

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Vyndaqel 20 mg bløde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver blød kapsel indeholder 20 mg mikroniseret tafamidismeglumin svarende til 12,2 mg tafamidis.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver blød kapsel indeholder højst 44 mg sorbitol (E420).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Blød kapsel.

Gul, uigennemsigtig, aflang (ca. 21 mm) kapsel påtrykt "VYN 20" med rødt blæk.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Vyndaqel er indiceret til behandling af transthyretin amyloidose hos voksne patienter med stadie 1 symptomatisk polyneuropati for at udsætte perifer neurologisk funktionshæmning.

4.2 Dosering og administration

Behandlingen bør indledes under opsyn af en læge, som har erfaring med behandling af patienter med transthyretin amyloid polyneuropati (ATTR-PN).

Dosering

Anbefalet dosis af tafamidismeglumin er 20 mg oralt 1 gang dagligt.

Tafamidis og tafamidismeglumin er ikke indbyrdes ombyttelige på mg-basis.

Ved opkastning kort efter indtagelse, og hvis Vyndaqel-kapslen er intakt og kan identificeres, skal en yderligere dosis Vyndaqel gives, hvis muligt. Hvis kapslen ikke kan identificeres, er yderligere dosis ikke nødvendig, og Vyndaqel-behandlingen kan genoptages som vanligt den næste dag.

Særlige patientgrupper

Ældre patienter

Dosisjustering kræves ikke hos ældre patienter (≥ 65 år) (se pkt. 5.2).

Nedsat lever- og nyrefunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med nedsat nyrefunktion eller let til moderat nedsat leverfunktion. Der foreligger begrænsede data fra patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance under eller lig med 30 ml/min). Tafamidismeglumin er ikke undersøgt hos patienter med alvorligt nedsat leverfunktion og forsigtighed tilrådes derfor (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

Det er ikke relevant at anvende tafamidis hos den pædiatriske population.

Administration

Oral anvendelse.

De bløde kapsler skal synkes hele og må ikke knuses eller deles. Vyndaqel kan tages sammen med eller uden mad.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker prævention under behandling med tafamidismeglumin og fortsætte med at bruge sikker prævention i 1 måned efter behandlingen med tafamidismeglumin er stoppet (se pkt. 4.6).

Tafamidismeglumin skal lægges til standardbehandlingen vedbehandling af patienter med ATTR-PN. Læger skal overvåge patienterne og fortsætte med at vurdere behovet for anden behandling, herunder behov for levertransplantation, som en del af standardbehandlingen. Da der ikke findes data vedrørende anvendelse af tafamidismeglumin efter en levertransplantation, skal tafamidismeglumin seponeres hos patienter, som skal have foretaget en levertransplantation.

Dette lægemiddel indeholder højst 44 mg sorbitol pr. kapsel, som er en kilde til fructose.

Den additive virkning af samtidig administrerede produkter indeholdende sorbitol (eller fructose) og indtagelse af sorbitol i kosten (eller fructose) bør tages i betragtning.

Indholdet af sorbitol i lægemidler til oral brug kan påvirke biotilgængeligheden af andre lægemidler til oral brug hvis indgivet samtidig.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

I kliniske studier med raske frivillige forsøgspersoner inducerer eller hæmmer 20 mg tafamidismeglumin ikke CYP-enzymet CYP3A4.

In vitro hæmmer tafamidis effluks-transportøren BCRP (brystcancerresistent protein) med $IC_{50}=1,16 \mu M$ og kan ved klinisk relevante koncentrationer forårsage lægemiddelinteraktioner med substrater for denne transportør (f.eks. methotrexat, rosuvastatin og imatinib). I et klinisk studie med raske deltagere steg eksponeringen for BCPR-substratet rosuvastatin cirka 2 gange efter flere doser på 61 mg tafamidis dagligt.

Ligeledes hæmmer tafamidis optagelses-transportørerne OAT1 og OAT3 (organisk anion-transportører) med henholdsvis $IC_{50}=2,9 \mu M$ og $IC_{50}=2,36 \mu M$ og kan ved klinisk relevante koncentrationer forårsage lægemiddelinteraktioner med substrater for disse transportører (f.eks. non-steroidale antiinflammatoriske midler, bumetanid, furosemid, lamivudin, methotrexat, oseltamivir, tenofovir, ganciclovir, adefovir, cidofovir, zidovudin, zalcitabin). Baseret på *in vitro*-data blev det

beregnet, at de maksimale forventede forandringer i AUC af OAT1- og OAT3-substrater var under 1,25 med dosen på 20 mg tafamidismeglumin. Den tafamidis-forårsagede hæmning af OAT1- eller OAT3-transportøren forventes derfor ikke at medføre klinisk signifikante interaktioner.

Der er ikke gennemført interaktionsstudier for at vurdere andre lægemidlers virkning på tafamidismeglumin.

Abnorme laboratorieprøveresultater

Tafamidis kan reducere serumkoncentrationen af totalt thyroxin uden ledsagende forandring i frit thyroxin (T4) eller thyroideastimulerende hormon (TSH). Denne ændring i totalt thyroxin skyldes sandsynligvis, at thyroxin bliver bundet i mindre grad til transthyretin (TTR) eller fortrængt derfra som følge af, at tafamidis har høj bindingsaffinitet til TTR-thyroxinreceptoren. Der er ikke observeret tilsvarende kliniske fund, der stemmer overens med thyroideadysfunktion.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder

Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontraception under behandlingen med tafamidismeglumin, og på grund af den lange halveringstid i 1 måned efter at behandlingen er stoppet.

Graviditet

Der er ingen data fra anvendelse af tafamidismeglumin til gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist udviklingstoksicitet (se pkt. 5.3). Tafamidismeglumin bør ikke anvendes under graviditeten og til kvinder i den fertile alder, som ikke anvender sikker kontraception.

Amning

De tilgængelige data fra dyreforsøg viser, at tafamidis udskilles i mælk. En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes. Tafamidismeglumin må ikke anvendes under amning.

Fertilitet

Der er ikke set nedsat fertilitet i prækliniske studier (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

På grundlag af den farmakodynamiske og farmakokinetiske profil menes det, at tafamidismeglumin ikke eller kun i ubetydelig grad påvirker evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Opsummering af sikkerhedsprofilen

De samlede kliniske data stammer fra 127 patienter med ATTR-PN, som fik 20 mg tafamidismeglumin dagligt i gennemsnitligt 538 dage (fra 15-994 dage). Sværhedsgraden af bivirkningerne var generelt milde til moderate.

Skema over bivirkninger

Følgende bivirkninger er anført efter systemorganklasser i henhold til MedDRA og hyppighedskategorier i henhold til standardkonventionen: Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) og ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$). Inden for hver hyppighedskategori er bivirkningerne anført efter faldende alvorlighed. Bivirkninger indberettet fra det kliniske program i

tabeloversigten herunder afspejler den hyppighed, hvormed de forekom i et dobbeltblindt, placebo-kontrolleret fase 3-studie (Fx-005).

