης, σταθεροποιώντας το τετραμερές και επιβραδύνοντας τον διαχωρισμό προς τα μονομερή, το το ρυθμο-καθοριζόμενο βήμα στη διαδικασία της αμυλοειδογένεσης.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η σχετιζόμενη με την τρανσθυρετίνη αμυλοείδωση είναι μια κατάσταση που προκαλεί βαριά αναπηρία που επάγεται από τη συσσώρευση διαφόρων αδιάλυτων ινωδών πρωτεϊνών, ή αμυλοειδούς, εντός των ιστών, σε ποσότητες ικανές να επηρεάσουν τη φυσιολογική λειτουργία. Ο διαχωρισμός του τετραμερούς τρανσθυρετίνης προς τα μονομερή είναι το ρυθμο-καθοριζόμενο βήμα στην

παθογένεια της αμυλοειδώσης σχετιζόμενης με την τρανσθυρετίνη. Τα αναδιπλούμενα μονομερή υφίστανται μερική αλλοίωση ώστε να παράγουν εναλλακτικά αναδιπλούμενα μονομερή αμυλοειδογενή ενδιάμεσα προϊόντα. Στη συνέχεια, αυτά τα ενδιάμεσα προϊόντα συναθροίζονται λανθασμένα σε διαλυτά ολιγομερή, προνημάτια, νημάτια και αμυλοειδή ινίδια. Το tafamidis δεσμεύεται με αρνητική συνεργατικότητα στις δύο θέσεις δέσμευσης της θυροξίνης στη φυσική τετραμερή μορφή τρανσθυρετίνης, αποτρέποντας τον διαχωρισμό σε μονομερή. Η αναστολή του διαχωρισμού του τετραμερούς TTR αποτελεί το σκεπτικό για τη χρήση του tafamidis σε ασθενείς με ATTR-CM.

Χρησιμοποιήθηκε μια δοκιμασία σταθεροποίησης της TTR ως φαρμακοδυναμικός δείκτης και αξιολόγησε τη σταθερότητα του τετραμερούς TTR.

Το tafamidis σταθεροποίησε τόσο το τετραμερές TTR φυσικού τύπου όσο και τα τετραμερή 14 παραλλαγών TTR που εξετάστηκαν κλινικά μετά από χορήγηση δόσης tafamidis άπαξ ημερησίως. Το tafamidis σταθεροποίησε επίσης το τετραμερές της TTR για 25 παραλλαγές που εξετάστηκαν *ex vivo*, καταδεικνύοντας συνεπώς τη σταθεροποίηση της TTR 40 αμυλοειδογενών γονοτύπων TTR.

Σε μια πολυκεντρική, διεθνή, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, τυχαιοποιημένη μελέτη (βλέπε παράγραφο Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια), παρατηρήθηκε σταθεροποίηση της TTR τον Μήνα 1 και διατηρήθηκε έως και τον Μήνα 30.

Οι βιολογικοί δείκτες που σχετίζονταν με καρδιακή ανεπάρκεια (NT-proBNP και Τροπονίνη I) ήταν υπέρ του Vyndaqel έναντι του εικονικού φαρμάκου.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η αποτελεσματικότητα καταδείχθηκε σε μια πολυκεντρική, διεθνή, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, τυχαιοποιημένη μελέτη 3 σκελών σε 441 ασθενείς με φυσικού τύπου ή κληρονομική ATTR-CM.

Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν είτε σε tafamidis μεγλυμίνης 20 mg (n=88) ή 80 mg [χορηγούμενο ως καψάκια 20 mg tafamidis μεγλυμίνης] (n=176) είτε αντίστοιχου εικονικού φαρμάκου (n=177) άπαξ ημερησίως επιπρόσθετα της καθιερωμένης θεραπείας (π.χ. διουρητικά) για 30 μήνες. Ο καθορισμός της θεραπείας στρωματοποιήθηκε με βάση την παρουσία ή την απουσία μιας παραλλαγής του γονότυπου της TTR, καθώς επίσης και από τη βαρύτητα της νόσου κατά την έναρξη (κατηγορία NYHA). Ο Πίνακας 1 περιγράφει τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και τα χαρακτηριστικά κατά την έναρξη των ασθενών.

