

# 維萬心軟膠囊 61 毫克

## Vyndamax soft capsules 61mg

衛部藥輸字第 027923 號

需由醫師處方使用

### 1. 性狀

#### 1.1 有效成分及含量

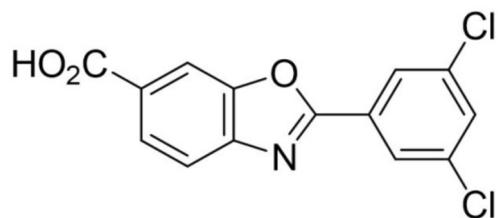
每顆軟膠囊內含 61 毫克微粒化 tafamidis。

Vyndamax (tafamidis)含有活性成份 tafamidis，為一轉甲狀腺素蛋白的選擇性穩定劑。

化學名為 2-(3,5-dichlorophenyl)-1,3-benzoxazole-6-carboxylic acid。

分子式為  $C_{14}H_7Cl_2NO_3$ ，分子量為 308.12 g/mol。

化學結構如下：



Tafamidis 61 毫克軟明膠膠囊，口服使用，包含 tafamidis 61 毫克的白色至粉紅色懸浮液。

#### 1.2 賦形劑

##### 膠囊殼

Gelatine (E 441)

Glycerine (E 422)

Red iron oxide (E 172)

Sorbitan

Sorbitol (E 420)

Mannitol (E 421)

Purified water

### 膠囊內容物

Macrogol 400 (E 1521)  
Polysorbate 20 (E 432)  
Povidone (K-value 90)  
Butylated hydroxytoluene (E 321)

### 印刷油墨 (Opacode white)

Ethyl alcohol  
Isopropyl alcohol  
Purified water  
Macrogol 400 (E 1521)  
Polyvinyl acetate phthalate  
Propylene glycol (E 1520)  
Titanium dioxide (E 171)  
Ammonium hydroxide (E 527) 28%

### 有已知作用的賦形劑

每顆軟膠囊內含不超過 44 毫克之山梨醇 (E 420)。

### **1.3 劑型**

軟膠囊。

### **1.4 藥品外觀**

紅棕色、不透明橢圓形 (約 21 公厘) 膠囊，印有白色「VYN 61」字樣。

### **2. 適應症**

用於治療成人野生型或遺傳性的轉甲狀腺素蛋白類澱粉沉著症造成之心肌病變 (transthyretin-mediated amyloid cardiomyopathy)，以降低總死亡率和心血管疾病住院。

### **3. 用法及用量**

#### **3.1 用法用量**

## 建議劑量

建議劑量為 Vyndamax 61 毫克（一顆含 61 毫克 tafamidis 的膠囊）口服每日一次。

Vyndamax (tafamidis) 61 毫克對應於 tafamidis meglumine 80 毫克（請參閱 11 節）。但兩者間每毫克無法等值互換。

## 給藥說明

膠囊應該整顆吞嚥，不可以壓碎或切開。Vyndamax 可與食物併服，亦可不與食物併服。

如果漏服劑量，請指示病人在記得時盡早服用該劑量，或者跳過此次漏服的劑量並在下次規定的時間服用，之後按時服用。請勿服用加倍的劑量 (服用藥物)。

### **3.3 特殊族群用法用量**

#### **老年人**

老年病人 (≥65 歲) 無須調整劑量（參閱第 11 節）。

#### **肝腎功能不全**

腎功能不全或輕度至中度肝功能不全的病人不需調整劑量。重度腎功能不全病人 (肌酸酐廓清率低於或等於 30 毫升/分鐘) 的相關資料十分有限。未曾對重度肝功能不全病人使用 tafamidis 進行研究，建議謹慎使用（參閱第 11 節）。

#### **兒童族群**

Tafamidis 並非針對兒童族群，無相關使用資料。

## **4. 禁忌**

針對活性成分或第 1.2 節所列的任何賦形劑過敏者。

## **5. 警語及注意事項**

### **5.1 警語/注意事項**

有生育能力的女性在使用 tafamidis 期間應採用適當避孕方式，並持續使用適當避孕方式直到停止 tafamidis 治療後 1 個月（參閱第 6.3 節）。

Tafamidis 應增加到轉甲狀腺素蛋白類澱粉沉著症病人的標準治療中。醫師應監測病人，並持續評估是否需要其他治療，包括作為標準治療之一的器官移植。由於目前並無在器官移植情況下使用 tafamidis 的相關資料，因此進行器官移植之病人應停用 tafamidis。