Systemorganklasse	Meget almindelig
Infektioner og parasitære sygdomme	Urinvejsinfektion
Mave-tarm-kanalen	Diarré
	Øvre abdominalsmerter

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk

4.9 Overdosering

Symptomer

Der er minimal klinisk erfaring med overdosering. I kliniske studier indtog to patienter, der var diagnosticeret med transthyretin amyloid kardiomyopati (ATTR-CM), uforvarent en enkelt dosis tafamidismeglumin på 160 mg, uden at der opstod nogen bivirkninger. Den højeste dosis tafamidismeglumin, som blev givet til raske forsøgsparticipanter i et klinisk studie, var 480 mg som engangsdosis. Der blev rapporteret én behandlingsrelateret bivirkning i form af mild hordeolum med denne dosis.

Behandling

I tilfælde af overdosering skal der iværksættes standardbehandling efter behov.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Andre midler mod lidelser i centralnervesystemet, ATC-kode: N07XX08.

Virkningsmekanisme

Tafamidis er en selektiv TTR-stabilisator. Tafamidis bindes til TTR på thyroxinbindingsstederne og stabiliserer tetrameren og forsinker adskillelsen til monomerer, det hastighedsbegrænsende trin i den amyloidogene proces.

Farmakodynamisk virkning

Transthyrein amyloidose er en svært invaliderende sygdom, som skyldes akkumulering af diverse uopløselige fibrillære proteiner, eller amyloid, i vævene i tilstrækkelige mængder til at nedsætte normal funktion. Adskillelsen af transthyretin-tetramer til monomerer er det hastighedsbegrænsende trin i patogenesen af transthyretin amyloidose. De foldede monomerer undergår delvis denaturering for at danne alternativt foldede monomer-amyloidogene mellemprodukter. Disse mellemprodukter fejldannes derefter til opløselige oligomer, profilamenter, filamenter og amyloidfibriller. Tafamidis

binder sig med negativ kooperativitet til de 2 thyroxin-bindingssteder på den naturlige tetrameriske form af transthyretin og forhindrer derved adskillelsen til monomerer. Denne hæmning af TTR-tetramer-adskillelsen danner grundlaget for anvendelse af tafamidis til at nedsætte sygdomsudviklingen hos patienter med stadie 1 ATTR-PN.

Der blev anvendt en TTR-stabiliseringsanalyse som farmakodynamisk markør og for at vurdere stabiliteten af TTR-tetrameren.

Tafamidis stabiliserede både vildtype-TTR-tetrameren og tetramererne af 14 TTR-varianter, der blev testet klinisk efter dosering af tafamidis én gang dagligt. Tafamidis stabiliserede også TTR-tetrameren for 25 varianter, der blev testet *ex vivo*; der blev således påvist TTR-stabilisering af 40 amyloidogene TTR-genotyper.

Klinisk virkning og sikkerhed

Det pivotale studie med tafamidismeglumin hos stadie 1 ATTR-PN-patienter er et 18 måneders, multicenter, randomiseret, dobbelt-blindt, placebo-kontrolleret studie. Studiet vurderede sikkerhed og virkning af 20 mg tafamidis 1 gang dagligt hos 128 patienter med ATTR-PN med Val30Met-mutation og sygdom i primær stadie 1. 126 af de 128 patienter krævede normalt ikke mobilitetshjælp. Det primære resultatmål var “*Neuropathy Impairment Score of the Lower Limb*” (NIS-LL – en lægelig vurdering af den neurologiske undersøgelse af underekstremiteterne) og livskvalitetsundersøgelsen, *Norfolk Quality of Life – Diabetic Neuropathy* (Norfolk QOL-DN – en patientvurdering, total livskvalitetsscore [TQOL]). Andre resultatmål omfatter sammensatte scorer af lange nervefibre (nerveoverledning, vibrationstærskel og hjertefrekvensrespons på dyb vejtrækning – HRDB) og funktion af små nervefibre (varmesmerte og kuldetærskel og HRDB) og ernæringsmæssig vurdering ved hjælp af den modificerede metode til udregning af ideelvægt (mBMI – BMI gange serum-albumin i g/l). 86 ud af 91 patienter, der gennemførte de 18 måneders behandlingsperiode, fortsatte umiddelbart efter i et åbent forlængelsesstudie, hvor de alle fik 20 mg tafamidismeglumin 1 gang dagligt i yderligere 12 måneder.

Efter de 18 måneders behandling responderede flere tafamidismeglumin-behandlede patienter i henhold til NIS-LL (ændring på mindre end 2 point på NIL-LL). Resultater af de prædefinerede analyser af de primære resultatmål ses i følgende tabel:

Vyndaqel <i>versus</i> placebo: NIS-LL og TQOL efter 18 måneder (Studie Fx-005)		
	Placebo	Vyndaqel
Prædefineret ITT-analyse	N=61	N=64
NIS-LL-responder (% patienter)	29,5%	45,3%
Forskel (Vyndaqel minus placebo)	15,8%	
95% CI af forskel (p-værdi)	-0,9%, 32,5% (0,068)	
TQOL ændring fra start, gennemsnit (LSMean (standardafvigelse))	7,2 (2,36)	2,0 (2,31)
Forskel i gennemsnit (LSMean (standardafvigelse))	-5,2 (3,31)	
95% CI af forskel (p-værdi)	-11,8, 1,3 (0,116)	
Prædefineret analyse af evaluerbar effekt	N=42	N=45
NIS-LL-responder (% patienter)	38,1%	60,0%
Forskel (Vyndaqel minus placebo)	21,9%	
95% CI af forskel (p-værdi)	1,4%, 42,4% (0,041)	
TQOL ændring fra <i>baseline</i> , gennemsnit (LSMean (standardafvigelse))	8,9 (3,08)	0,1 (2,98)
Forskel i gennemsnit (LSMean (standardafvigelse))	-8,8 (4,32)	
95% CI af forskel (p-værdi)	-17,4, -0,2 (0,045)	
I den prædefinerede ITT NIS-LL-responderanalyse er patienter, som blev seponeret før de 18 måneder på grund af levertransplantation, opført som non-responder. Den prædefinerede analyse af evaluerbar effekt anvender kun data fra patienter, som gennemførte de 18 måneders behandling pr. protokol.		

De sekundære resultatmål viste, at tafamidismeglumin-behandling førte til mindre nedbrydelse af neurologisk funktion og forbedrede den ernæringsmæssige status (mBMI) sammenlignet med placebo. Dette fremgår af følgende tabel.

Sekundære resultatmålsændringer fra <i>baseline</i> til måned 18, gennemsnit (LSMean (standardafvigelse)) (intent-to-treat-population) (Studie Fx-005)				
	Placebo N=61	Vyndaqel N=64	P-værdi	Vyndaqel % ændring i forhold til placebo
NIS-LL ændring fra BL <i>Gennemsnit (LSMean (standard- afvigelse))</i>	5,8 (0,96)	2,8 (0,95)	0,027	-52%
Lange fibre, ændring fra BL <i>Gennemsnit (LSMean (standard- afvigelse))</i>	3,2 (0,63)	1,5 (0,62)	0,066	-53%
Små fibre, ændring fra BL <i>Gennemsnit (LSMean (standard- afvigelse))</i>	1,6 (0,32)	0,3 (0,31)	0,005	-81%
mBMI ændring fra BL <i>Gennemsnit (LSMean (standard- afvigelse))</i>	-33,8 (11,8)	39,3 (11,5)	<0,0001	NA
mBMI blev beregnet som summen af serum-albumin og Body Mass Index. Baseret på variansanalyse af gentagne mål med ændring fra <i>baseline</i> som den afhængige variabel, en ustruktureret kovariansmatrix, behandling, måned og behandling pr. måned som faste variable og forsøgsperson som en vilkårlig variabel i modellen. NA=Ikke relevant				

I det åbne forlængelsesstudie var ændringshastigheden i NIL-LL under de 12 måneders behandling tilsvarende den, der blev set hos patienter randomiseret og behandlet med tafamidis i den tidligere 18 måneders dobbeltblinde fase.