Πίνακας 1: Δημογραφικά χαρακτηριστικά και χαρακτηριστικά κατά την έναρξη των ασθενών

Χαρακτηριστικό	Συγκεντρωτικά για το tafamidis N=264	Εικονικό φάρμακο N = 177
Ηλικία — έτη		
Μέση τιμή (τυπική απόκλιση)	74,5 (7,2)	74,1 (6,7)
Διάμεση τιμή (ελάχιστη, μέγιστη)	75 (46, 88)	74 (51, 89)
Φύλο — αριθμός (%)		
Άρρεν	241 (91,3)	157 (88,7)
Θήλυ	23 (8,7)	20 (11,3)
Γονότυπος TTR — αριθμός (%)		
ATTRm	63 (23,9)	43 (24,3)
ATTRwt	201 (76,1)	134 (75,7)
Κατηγορία NYHA — αριθμός (%)		
Κατηγορία NYHA I	24 (9,1)	13 (7,3)

Χαρακτηριστικό	Συγκεντρωτικά για το tafamidis N=264	Εικονικό φάρμακο N = 177
Κατηγορία NYHA II	162 (61,4)	101 (57,1)
Κατηγορία NYHA III	78 (29,5)	63 (35,6)

Συντμήσεις: ATTRm= μεταλλαγμένο αμυλοειδές τρανσθυρετίνης ζ, ATTRwt= φυσικού τύπου αμυλοειδές τρανσθυρετίνης, NYHA=Καρδιολογική Εταιρεία Νέας Υόρκης.

Η κύρια ανάλυση χρησιμοποίησε ιεραρχικό συνδυασμό, εφαρμόζοντας τη μέθοδο Finkelstein-Schoenfeld (F-S) στη θνησιμότητα από όλες τις αιτίες και στη συχνότητα των νοσηλειών λόγω καρδιαγγειακών αιτιών, οι οποίες ορίζονται ως ο αριθμός των φορών που νοσηλεύεται ένας ασθενής (δηλαδή εισάγεται στο νοσοκομείο) για νοσηρότητα που σχετίζεται με το καρδιαγγειακό σύστημα. Η μέθοδος συνέκρινε κάθε ασθενή με κάθε άλλον ασθενή εντός κάθε στρώματος κατά ζεύγη, προχωρώντας με ιεραρχικό τρόπο, χρησιμοποιώντας τη θνησιμότητα από όλες τις αιτίες, ακολουθούμενη από τη συχνότητα των νοσηλειών λόγω καρδιαγγειακών αιτιών, όταν οι ασθενείς δεν μπορούν να διαφοροποιηθούν με βάση τη θνησιμότητα.

Αυτή η ανάλυση κατέδειξε σημαντική μείωση ($p=0,0006$) στη θνησιμότητα από όλες τις αιτίες και στη συχνότητα των νοσηλειών λόγω καρδιαγγειακών αιτιών στη συγκεντρωτική ομάδα δόσης tafamidis 20 mg και 80 mg έναντι της ομάδας εικονικού φαρμάκου (Πίνακας 2).

Πίνακας 2: Κύρια ανάλυση με χρήση της μεθόδου Finkelstein-Schoenfeld (F-S) για τη θνησιμότητα από όλες τις αιτίες και τη συχνότητα των νοσηλειών λόγω καρδιαγγειακών αιτιών

Κύρια ανάλυση	Συγκεντρωτικά για το tafamidis N=264	Εικονικό φάρμακο N = 177
Αριθμός (%) ασθενών που ήταν ζωντανοί* κατά τον μήνα 30	186 (70,5)	101 (57,1)
Μέσος αριθμός νοσηλειών λόγω καρδιαγγειακών αιτιών κατά τη διάρκεια των 30 μηνών (ανά ασθενή ανά έτος) μεταξύ όσων ήταν ζωντανοί κατά τον μήνα 30†	0,297	0,455
Τιμή p από τη μέθοδο F-S	0,0006	