Virkningen af tafamidis er blevet undersøgt hos patienter med non-Val30Met ATTR-PN i et understøttende åbent studie med 21 patienter og et observationsstudie efter markedsføring med 39 patienter. Baseret på resultaterne af disse studier, tafamidis virkningsmekanisme og resultater på TTR-stabilisering forventes tafamidismeglumin at have gavnlig virkning på patienter med stadie 1 ATTR-PN, som skyldes andre mutationer end Val30Met.

Virkningen af tafamidis er blevet undersøgt i et dobbeltblindet, placebokontrolleret, randomiseret studie med 3 arme med 441 patienter med vild-type eller hereditær transthyretin amyloid kardiomyopati (ATTR.CM). Den primære analyse af poolede tafamidis meglumin (20 mg og 80 mg) versus placebo viste en signifikant reduktion ($p=0,0006$) i mortalitet uanset årsag og i frekvensen af hjerte-kar relaterede indlæggelser.

En supratherapeutisk oral enkeltdosis på 400 mg tafamidis-opløsning hos raske frivillige forsøgspersoner viste ingen forlængelse af QTc-intervallet.

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med tafamidis i alle undergrupper af den pædiatriske population med transthyretin amyloidose (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

Dette lægemiddel er godkendt under "særlige vilkår". Det betyder, at det grundet sygdommens sjældenhed ikke har været muligt at indhente fuldstændige oplysninger om lægemidlet. Det Europæiske Lægemiddelagentur vil hvert år vurdere nye oplysninger om lægemidlet, og produktresuméet vil om nødvendigt blive ajourført.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Efter oral indtagelse af den bløde kapsel én gang dagligt opnås maksimal plasmakoncentration ($C_{\max}$) ved en mediantid ($t_{\max}$) på 4 timer efter dosering, når det tages fastende. Samtidig indtagelse af et måltid med højt fedt- og kalorieindhold ændrede absorptionshastigheden men ikke absorptionsgraden. Disse resultater understøtter, at tafamidis kan gives både sammen med og uden mad.

Fordeling

Tafamidis har høj binding til protein ($> 99\%$) i plasma. Det tilsyneladende fordelingsvolumen ved steady state er 16 liter.

Plasmoproteinbindingsgraden af tafamidis er blevet evalueret i plasma fra dyr og mennesker. Tafamidis har højere affinitet til TTR end til albumin. Derfor vil tafamidis sandsynligvis fortrinsvis bindes til TTR i plasma til trods for den signifikant højere koncentration af albumin ($600\ \mu\text{M}$) i forhold til TTR ($3,6\ \mu\text{M}$).

Biotransformation og elimination

Der findes ikke noget entydigt bevis for udskillelse af tafamidis via galden hos mennesker. Med baggrund i prækliniske data er der dog en formodning om, at tafamidis metaboliseres via glukuronidering og udskilles via galden. Denne biotransformationsmåde er sandsynlig hos mennesker, da ca. 59% af en totalt indgivet dosis genfindes i fæces, og ca. 22% genfindes i urinen. Baseret på populationsfarmakokinetiske resultater har tafamidismeglumin en tilsyneladende oral clearance på 0,228 l/t og en populationsgennemsnitlig halveringstid på cirka 49 timer.

Linearitet for dosis og tid

Eksponeringen for tafamidismeglumin ved dosering én gang dagligt steg i takt med dosis op til 480 mg som enkeltdosis og gentagne doser på op til 80 mg/dag. Generelt var stigningerne proportionale eller næsten proportionale med dosis, og clearance af tafamidis var stationær over tid.

Farmakokinetiske parametre er sammenlignelige efter enkelt og gentagen dosering af 20 mg tafamidismeglumin, hvilket tyder på manglende induktion og hæmning af metabolismen af tafamidis.

Resultater af dosering 1 gang dagligt med 15 mg til 60 mg tafamidismeglumin i form af oral opløsning i 14 dage viser, at steady state opnås på dag 14.

Særlige patientgrupper

Nedsat leverfunktion

Farmakokinetiske data tyder på nedsat systemisk påvirkning (ca. 40%) og øget total clearance (0,52 l/t versus 0,31 l/t) af tafamidismeglumin hos patienter med moderat nedsat leverfunktion (omfattende Child-Pugh Score 7-9) sammenlignet med raske forsøgspersoner på grund af en højere ubundet fraktion af tafamidis. Da patienter med moderat nedsat leverfunktion har lavere TTR-værdier end raske forsøgspersoner, er dosisjustering ikke nødvendig, da stoichiometrien af tafamidis med dets målprotein TTR ville være tilstrækkelig til stabilisering af TTR-tetramer. Eksponeringen for tafamidis hos patienter med svært nedsat leverfunktion er ikke kendt.

Nedsat nyrefunktion

Tafamidis er ikke blevet undersøgt specifikt i et dedikeret studie med patienter med nedsat nyrefunktion. Indvirkningen af kreatininclearance på farmakokinetikken af tafamidis blev undersøgt i en populationsfarmakokinetisk analyse hos patienter med kreatininclearance over 18 ml/min. Farmakokinetiske estimater viste ingen forskel i tilsyneladende oral clearance af tafamidis hos patienter med kreatininclearance under 80 ml i forhold til patienter med kreatininclearance over eller lig med 80 ml/min. Dosisjustering hos patienter med nedsat nyrefunktion anses ikke for at være nødvendig.

Ældre patienter

Resultaterne fra en populationsfarmakokinetisk analyse viser, at forsøgspersoner over 65 år har en gennemsnitlig 15 % lavere anslået tilsyneladende oral clearance ved steady state end forsøgspersoner under 65 år. Forskellen i clearance resulterer dog i stigninger < 20 % i gennemsnitlig $C_{\max}$ og AUC i forhold til yngre forsøgspersoner og er ikke klinisk signifikant.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

In vitro-data tyder på, at tafamidis ikke forårsager signifikant hæmning af CYP450-enzymene CYP1A2, CYP3A4, CYP3A5, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 og CYP2D6. Tafamidis forventes ikke at forårsage klinisk relevante lægemiddelinteraktioner som følge af induktion af CYP1A2, CYP2B6 eller CYP3A4.

In vitro-studier tyder på, at det er usandsynligt, at tafamidis vil forårsage lægemiddelinteraktioner ved klinisk relevante koncentrationer med substrater af UDP-glukuronosyltransferase (UGT) systemisk. Tafamidis kan hæmme den intestinale aktivitet af UGT1A1.

Tafamidis udviste lavt potentiale for hæmning af MDR1 (*Multi-Drug Resistant Protein*) (også kaldet P-glykoprotein; P-gp) systemisk og i mave-tarm-kanalen, OCT2 (organisk kation-transportør 2), MATE1 (*multidrug and toxin extrusion transporter 1*) og MATE2K, OATP1B1 (organisk anion-transportpolypeptid 1B1) og OATP1B3 ved klinisk relevante koncentrationer.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, fertilitet og tidlig fosterudvikling, genotoksicitet og karcinogenicitet. I forsøg med toksicitet og karcinogenicitet efter gentagne doser synes leveren at være målorgan for toksicitet hos de undersøgte arter. Leverpåvirkninger ses ved eksponeringer, der er cirka $\geq 2,5$ gange højere end human AUC ved steady state med den kliniske dosis på 20 mg tafamidismeglumin.