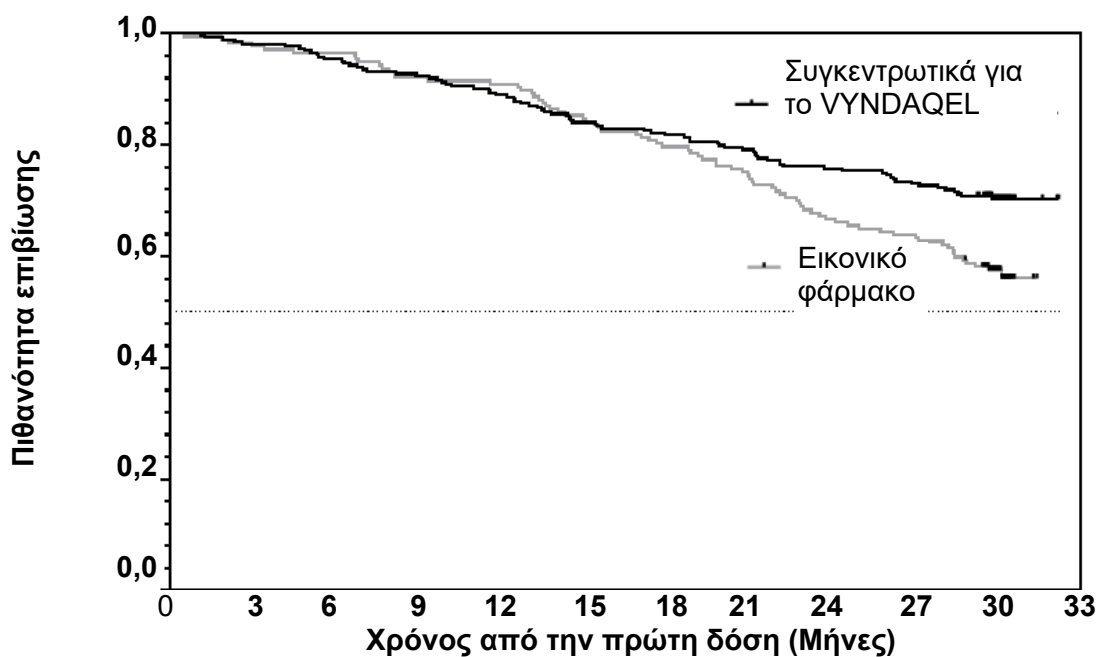
* Η μεταμόσχευση καρδιάς και η εμφύτευση συσκευής μηχανικής υποβοήθησης της καρδιάς θεωρούνται δείκτες επιδείνωσης της νόσου σε τελικό στάδιο. Για αυτόν το λόγο, αυτοί οι ασθενείς αντιμετωπίζονται με τον ίδιο τρόπο όπως και αν θα είχαν πεθάνει. Συνεπώς, αυτοί οι ασθενείς δεν συμπεριλήφθηκαν στον «Αριθμός ασθενών που ήταν ζωντανοί κατά τον μήνα 30», ακόμη και εάν αυτοί οι ασθενείς είναι ζωντανοί -κατά την αξιολόγηση επανελέγχου της κατάστασης επιβίωσης στους 30 μήνες.

† Περιγραφικός μέσος όρος μεταξύ όσων είχαν επιβιώσει στους 30 μήνες.

Η ανάλυση των μεμονωμένων συνιστωσών της κύριας ανάλυσης (θνησιμότητας από όλες τις αιτίες και της νοσηλείας λόγω καρδιαγγειακών αιτιών κατέδειξε επίσης σημαντικές μειώσεις του tafamidis έναντι του εικονικού φαρμάκου.

Η αναλογία κινδύνου από το μοντέλο αναλογικών κινδύνων του Cox για τη θνησιμότητα από όλες τις αιτίες συγκεντρωτικά για το tafamidis ήταν 0,698 (95% CI 0,508, 0,958), υποδεικνύοντας μία μείωση κατά 30,2% του κινδύνου θανάτου σε σχέση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου ($p=0,0259$). Ένα σχεδιάγραμμα Kaplan-Meier της θνησιμότητας από όλες τις αιτίες έναντι του χρόνου παρουσιάζεται στην Εικόνα 1.

Εικόνα 1: Θνησιμότητα από όλες τις αιτίες*



Ασθενείς που εξακολουθούν να διατρέχουν κίνδυνο (Συγκεντρωτικά συμβάντα)

Συγκεντρωτικά	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

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

* Οι μεταμοσχεύσεις καρδιάς και οι συσκευές μηχανικής υποβοήθησης της καρδιάς αντιμετωπίζονται ως θάνατοι. Αναλογία κινδύνου από το μοντέλο αναλογικών κινδύνων του Cox με τη θεραπεία, γονότυπος TTR (παραλλαγή και φυσικού τύπου) και ταξινόμηση Καρδιολογικής Εταιρείας Νέας Υόρκης (NYHA) κατά την έναρξη (Κατηγορίες NYHA I και II συνδυαστικά και κατηγορία NYHA III) ως παράγοντες.

Υπήρχαν σημαντικά λιγότερες νοσηλείες λόγω καρδιαγγειακών αιτιών με το tafamidis συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο, με μείωση του κινδύνου κατά 32,4% (Πίνακας 3).

Πίνακας 3: Συχνότητα νοσηλειών που λόγω καρδιαγγειακών αιτιών

	Συγκεντρωτικά για το tafamidis N=264	Εικονικό φάρμακο N = 177
Συνολικός (%) αριθμός ασθενών με νοσηλείες λόγω καρδιαγγειακών αιτιών	138 (52,3)	107 (60,5)
Νοσηλείες λόγω καρδιαγγειακών αιτιών ανά έτος*	0,4750	0,7025
Διαφορά για τη θεραπεία συγκεντρωτικά για το tafamidis έναντι του εικονικού φαρμάκου (λόγος σχετικού κινδύνου)*	0,6761	
Τιμή p*	< 0,0001	

Συντομογραφία: NYHA=Καρδιολογική Εταιρεία Νέας Υόρκης.

* Αυτή η ανάλυση βασίστηκε σε μοντέλο παλινδρόμησης Poisson με τη θεραπεία, γονότυπος TTR (παραλλαγή και άγριος τύπος), ταξινόμηση Καρδιολογικής Εταιρείας Νέας Υόρκης (NYHA) κατά την έναρξη (Κατηγορίες NYHA I και II συνδυαστικά και κατηγορία NYHA III), αλληλεπίδραση θεραπείας ανά γονότυπο TTR και τους όρους αλληλεπίδρασης της θεραπείας βάση κατηγοριοποίησης κατά NYHA κατά την έναρξη ως παράγοντες.

Η επίδραση της θεραπείας με το tafamidis στη λειτουργική ικανότητα και στην κατάσταση της υγείας αξιολογήθηκε με τη εξάλεπτη δοκιμασία βάδισης (6-Minute Walk Test, 6MWT) και με τη βαθμολογία του ερωτηματολογίου μυοκαρδιοπάθειας του Kansas City-Συνολική σύνοψη (Kansas City

Cardiomyopathy Questionnaire-Overall Summary, KCCQ-OS) (αποτελείται από τους τομείς συνολικών συμπτωμάτων, περιορισμού φυσικής δραστηριότητας, ποιότητας ζωής και περιορισμού κοινωνικής δραστηριότητας), αντίστοιχα. Σημαντική επίδραση της θεραπείας υπέρ του tafamidis παρατηρήθηκε αρχικά τον Μήνα 6 και παρέμεινε σταθερή έως τον Μήνα 30 τόσο στην απόσταση 6MWT όσο και στη βαθμολογία KCCQ-OS (Πίνακας 4).

Πίνακας 4: 6MWT και βαθμολογίες KCCQ-OS και συνιστώσων τομέων

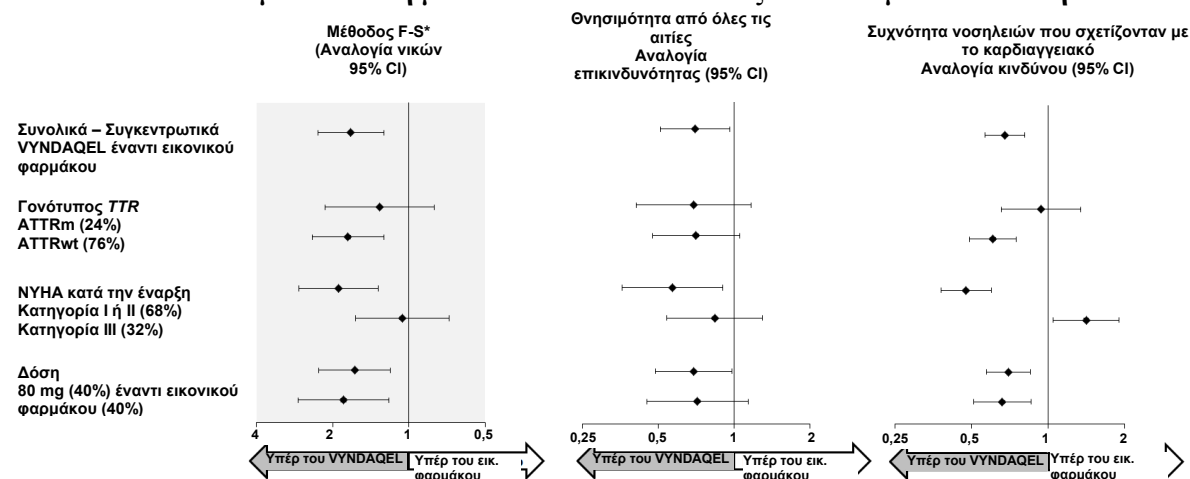
Καταληκτικό σημείο	Μέση τιμή κατά την έναρξη (SD)		Μεταβολή από την έναρξη έως τον Μήνα 30, LS mean (SE)		Διαφορά της θεραπείας από το εικονικό φάρμακο LS mean (95% CI)	Τιμή p
	Συγκεντρωτικά για το tafamidis N=264	Εικονικό φάρμακο N = 177	Συγκεντρωτικά για το tafamidis	Εικονικό φάρμακο		
6MWT* (μέτρα)	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