I et forsøg af udviklingsmæssig toksicitet på kaniner ses en mindre stigning i antallet af skeletale misdannelser og forandringer, aborter hos nogle få hunner, nedsat embryoføtal overlevelse og nedsat fødselsvægt ses ved eksponeringer, der var cirka $\geq 7,2$ gange højere end human AUC ved steady state med den kliniske dosis på 20 mg tafamidismeglumin.

I præ- og postnatale udviklingsforsøg med tafamidis på rotter ses reduktion i overlevelseshraten hos afkommet, og ungernes fødselsvægt er lavere, efter at moderdyret er blevet doseret under graviditet og amning med doser på 15 og 30 mg/kg/dag. Nedsat vægt hos han-unger førte til forsinket seksuel modning (præputial separation) ved 15 mg/kg/dag. Nedsat præstation i en test for indlæring og hukommelse i vandlabyrinth blev set ved 15 mg/kg/dag. Niveauet for ingen observeret effekt (NOAEL) for levedygtighed og vækst hos afkommet (F1-generationen) efter at moderdyret er blevet doseret med tafamidis under graviditet og amning er 5 mg/kg/dag (humanekvivalent dosis = 0,8 mg/kg/dag), dvs. en dosis ca. 4,6 gange højere end den kliniske dosis på 20 mg tafamidismeglumin.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpesoffer

Kapselskal

Gelatine (E441)
Glycerol (E422)
Gul jernoxid (E172)
Sorbitan
Sorbitol (E420)

Mannitol (E421)
Titandioxid (E171)
Vand, rensset

Kapselindhold

Macrogol 400 (E1521)
Sorbitanmono-oleat (E494)
Polysorbat 80 (E433)

Trykkeblæk (Opacode lilla)

Ethanol
Isopropylalkohol
Vand, rensset
Macrogol 400 (E1521)
Polyvinylacetatphthalat
Propylenglycol (E1520)
Carmin (E120)
Brilliant Blue FCF – (E133)
Ammoniumhydroxid (E527) 28%

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

2 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25°C.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

PVC/PA/alu/PVC-alu perforeret enkeltdosisblister.

Pakningsstørrelser: En pakning med 30 x 1 bløde kapsler eller en multipakning med 90 (3 pakninger med 30 x 1) bløde kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/11/717/001

EU/1/11/717/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 16. november 2011

Dato for seneste fornyelse: 22. juli 2016

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

02/2025

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Vyndaqel 61 mg bløde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver blød kapsel indeholder 61 mg mikroniseret tafamidis.

Hjælpstof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver blød kapsel indeholder højst 44 mg sorbitol (E420).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Blød kapsel.

Rødbrun, uigennemsigtig, aflang (ca. 21 mm) kapsel påtrykt ”VYN 61” med hvidt blæk.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Vyndaqel er indiceret til behandling af transthyretin amyloidose hos voksne patienter med vildtype-kardiomyopati eller hereditær kardiomyopati (ATTR-CM).

4.2 Dosering og administration

Behandlingen bør indledes under opsyn af en læge, som har erfaring med behandling af patienter med amyloidose eller kardiomyopati.

Ved mistanke hos patienter med specifik anamnese eller tegn på hjertesvigt eller kardiomyopati skal den ætiologiske diagnosticering udføres af en læge, som har erfaring med behandling af amyloidose eller kardiomyopati, med henblik på at bekræfte ATTR-CM og udelukke AL-amyloidose inden opstart af tafamidis ved hjælp af relevante undersøgelser, såsom: knogleskintigrafi og blod-/urinalyser og/eller histologisk vurdering vha. biopsi og transthyretin (TTR) genotypebestemmelse for karakterisering som vild-type eller hereditær.

Dosering

Den anbefalede dosis er én Vyndaqel 61 mg (tafamidis) kapsel oralt én gang dagligt (se pkt. 5.1).

Vyndaqel 61 mg (tafamidis) svarer til 80 mg tafamidismeglumin. Tafamidis og tafamidismeglumin er ikke indbyrdes ombyttelige på mg-basis (se pkt. 5.2).

Vyndaqel bør iværksættes så hurtigt som muligt i sygdomsforløbet, hvor den gavnlige kliniske virkning på sygdomsprogressionen kan være mere udtalt. Når den amyloid-relaterede hjertesvigt er mere fremskreden, f.eks. i NYHA-klasse III, bør beslutningen om at starte eller fortsætte behandlingen

derimod hvile på lægens skøn (se pkt. 5.1). Der er begrænsede kliniske data fra patienter i NYHA-klasse IV.

Ved opkastning kort efter indtagelse, og hvis Vyndaqel-kapslen er intakt og kan identificeres, skal en yderligere dosis Vyndaqel gives, hvis muligt. Hvis kapslen ikke kan identificeres, er yderligere dosis ikke nødvendig, og Vyndaqel-behandlingen kan genoptages som vanligt den næste dag.

Særlige patientgrupper

Ældre patienter

Dosisjustering kræves ikke hos ældre patienter (≥ 65 år) (se pkt. 5.2).

Nedsat lever- og nyrefunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med nedsat nyrefunktion eller let til moderat nedsat leverfunktion. Der foreligger begrænsede data fra patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance under eller lig med 30 ml/min). Tafamidis er ikke undersøgt hos patienter med alvorligt nedsat leverfunktion, og forsigtighed tilrådes derfor (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

Det er ikke relevant at anvende tafamidis hos den pædiatriske population.

Administration

Oral anvendelse.

De bløde kapsler skal synkes hele og må ikke knuses eller deles. Vyndaqel kan tages sammen med eller uden mad.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker prævention under behandling med tafamidis og fortsætte med at bruge sikker prævention i 1 måned efter behandlingen med tafamidis er stoppet (se pkt. 4.6).

Tafamidis skal lægges til standardbehandlingen ved behandling af patienter med transthyretin amyloidose. Læger skal overvåge patienterne og fortsætte med at vurdere behovet for anden behandling, herunder behov for organtransplantation, som en del af standardbehandlingen. Da der ikke findes data vedrørende anvendelse af tafamidis efter en organtransplantation, skal tafamidis seponeres hos patienter, som skal have foretaget en organtransplantation.

Stigninger i leverfunktionstests og reduktion i thyroxin kan forekomme (se pkt. 4.5 og 4.8).

Dette lægemiddel indeholder højst 44 mg sorbitol pr. kapsel, som er en kilde til fructose.

Den additive virkning af samtidig administrerede produkter indeholdende sorbitol (eller fructose) og indtagelse af sorbitol i kosten (eller fructose) bør tages i betragtning.

Indholdet af sorbitol i lægemidler til oral brug kan påvirke biotilgængeligheden af andre lægemidler til oral brug hvis indgivet samtidig.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

I kliniske studier med raske frivillige forsøgspersoner inducerer eller hæmmer 20 mg tafamidismeglumin ikke CYP-enzymet CYP3A4.

In vitro hæmmer tafamidis effluks-transportøren BCRP (brystcancerresistent protein) med $IC_{50}=1,16 \mu M$ ved en tafamidis-dosis på 61 mg/dag og kan ved klinisk relevante koncentrationer forårsage lægemiddelinteraktioner med substrater for denne transportør (f.eks. methotrexat, rosuvastatin og imatinib). I et klinisk studie med raske deltagere steg eksponeringen for BCPR-substratet rosuvastatin cirka 2 gange efter flere doser på 61 mg tafamidis dagligt.

Ligeledes hæmmer tafamidis optagelses-transportørerne OAT1 og OAT3 (organisk anion-transportører) med henholdsvis $IC_{50}=2,9 \mu M$ og $IC_{50}=2,36 \mu M$ og kan ved klinisk relevante koncentrationer forårsage lægemiddelinteraktioner med substrater for disse transportører (f.eks. non-steroid antiinflammatoriske midler, bumetanid, furosemid, lamivudin, methotrexat, oseltamivir, tenofovir, ganciclovir, adefovir, cidofovir, zidovudin, zalcitabin). Baseret på *in vitro*-data blev det beregnet, at de maksimale forventede forandringer i AUC af OAT1- og OAT3-substrater var under 1,25 med dosen på 61 mg tafamidis. Den tafamidis-forårsagede hæmning af OAT1- eller OAT3-transportøren forventes derfor ikke at medføre klinisk signifikante interaktioner.

Der er ikke gennemført interaktionsstudier for at vurdere andre lægemidlers virkning på tafamidis.

Abnorme laboratorieprøveresultater

Tafamidis kan reducere serumkoncentrationen af totalt thyroxin uden ledsagende forandring i frit thyroxin (T4) eller thyroideastimulerende hormon (TSH). Denne ændring i totalt thyroxin skyldes sandsynligvis, at thyroxin bliver bundet i mindre grad til transthyretin (TTR) eller fortrængt derfra som følge af, at tafamidis har høj bindingsaffinitet til TTR-thyroxinreceptoren. Der er ikke observeret tilsvarende kliniske fund, der stemmer overens med thyroideadysfunktion.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder

Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontraception under behandlingen med tafamidis, og på grund af den lange halveringstid i 1 måned efter at behandlingen er stoppet.

Graviditet

Der er ingen data fra anvendelse af tafamidis til gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist udviklingstoksicitet (se pkt. 5.3). Tafamidis bør ikke anvendes under graviditeten og til kvinder i den fertile alder, som ikke anvender sikker kontraception.

Amning

De tilgængelige data fra dyreforsøg viser, at tafamidis udskilles i mælk. En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes. Tafamidis må ikke anvendes under amning.

Fertilitet

Der er ikke set nedsat fertilitet i non-kliniske studier (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

På grundlag af den farmakodynamiske og farmakokinetiske profil menes det, at tafamidis ikke eller kun i ubetydelig grad påvirker evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Opsummering af sikkerhedsprofilen

Sikkerhedsdataene afspejler eksponering hos 176 ATTR-CM-patienter for 80 mg (administreret som 4 x 20 mg) tafamidismeglumin, som blev administreret dagligt i et 30-måneders placebokontrolleret studie hos patienter, der var diagnosticeret med ATTR-CM (se pkt. 5.1).

Hyppigheden af bivirkninger var ensartet og sammenlignelig hos de patienter, der blev behandlet med hhv. 80 mg tafamidismeglumin og placebo.

Følgende bivirkninger blev rapporteret oftere hos patienter behandlet med 80 mg tafamidismeglumin sammenlignet med placebo: flatulens [8 patienter (4,5 %) versus 3 patienter (1,7 %)] og stigninger i leverfunktionsundersøgelser [6 patienter (3,4 %) versus 2 patienter (1,1 %)]. Årsagssammenhæng er ikke blevet fastslået.

Sikkerhedsdata for tafamidis 61 mg er tilgængelig fra det åbne langsigtede forlængelsesstudie.

Skema over bivirkninger

Følgende bivirkninger er anført efter systemorganklasser i henhold til MedDRA og hyppighedskategorier i henhold til standardkonventionen: Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) og ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$). Inden for hver hyppighedskategori er bivirkningerne anført efter faldende alvorlighed. De nedenfor anførte bivirkninger er fra kumulative kliniske data hos ATTR-CM-patienter.

Systemorganklasse	Almindelig
Mave-tarm-kanalen	Diarré
Hud og subkutane væv	Udslæt Pruritus

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk

4.9 Overdosering

Symptomer

Der er minimal klinisk erfaring med overdosering. I kliniske studier indtog to patienter, der var diagnosticeret med ATTR-CM, uforvarent en enkelt dosis tafamidismeglumin på 160 mg, uden at der opstod nogen bivirkninger. Den højeste dosis tafamidismeglumin, som blev givet til raske forsøgsparticipanter i et klinisk studie, var 480 mg som engangsdosis. Der blev rapporteret én behandlingsrelateret bivirkning i form af mild hordeolum med denne dosis.

Behandling

I tilfælde af overdosering skal der iværksættes standardbehandling efter behov.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Andre midler mod lidelser i centralnervesystemet, ATC-kode: N07XX08.

Virkningsmekanisme

Tafamidis er en selektiv TTR-stabilisator. Tafamidis bindes til TTR på thyroxinbindingsstederne og stabiliserer tetrameren og forsinker adskillelsen til monomerer, det hastighedsbegrænsende trin i den amyloidogene proces.

Farmakodynamisk virkning

Transthyretin amyloidose er en svært invaliderende sygdom, som skyldes akkumulering af diverse uopløselige fibrillære proteiner, eller amyloid, i vævene i tilstrækkelige mængder til at nedsætte normal funktion. Adskillelsen af transthyretin-tetramer til monomerer er det hastighedsbegrænsende trin i patogenesen af transthyretin amyloidose. De foldede monomerer undergår delvis denaturering for at danne alternativt foldede monomer-amyloidogene mellemprodukter. Disse mellemprodukter fejldannes derefter til opløselige oligomer, profilamenter, filamenter og amyloidfibriller. Tafamidis binder sig med negativ kooperativitet til de 2 thyroxinbindingssteder på den naturlige tetrameriske form af transthyretin og forhindrer derved adskillelsen til monomerer. Denne hæmning af TTR-tetramer-adskillelsen danner grundlaget for anvendelse af tafamidis hos patienter med ATTR-CM.

Der blev anvendt en TTR-stabiliseringsanalyse som farmakodynamisk markør og for at vurdere stabiliteten af TTR-tetrameren.

Tafamidis stabiliserede både vildtype-TTR-tetrameren og tetramererne af 14 TTR-varianter, der blev testet klinisk efter dosering af tafamidis én gang dagligt. Tafamidis stabiliserede også TTR-tetrameren for 25 varianter, der blev testet *ex vivo*; der blev således påvist TTR-stabilisering af 40 amyloidogene TTR-genotyper.

I et internationalt, dobbeltblindet, placebokontrolleret, randomiseret multicenterstudie (se afsnittet Klinisk virkning og sikkerhed) blev der set TTR-stabilisering ved måned 1, som blev opretholdt til og med måned 30.

Biomarkører forbundet med hjertesvigt (NT-proBNP og Troponin I) viste en fordel ved Vyndaqel i forhold til placebo.

Klinisk virkning og sikkerhed

Der blev påvist virkning i et internationalt, dobbeltblindet, placebokontrolleret, randomiseret multicenterstudie med 3 arme hos 441 patienter med vildtype-ATTR-CM eller arvelig ATTR-CM.