* Οι υψηλότερες τιμές υποδεικνύουν καλύτερη κατάσταση υγείας.

Συντομογραφίες: 6MWT=εξάλεπτη δοκιμασία βάδισης, KCCQ-OS=Ερωτηματολόγιο μυοκαρδιοπάθειας του Kansas City-Συνολική σύνοψη, LS=ελάχιστο τετράγωνο, CI=διάστημα εμπιστοσύνης.

Τα αποτελέσματα από τη μέθοδο F-S αντιπροσωπεύονται από την αναλογία νικών για το συνδυασμένο καταληκτικό σημείο και τις συνιστώσες του (θνησιμότητα από όλες τις αιτίες και συχνότητα νοσηλειών λόγω καρδιαγγειακών αιτιών) ευνοούσαν σταθερά το tafamidis έναντι του εικονικού φαρμάκου ανά δόση και σε όλες τις υποομάδες (φυσικού τύπου, μετάλλαξη και Κατηγορία I και II, καθώς και II I κατά NYHA) εκτός από τη συχνότητα νοσηλειών λόγω καρδιαγγειακών αιτιών στην κατηγορία III κατά NYHA (Εικόνα 2), που είναι υψηλότερο στην ομάδα υπό θεραπεία με tafamidis συγκριτικά με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (βλέπε παράγραφο 4.2). Οι αναλύσεις της 6-MWT και του KCCQ-OS ευνοούσαν επίσης το tafamidis σε σχέση με το εικονικό φάρμακο εντός κάθε υποομάδας.

Εικόνα 2: Αποτελέσματα από τη μέθοδο F-S και συνιστώσες ανά υποομάδα και δόση



Συντομογραφίες: ATTRm=αμυλοειδές τρανσθυρετίνης παραλλαγής, ATTRwt=αμυλοειδές τρανσθυρετίνης φυσικού τύπου, F-S=Finkelstein-Schoenfeld, CI=διάστημα εμπιστοσύνης.

* Τα αποτελέσματα από τη μέθοδο F-S παρουσιάζονται με χρήση της αναλογίας νικών (με βάση τη θνησιμότητα από όλες τις αιτίες και τη συχνότητα νοσηλειών λόγω καρδιαγγειακών αιτιών). Η αναλογία νικών είναι ο αριθμός των ζευγών «νικών» των ασθενών που έλαβαν θεραπεία προς τον αριθμό ζευγών «νικών» των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Οι μεταμοσχεύσεις καρδιάς και οι συσκευές μηχανικής υποβοήθησης της καρδιάς αντιμετωπίζονται ως θάνατοι.

Εφαρμόζοντας τη μέθοδο F-S σε κάθε ομάδα ξεχωριστά, το tafamidis μείωσε το συνδυασμό της θνησιμότητας από όλες τις αιτίες και τη συχνότητα των νοσηλειών λόγω καρδιαγγειακών αιτιών, για τις δόσεις και των 80 mg και των 20 mg συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο ($p=0,0030$ και $p=0,0048$, αντιστοίχως). Τα αποτελέσματα της κύριας ανάλυσης, 6MWT κατά το Μήνα 30 και KCCQ-OS κατά το Μήνα 30, ήταν στατιστικά σημαντικά και για το tafamidis μεγλουμίνης 80 mg και 20 mg έναντι του εικονικού φαρμάκου, με παρόμοια αποτελέσματα και στις δύο δόσεις.

Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας για το tafamidis 61 mg δεν είναι διαθέσιμα, καθώς αυτή η μορφή δεν αξιολογήθηκε στη διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης 3. Η σχετική βιοδιαθεσιμότητα του tafamidis 61 mg είναι παρόμοια με του tafamidis μεγλουμίνης 80 mg, σε σταθερή κατάσταση (βλ. παράγραφο 5.2).

Η χορήγηση μιας από του στόματος υπερθεραπευτικής εφάπαξ δόσης πόσιμου διαλύματος tafamidis μεγλουμίνης 400 mg σε υγιείς εθελοντές δεν έδειξε παράταση του διαστήματος QTc.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το tafamidis μεγλουμίνης σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη σχετιζόμενη με την τρανσθυρετίνη αμυλοείδωση (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Μετά την από του στόματος χορήγηση του μαλακού καψακίου άπαξ ημερησίως, η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα (C_{max}) επιτυγχάνεται σε έναν διάμεσο χρόνο (t_{max}) διάρκειας 4 ωρών για το tafamidis 61 mg και 2 ωρών για το tafamidis μεγλουμίνης 80 mg (4 x 20 mg), μετά τη χορήγηση σε κατάσταση νηστείας. Η ταυτόχρονη χορήγηση γεύματος με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά, με πολλές θερμίδες μετέβαλλε τον ρυθμό απορρόφησης, αλλά όχι την έκταση της απορρόφησης. Αυτά τα αποτελέσματα υποστηρίζουν τη χορήγηση του tafamidis με ή χωρίς τροφή.

Κατανομή

Το tafamidis έχει υψηλή πρόσδεση με τις πρωτεΐνες (> 99%) στο πλάσμα. Ο φαινομενικός όγκος κατανομής σε σταθερή κατάσταση είναι 18,5 λίτρα.

Η έκταση της δέσμευσης του tafamidis στις πρωτεΐνες του πλάσματος έχει αξιολογηθεί με χρήση πλάσματος ζώων και ανθρώπων. Η συγγένεια του tafamidis για την TTR είναι μεγαλύτερη από αυτήν για την αλβουμίνη. Συνεπώς, στο πλάσμα, το tafamidis είναι πιθανόν να δεσμεύεται κατά προτίμηση στην TTR, παρά τη σημαντικά υψηλότερη συγκέντρωση της αλβουμίνης (600 μ M) σε σχέση με την TTR (3,6 μ M).

Βιομετασχηματισμός και αποβολή

Δεν υπάρχει καμία σαφής ένδειξη χολικής απέκκρισης του tafamidis στους ανθρώπους. Βάσει των προκλινικών δεδομένων, υποδεικνύεται ότι το tafamidis μεταβολίζεται μέσω γλυκουρονιδίωσης και απεκκρίνεται μέσω της χολής. Αυτή η οδός βιομετατροπής είναι εύλογη σε ανθρώπους, καθώς το 59% περίπου της χορηγούμενης συνολικής δόσης ανακτάται στα κόπρανα και το 22% περίπου ανακτάται στα ούρα. Βάσει των αποτελεσμάτων της πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής, η φαινομενική κάθαρση από του στόματος του tafamidis είναι 0,263 l/ώρα και η μέση ημίσεια ζωή στον πληθυσμό είναι περίπου 49 ώρες.

Γραμμικότητα δόσης και χρόνου

Η έκθεση από δοσολογία άπαξ ημερησίως με το tafamidis μεγλουμίνης αυξήθηκε με την αύξηση της δόσης έως και τα 480 mg εφάπαξ δόσης και πολλαπλές δόσεις έως και 80 mg/ημέρα. Γενικά, οι

αυξήσεις ήταν ανάλογες ή σχεδόν ανάλογες της δόσης και η κάθαρση του tafamidis ήταν σταθερή με την πάροδο του χρόνου.

Η σχετική βιοδιαθεσιμότητα του tafamidis 61 mg, είναι παρόμοια με το tafamidis μεγλυμίνης 80 mg σε σταθερή κατάσταση. Το tafamidis και το tafamidis μεγλυμίνης δεν είναι εναλλάξιμα με βάση την ανά mg περιεκτικότητά τους.

Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι ήταν παρόμοιες μετά από την εφάπαξ και επαναλαμβανόμενη χορήγηση δόσης των 20 mg tafamidis μεγλυμίνης, υποδεικνύοντας έλλειψη επαγωγής ή αναστολής του μεταβολισμού του tafamidis.

Τα αποτελέσματα της δοσολογίας με πόσιμο διάλυμα tafamidis μεγλυμίνης 15 mg έως 60 mg άπαξ ημερησίως για 14 ημέρες έδειξαν ότι η σταθερή κατάσταση επιτεύχθηκε μέχρι την Ημέρα 14.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηπατική δυσλειτουργία

Τα φαρμακοκινητικά δεδομένα υπέδειξαν μειωμένη συστηματική έκθεση (περίπου 40%) και αυξημένη ολική κάθαρση (0,52 l/ώρα έναντι 0,31 l/ώρα) στο tafamidis μεγλυμίνης σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (βαθμολογία Child-Pugh 7-9 συνολικά) σε σύγκριση με υγιή άτομα λόγω του μεγαλύτερου μη δεσμευμένου κλάσματος του tafamidis. Καθώς οι ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία έχουν χαμηλότερα επίπεδα TTR από τα υγιή άτομα, δεν είναι απαραίτητη η προσαρμογή της δοσολογίας εφόσον η στοιχειομετρία του tafamidis με την TTR πρωτεΐνη-στόχο του θα ήταν επαρκής για τη σταθεροποίηση του τετραμερούς TTR. Η έκθεση στο tafamidis ασθενών με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία είναι άγνωστη.

Νεφρική δυσλειτουργία

Το tafamidis δεν έχει μελετηθεί ειδικά σε αποκλειστική μελέτη ασθενών με νεφρική δυσλειτουργία. Η επίδραση της κάθαρσης της κρεατινίνης στη φαρμακοκινητική του tafamidis αξιολογήθηκε σε μια πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης μεγαλύτερη από 18 ml/min. Οι φαρμακοκινητικές εκτιμήσεις δεν υπέδειξαν καμία διαφορά στη φαινόμενη κάθαρση από του στόματος του tafamidis σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης χαμηλότερη από 80 ml/min συγκριτικά με όσους είχαν κάθαρση κρεατινίνης μεγαλύτερη από ή ίση με 80 ml/min. Δεν είναι απαραίτητη η προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία.

Ηλικιωμένοι

Με βάση τα αποτελέσματα πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής, τα άτομα ηλικίας ≥ 65 ετών είχαν κατά μέσο όρο 15% χαμηλότερη εκτίμηση της φαινόμενης κάθαρσης από του στόματος σε σταθερή κατάσταση σε σύγκριση με άτομα κάτω των 65 ετών. Ωστόσο, η διαφορά στην κάθαρση προκαλεί αυξήσεις $< 20\%$ στη μέση C_{max} και την AUC συγκριτικά με νεότερα άτομα και δεν είναι κλινικά σημαντική.

Φαρμακοκινητικές/φαρμακοδυναμικές σχέσεις

Δεδομένα *in vitro* υπέδειξαν ότι το tafamidis δεν αναστέλλει σημαντικά τα ένζυμα του κυτοχρώματος P450 CYP1A2, CYP3A4, CYP3A5, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 και CYP2D6. Το tafamidis δεν αναμένεται να προκαλέσει κλινικά σημαντική φαρμακευτική αλληλεπίδραση λόγω της επαγωγής του CYP1A2, CYP2B6 ή CYP3A4.

In vitro μελέτες καταδεικνύουν ότι δεν είναι πιθανό το tafamidis να προκαλέσει φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις, σε κλινικά σημαντικές συγκεντρώσεις, με υποστρώματα UDP-γλυκουρονοσυλτρανσφεράσης (UGT) συστηματικά. Το tafamidis μπορεί να αναστέλλει τις εντερικές δράσεις του UGT1A1.