Patienterne blev randomiseret til enten tafamidismeglumin 20 mg (n=88) eller 80 mg [administreret som fire kapsler med 20 mg tafamidismeglumin] (n=176) eller tilsvarende placebo (n=177) én gang dagligt i tillæg til standardbehandling (f.eks. diuretika) i 30 måneder. Behandlingstildelingen var stratificeret i forhold til tilstedeværelse eller fravær af en variant TTR-genotype og i forhold til sygdommens sværhedsgrad ved baseline (NYHA-klasse). Patientdemografien og baselinekarakteristikaene er vist i tabel 1.

Tabel 1: Patientdemografi og baselinekarakteristika

Karakteristikum	Tafamidis samlet N=264	Placebo N=177
Alder — år		
Middelværdi (standardafvigelse)	74,5 (7,2)	74,1 (6,7)
Median (minimum, maksimum)	75 (46, 88)	74 (51, 89)
Køn — antal (%)		
Mænd	241 (91,3)	157 (88,7)
Kvinder	23 (8,7)	20 (11,3)
TTR-genotype — antal (%)		
ATTRm	63 (23,9)	43 (24,3)
ATTRwt	201 (76,1)	134 (75,7)
NYHA-klasse — antal (%)		
NYHA-klasse I	24 (9,1)	13 (7,3)
NYHA-klasse II	162 (61,4)	101 (57,1)
NYHA-klasse III	78 (29,5)	63 (35,6)

Forkortelser: ATTRm=variant transthyretin amyloid, ATTRwt=vildtype-transthyretin amyloid, NYHA=New York Heart Association.

Den primære analyse blev udført med en hierarkisk kombination ved brug af Finkelstein-Schoenfeld-metoden (F-S) for mortalitet af enhver årsag og hyppighed af hjerte-kar-relaterede indlæggelser, defineret som antallet af gange en forsøgsdeltager bliver indlagt på hospitalet for hjerte-kar-relateret morbiditet. Metoden blev anvendt til at sammenligne den enkelte patient med alle andre patienter i hvert stratum på parvis manér og udført på en hierarkisk måde ved brug af mortalitet af enhver årsag efterfulgt af hyppigheden af hjerte-kar-relaterede hospitalsindlæggelser, når patienterne ikke kunne differentieres på baggrund af mortalitet.

Analysen viste en signifikant reduktion ($p=0,0006$) i mortaliteten af enhver årsag og i hyppigheden af hjerte-kar-relaterede hospitalsindlæggelser i den samlede tafamidisgruppe (20 mg og 80 mg) versus placebo (tabel 2).

Tabel 2: Primær analyse af mortalitet af enhver årsag og hyppighed af hjerte-kar-relaterede indlæggelser udført ved hjælp af Finkelstein-Schoenfeld-metoden (F-S)

Primær analyse	Tafamidis samlet N=264	Placebo N=177
Antal (%) forsøgsdeltagere i live* ved måned 30	186 (70,5)	101 (57,1)
Gennemsnitlige hjerte-kar-relaterede indlæggelser i løbet af 30 måneder (pr. patient pr. år) blandt de patienter, der var i live ved måned 30 [†]	0,297	0,455
p-værdi fra F-S-metoden	0,0006	

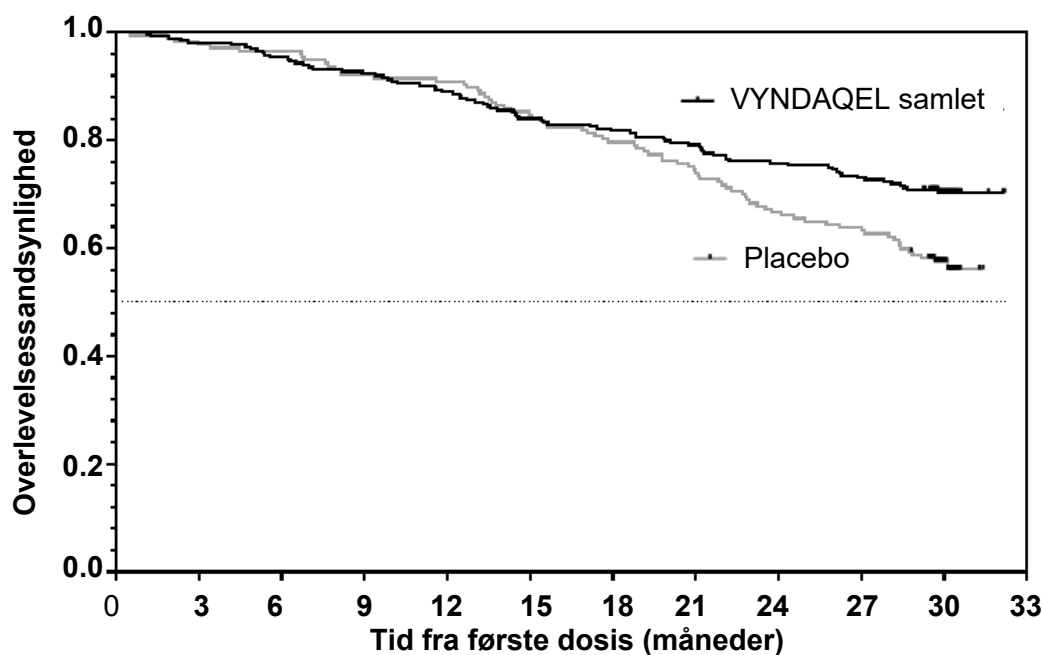
* Hjertetransplantation og implantation af mekanisk hjerteanordning betragtes som indikatorer for forestående slutstadiet. Derfor er disse forsøgsdeltagere betragtet som døde i analysen og ikke medregnet i "Antal forsøgsdeltagere i live ved måned 30", selvom de var i live ved opfølgningen ved måned 30.

[†] Deskriptiv middelværdi blandt de forsøgsdeltagere, der overlevede de 30 måneder.

Analysen af enkeltkomponenterne i den primære analyse (mortalitet af enhver årsag og hjerte-kar-relaterede hospitalsindlæggelser) viste også signifikante reduktioner med tafamidis versus placebo.

Hazard ratio fra Cox' proportionale risikomodel for mortalitet af enhver årsag i den samlede tafamidis-population var 0,698 (95 % CI 0,508; 0,958), hvilket svarer til en reduktion af risikoen for død på 30,2 % i forhold til placebogruppen ($p=0,0259$). Figur 1 viser en Kaplan-Meier-kurve over tiden til mortalitet af enhver årsag.

Figur 1: Mortalitet af enhver årsag*



Forsøgspartagere med fortsat risiko (kumulative hændelser)

VYNDAQEL samlet	264	259	252	244	235	222	216	209	200	193	99	0
	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

* Hjertetransplantationer og mekaniske hjerteordninger behandles som dødsfald. Hazard ratio fra Cox' proportionale risikomodel med behandling, TTR-genotype (variant og vildtype) og NYHA-klasse ved baseline (NYHA-klasse I og II kombineret og NYHA-klasse III) som faktorer.

Der var signifikant færre hjerte-kar-relaterede hospitalsindlæggelser med tafamidis end med placebo, svarende til en risikoreduktion på 32,4 % (tabel 3).

Tabel 3: Hyppighed af hjerte-kar-relaterede hospitalsindlæggelser

	Tafamidis samlet N=264	Placebo N=177
Totalt (%) antal forsøgspartagere med hjerte-kar-relaterede indlæggelser	138 (52,3)	107 (60,5)
Hjerte-kar-relaterede hospitalsindlæggelser pr. år*	0,4750	0,7025
Forskel mellem tafamidis samlet versus placebo (relativt risikoforhold)*	0,6761	
p-værdi*	< 0,0001	

Forkortelse: NYHA=New York Heart Association.

* Denne analyse var baseret på Poissons regressionsmodel med behandling, TTR-genotype (variant og vildtype), NYHA-klasse ved baseline (NYHA-klasse I og II kombineret og NYHA-klasse III), behandling-efter-TTR-genotype-interaktion og behandling-efter-baseline-NYHA-klasse-interaktionstermer som faktorer.

Virningen af tafamidisbehandling på funktionskapacitet og helbredsstatus blev vurderet ved henholdsvis 6-minutters gangtest (6MWT) og score på KCCQ-OS (*Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-Overall Summary*) (består af domænerne *Total Symptom*, *Physical Limitation*, *Quality of Life* og *Social Limitation*). Der blev set en signifikant behandlingseffekt i tafamidis' favør ved måned 6, som konsekvent blev opretholdt til og med måned 30, både på 6MWT-afstand og KCCQ-OS-score (tabel 4).

Tabel 4: 6MWT og KCCQ-OS og domænescorer

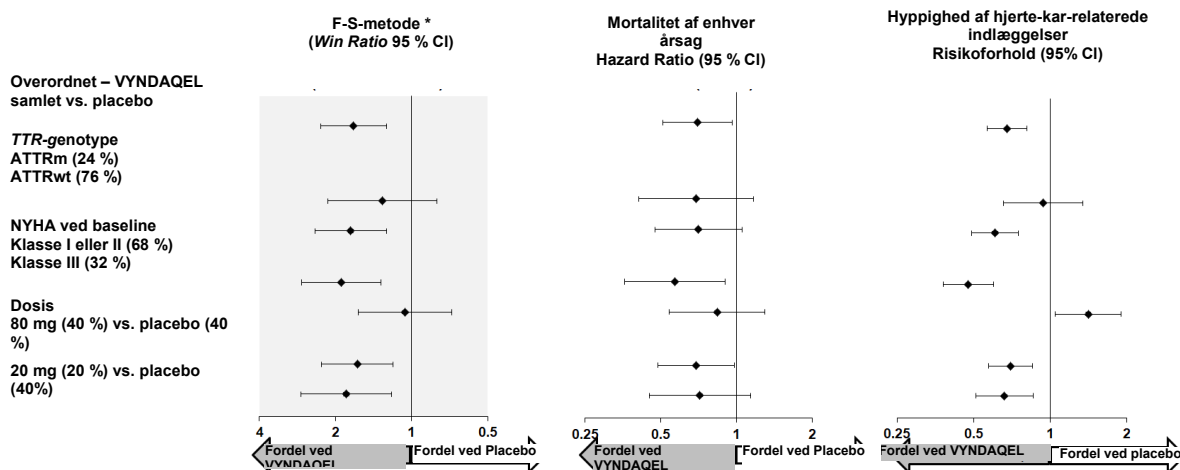
Endepunkt	Middelværdi (SD) ved baseline		Ændring fra baseline til måned 30, LS-middelværdi (SE)		Behandlings-forskel fra placebo LS-middelværdi (95 % CI)	p-værdi
	Tafamidis samlet N=264	Placebo N=177	Tafamidis samlet	Placebo		
6MWT* (meter)	350,55 (121,30)	353,26 (125,98)	-54,87 (5,07)	-130,55 (9,80)	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

* Jo højere værdi, jo bedre helbredsstatus.

Forkortelser: 6MWT=6-minutters gangtest; KCCQ-OS=Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-Overall Summary; LS=mindste kvadrater; CI=konfidensinterval.

Resultaterne fra F-S-metoden, der er udtrykt som *win ratio* for det kombinerede endepunkt og dets komponenter (mortalitet af enhver årsag og hyppighed af hjerte-kar-relaterede indlæggelser), viste konsekvent en fordel ved begge doser tafamidis i forhold til placebo i alle undergrupper (vildtype, variant og NYHA-klasse I & II og NYHA-klasse III), med undtagelse af hyppigheden af hjerte-kar-relateret indlæggelser i NYHA-klasse III (Figur 2), som var højere i tafamidisgruppen end i placebogruppen (se pkt. 4.2). Analyser af 6MWT og KCCQ-OS viste også en fordel ved tafamidis i forhold til placebo i alle undergrupper.

Figur 2: Resultater fra F-S-metoden og komponenter efter undergruppe og dosis



Forkortelser: ATTRm=variant transthyretin amyloid, ATTRwt=vildtype-transthyretin amyloid, F-S=Finkelstein-Schoenfeld, CI=Konfidensinterval.

* F-S-resultaterne er udtrykt som *win ratio* (baseret på mortalitet af enhver årsag og hyppighed af hjerte-kar-indlæggelser). *Win ratio* er antallet af behandlingspatient-par, der "vinder", divideret med antallet af placebopatient-par, der "vinder".

Hjertetransplantationer og mekaniske hjerteankordninger blev behandlet som dødsfald.

Ved anvendelse af F-S metoden på hver dosisgruppe individuelt reducerede tafamidis mortalitet af enhver årsag og hyppigheden af hjerte-kar-relaterede indlæggelser ved både 80 mg og 20 mg doserne versus placebo (p=0,0030 og p=0,0048, henholdsvis). Resultaterne af den primære analyse, 6MWT ved måned 30 og KCCQ-OS ved måned 30 var statistisk signifikant for både tafamidismeglumindoserne 80 mg og 20 mg versus placebo, med sammenlignelige resultater for begge doser.

Virkningsdata for tafamidis 61 mg er ikke tilgængelig, da denne formulering ikke blev undersøgt i det dobbeltblindede, placebokontrollerede, randomiserede fase 3 studie. Den relative biotilgængelighed af tafamidis 61 mg er sammenlignelig med tafamidismeglumin 80 mg ved steady-state (se pkt. 5.2).

En supratherapeutisk oral enkeltdosis på 400 mg tafamidismeglumin-opløsning hos raske frivillige forsøgspersoner viste ingen forlængelse af QTc-intervallet.

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med tafamidis i alle undergrupper af den pædiatriske population med transthyretin amyloidose (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Efter oral indtagelse af den bløde kapsel én gang dagligt opnås maksimal plasmakonzentration ($C_{\max}$) ved en mediantid ($t_{\max}$) på 4 timer for tafamidis 61 mg og 2 timer for tafamidismeglumin 80 mg (4 x 20 mg) efter dosering, når det tages fastende. Samtidig indtagelse af et måltid med højt fedt- og kalorieindhold ændrede absorptionshastigheden men ikke absorptionsgraden. Disse resultater understøtter, at tafamidis kan gives både sammen med og uden mad.

Fordeling

Tafamidis har høj binding til protein (> 99 %) i plasma. Det tilsyneladende fordelingsvolumen ved steady state er 18,5 liter.

Plasmoproteinbindingsgraden af tafamidis er blevet evalueret i plasma fra dyr og mennesker. Tafamidis har højere affinitet til TTR end til albumin. Derfor vil tafamidis sandsynligvis bindes fortrinsvis til TTR i plasma til trods for den signifikant højere koncentration af albumin (600 μM) i forhold til TTR (3,6 μM).