Το tafamidis επέδειξε χαμηλή δυνατότητα αναστολής της πρωτεΐνης ανθεκτικότητας σε πολλά φάρμακα (Multi-Drug Resistant Protein, MDR1) (επίσης γνωστή ως P-γλυκοπρωτεΐνη, P-gp) συστηματικά και στον γαστρεντερικό (GI) σωλήνα, του μεταφορέα οργανικών κατιόντων 2 (organic cation transporter 2, OCT2), του μεταφορέα εξώθησης πολλών φαρμάκων και τοξινών 1 (multidrug and toxin extrusion transporter 1, MATE1) και MATE2K, του πολυπεπτιδίου μεταφοράς οργανικών ανιόντων 1B1 (organic anion transporting polypeptide 1B1, OATP1B1) και OATP1B3, σε κλινικά σημαντικές συγκεντρώσεις.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, γονιμότητας και πρώιμης εμβρυακής ανάπτυξης, γονιδοτοξικότητας και ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης. Σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων και σε μελέτες καρκινογένεσης, το ήπαρ εμφανίστηκε ως όργανο στόχος για τοξικότητα στα διάφορα είδη που ελέγχθηκαν. Οι επιδράσεις στο ήπαρ εμφανίστηκαν σε εκθέσεις ίσες με αυτές της ανθρώπινης AUC σε σταθερή κατάσταση, σε κλινική δόση 61 mg tafamidis.

Σε μια μελέτη αναπτυξιακής τοξικότητας σε κουνέλια, παρατηρήθηκε μια μικρή αύξηση των σκελετικών δυσπλασιών και διακυμάνσεων, αποβολές σε λίγα θηλυκά, μειωμένη επιβίωση των εμβρύων και μείωση του βάρους των εμβρύων σε εκθέσεις περίπου $\geq 2,1$ φορές μεγαλύτερες αυτών της ανθρώπινης AUC σε σταθερή κατάσταση, σε κλινική δόση 61 mg tafamidis.

Σε αρουραίους, μελέτη προ- και μετα-γεννητικής ανάπτυξης με το tafamidis έδειξε μειωμένη βιωσιμότητα των νεογνών και μείωση του βάρους των νεογνών μετά τη χορήγηση δόσης στη μητέρα κατά τη διάρκεια της κύησης και της γαλουχίας σε δόσεις των 15 και 30 mg/κίλό/ημέρα. Τα μειωμένα βάρη αρσενικών νεογνών συσχετίστηκαν με καθυστέρηση της σεξουαλικής ωρίμανσης (διαχωρισμός της ακροποσθίας) σε δόση 15 mg/κίλό/ημέρα. Μειωμένη απόδοση στη δοκιμασία water-maze για τη μάθηση και τη μνήμη παρατηρήθηκε σε δόση 15 mg/κίλό/ημέρα. Το NOAEL για τη βιωσιμότητα και ανάπτυξη της γενιάς F1 μετά τη χορήγηση δόσης στη μητέρα κατά τη διάρκεια της κύησης και της γαλουχίας με το tafamidis ήταν 5 mg/κίλό/ημέρα (ισοδύναμη δόση για τον άνθρωπο του tafamidis = 0,8 mg/κίλό/ημέρα), μια δόση περίπου ίση με την κλινική δόση των 61 mg tafamidis.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Κέλυφος καψακίου

Ζελατίνη (E 441)
Γλυκερίνη (E 422)
Ερυθρό οξείδιο σιδήρου (E 172)
Σορβιτάνη
Σορβιτόλη (E 420)
Μαννιτόλη (E 421)
Κεκαθαρμένο ύδωρ

Περιεχόμενα καψακίου

Πολυαιθυλενογλυκόλη 400 (E 1521)
Πολυσορβικό 20 (E 432)
Ποβιδόνη(Τιμή K 90)
Βουτυλιωμένο υδροξυτολουόλιο (E 321)

Μελάνι εκτύπωσης (Ορακό λευκό)

Αιθυλική αλκοόλη
Ισοπροπυλική αλκοόλη
Κεκαθαρμένο ύδωρ
Πολυαιθυλενογλυκόλη 400 (E 1521)
Φθαλικός οξικός πολυβινυλεστέρας
Προπυλενογλυκόλη (E 1520)
Διοξείδιο του τιτανίου (E 171)
Υδροξείδιο του αμμωνίου (E 527) 28%

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Καμία.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

PVC/PA/alu/PVC-alu διάτρητες κυψέλες μίας δόσης

Μεγέθη συσκευασίας: μία συσκευασία των 30 x 1 μαλακών καψακίων και μία πολυσυσκευασία που περιέχει 90 (3 συσκευασίες των 30 x 1) μαλακά καψάκια.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/11/717/003

EU/1/11/717/004

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 16 Νοεμβρίου 2011
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 22 Ιουλίου 2016

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

08/2023

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.