Biotransformation og elimination

Der findes ikke noget entydigt bevis for udskillelse af tafamidis via galden hos mennesker. Med baggrund i prækliniske data er der dog en formodning om, at tafamidis metaboliseres via glukuronidering og udskilles via galden. Denne biotransformationsmåde er sandsynlig hos mennesker, da ca. 59 % af en totalt indgivet dosis genfindes i fæces, og ca. 22 % genfindes i urinen. Baseret på populationsfarmakokinetiske resultater har tafamidis en tilsyneladende oral clearance på 0,263 l/t og en populationsgennemsnitlig halveringstid på cirka 49 timer.

Linearitet for dosis og tid

Eksposeringen for tafamidismeglumin ved dosering én gang dagligt steg dosisafhængig op til 480 mg som enkeltdosis og gentagne doser på op til 80 mg/dag. Generelt var stigningerne proportionale eller næsten proportionale med dosis, og clearance af tafamidis var stationær over tid.

Den relative biotilgængelighed af Vyndaqel 61 mg (tafamidis) er den samme som med 80 mg tafamidismeglumin ved steady state. Tafamidis og tafamidismeglumin er ikke indbyrdes ombyttelige på mg-basis.

Farmakokinetiske parametre er sammenlignelige efter enkelt og gentagen dosering af 20 mg tafamidismeglumin, hvilket tyder på manglende induktion og hæmning af metabolismen af tafamidis.

Resultater af dosering 1 gang dagligt med 15 mg til 60 mg tafamidismeglumin i form af oral opløsning i 14 dage viser, at steady state opnås på dag 14.

Særlige patientgrupper

Nedsat leverfunktion

Farmakokinetiske data tyder på nedsat systemisk påvirkning (ca. 40 %) og øget total clearance (0,52 l/t versus 0,31 l/t) af tafamidismeglumin hos patienter med moderat nedsat leverfunktion (omfattende Child-Pugh Score 7-9) sammenlignet med raske forsøgspersoner på grund af en højere ubundet fraktion af tafamidis. Da patienter med moderat nedsat leverfunktion har lavere TTR-værdier

end raske forsøgspersoner, er dosisjustering ikke nødvendig, da stoichiometrien af tafamidis med dets målprotein TTR ville være tilstrækkelig til stabilisering af TTR-tetramer. Eksponeringen for tafamidis hos patienter med svært nedsat leverfunktion er ikke kendt.

Nedsat nyrefunktion

Tafamidis er ikke blevet undersøgt specifikt i et dedikeret studie med patienter med nedsat nyrefunktion. Indvirkningen af kreatininclearance på farmakokinetikken af tafamidis blev undersøgt i en populationsfarmakokinetisk analyse hos patienter med kreatininclearance over 18 ml/min. Farmakokinetiske estimater viste ingen forskel i tilsyneladende oral clearance af tafamidis hos patienter med kreatininclearance under 80 ml i forhold til patienter med kreatininclearance over eller lig med 80 ml/min. Dosisjustering hos patienter med nedsat nyrefunktion anses ikke for at være nødvendig.

Ældre patienter

Resultaterne fra en populationsfarmakokinetisk analyse viser, at forsøgspersoner ≥ 65 år har en gennemsnitlig 15 % lavere anslået tilsyneladende oral clearance ved steady state end forsøgspersoner under 65 år. Forskellen i clearance resulterer dog i stigninger < 20 % i gennemsnitlig $C_{\max}$ og AUC i forhold til yngre forsøgspersoner og er ikke klinisk signifikant.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

In vitro-data tyder på, at tafamidis ikke forårsager signifikant hæmning af CYP450-enzymene CYP1A2, CYP3A4, CYP3A5, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 og CYP2D6. Tafamidis forventes ikke at forårsage klinisk relevante lægemiddelinteraktioner som følge af induktion af CYP1A2, CYP2B6 eller CYP3A4.

In vitro-studier tyder på, at det er usandsynligt, at tafamidis i klinisk relevante koncentrationer vil forårsage systemiske lægemiddelinteraktioner med substrater af UDP-glukuronosyltransferase (UGT). Tafamidis kan hæmme den intestinale aktivitet af UGT1A1.

Tafamidis udviste lavt potentiale for hæmning af MDR1 (*Multi-Drug Resistant Protein*) (også kaldet P-glykoprotein; P-gp) systemisk og i mave-tarm-kanalen, OCT2 (organisk kation-transportør 2), MATE1 (*multidrug and toxin extrusion transporter 1*) og MATE2K, OATP1B1 (organisk anion-transportpolypeptid 1B1) og OATP1B3 ved klinisk relevante koncentrationer.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, fertilitet og tidlig fosterudvikling, genotoksicitet og karcinogenicitet. I forsøg med toksicitet og karcinogenicitet efter gentagne doser synes leveren at være målorgan for toksicitet hos de undersøgte arter. Leverpåvirkninger ses ved eksponeringer, der cirka svarer til human AUC ved steady state med den kliniske dosis på 61 mg tafamidis.

I et forsøg af udviklingsmæssig toksicitet på kaniner ses en mindre stigning i antallet af skeletale misdannelser og forandringer, aborter hos nogle få hunner, nedsat embryoføtal overlevelse og nedsat fødselsvægt ved eksponeringer, der var cirka $\geq 2,1$ gange højere end human AUC ved steady state med den kliniske dosis på 61 mg tafamidis.

I præ- og postnatale udviklingsforsøg med tafamidis på rotter ses reduktion i overlevelseshraten hos afkommet, og ungernes fødselsvægt er lavere, efter at moderdyret er blevet doseret under graviditet og amning med doser på 15 og 30 mg/kg/dag. Nedsat vægt hos han-unger førte til forsinket seksuel modning (præputial separation) ved 15 mg/kg/dag. Nedsat præstation i en test for indlæring og hukommelse i vandlabyrinth blev set ved 15 mg/kg/dag. Niveaueet for ingen observeret effekt (NOAEL) for levedygtighed og vækst hos afkommet (F1-generationen) efter at moderdyret er blevet doseret med

tafamidis under graviditet og amning er 5 mg/kg/dag (humanekvivalent dosis = 0,8 mg/kg/dag), dvs. en dosis ca. svarende til den kliniske dosis på 61 mg tafamidis.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Kapselskal

Gelatine (E441)
Glycerol (E422)
Rød jernoxid (E172)
Sorbitan
Sorbitol (E420)
Mannitol (E421)
Titandioxid (E171)
Vand, rensat

Kapselindhold

Macrogol 400 (E1521)
Polysorbat 20 (E432)
Povidon (K-værdi 90)
Butyleret hydroxytoluen (E321)

Trykkeblæk (Opacode hvid)

Ethanol
Isopropylalkohol
Vand, rensat
Macrogol 400 (E1521)
Polyvinylacetatphthalat
Propylenglycol (E1520)
Titandioxid (E171)
Ammoniumhydroxid (E527) 28 %

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

2 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Ingen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

PVC/PA/alu/PVC-alu perforeret enkeltdosisblister.

Pakningsstørrelser: En pakning med 30 x 1 bløde kapsler eller en multipakning med 90 (3 pakninger med 30 x 1) bløde kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 16. november 2011
Dato for seneste fornyelse: 22. juli 2016

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

02/2025

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.