可能發生肝功能指數增加和甲狀腺素減少（請參閱 5.4 和 8.1 節）。

本藥品的每顆膠囊內含不超過 44 毫克山梨醇。山梨醇是一種果糖來源。

使用 tafamidis 時應考量到同時投予其他含山梨醇（或果糖）產品，以及飲食攝取山梨醇（或果糖）所造成的加乘作用。

口服藥品的山梨醇成分可能會影響其他同時投予的口服藥品之生體可用率。

### 5.3 操作機械能力

根據藥效學與藥物動力學特性資料，tafamidis 被認定為不影響駕駛或操作機械能力，或僅造成微不足道之影響。

### 5.4 實驗室檢測

#### 實驗室檢測異常

Tafamidis 可能會減低總甲狀腺素的血清濃度，不伴隨游離甲狀腺素 (T4) 或促甲狀腺素 (TSH) 之變化。這項總甲狀腺素數值觀察結果可能導因於甲狀腺素與轉甲狀腺素蛋白 (TTR) 的結合減少或是此結合被取代，源由於 tafamidis 對 TTR 甲狀腺素受體的高結合親和力。未曾觀察到與甲狀腺功能異常相關的相對應臨床發現。

## 6. 特殊族群注意事項

### 6.1 懷孕

目前尚無 tafamidis 使用於懷孕婦女的資料。動物試驗已顯示發育毒性（參閱第 10.3 節）。不建議在懷孕期間使用 tafamidis，亦不建議用於有生育能力但未避孕的女性。

### 6.2 哺乳

動物試驗顯示 tafamidis 會分泌至乳汁中。無法排除對新生兒/嬰兒有害的風險。不應在哺乳期間使用 Tafamidis。

### 6.3 有生育能力的女性與男性

有生育能力的女性應在 tafamidis 治療期間採取避孕措施，且因其半衰期較長，應持續採取避孕措施直至停止治療後 1 個月為止。

#### 生育力

在非臨床試驗中未觀察到生殖能力損害情形（參閱第 10.3 節）。

## 7. 交互作用

在一項健康自願者的臨床試驗中，tafamidis meglumine 20 毫克不會誘導或抑制細胞色素 P450 酵素 CYP3A4。

在體外實驗中，每天 61 毫克劑量的 tafamidis 會抑制排出轉運蛋白 BCRP (乳癌抗藥性蛋白)，達到 50%抑制所需濃度(IC50)為  $1.16 \mu\text{M}$ ，且在臨床相關濃度下，可能與此轉運蛋白的受質(如 methotrexate、rosuvastatin、imatinib) 產生藥物交互作用。一項針對健康參與者的臨床試驗中，每天給予 61 毫克的多次劑量 tafamidis 後，BCRP 受質 rosuvastatin 的暴露量增加了約 2 倍。應監測 BCRP 受質藥物相關的毒性反應，並依情況適時調整受質藥物之劑量。

同理，tafamidis 會抑制攝取轉運蛋白 OAT1 與 OAT3 (有機陰離子轉運蛋白)，IC50 分別為  $2.9 \mu\text{M}$  和  $2.36 \mu\text{M}$ ，且在臨床相關濃度下，可能與這些轉運蛋白的受質 (如非類固醇抗發炎藥物、bumetanide、furosemide、lamivudine、methotrexate、oseltamivir、tenofovir、ganciclovir、adefovir、cidofovir、zidovudine、zalcitabine) 間產生藥物交互作用。根據體外實驗資料， OAT1 和 OAT3 受質之 AUC 最大預測變化值少於 1.25 (針對 tafamidis 61 毫克劑量)，因此不預期 tafamidis 對 OAT1 或 OAT3 轉運蛋白的抑制會導致臨牀上顯著的交互作用。

未曾進行交互作用試驗以評估其他藥品對 tafamidis 造成之影響。

## 8. 副作用/不良反應

### 8.1 臨床重要副作用/不良反應

#### 安全性概況摘要

在一項為期 30 個月、具安慰劑對照，針對確診患有 ATTR-CM 病人之試驗中，安全性資料包括 176 名患有 ATTR-CM 之病人每天接受 80 毫克 (以 4 x 20 毫克方式投予) tafamidis meglumine (請參閱 12 節)。

接受 80 毫克 tafamidis meglumine 治療的病人出現不良事件的頻率與安慰劑組近似或相當。

接受 tafamidis meglumine 80 毫克治療的病人相較於安慰劑組更常報告下列不良事件：脹氣 [8 位病人 (4.5%) 比上 3 位病人 (1.7%)]，並且肝功能檢查結果上升 [6 位病人 (3.4%) 比上 2 位病人 (1.1%)]。目前尚未建立因果關係。

Tafamidis 61 毫克的安全性資料可自其開放性長期延伸試驗中得知。

#### 不良反應的表格列表

依照 MedDRA 系統器官分類 (SOC) 和使用標準化的頻率類別列出不良反應，如下：非常常見 ( $\geq 1/10$ )，常見 ( $\geq 1/100$  至  $<1/10$ )，以及不常見 ( $\geq 1/1000$  至  $<1/100$ )。在頻率組別中，依照嚴重程度遞減的順序呈現不良反應。下表中所列的不良反應是來自 ATTR-CM 參與者的累積臨床資料。

系統器官分類	常見
腸胃疾病	腹瀉
皮膚和皮下組織疾病	皮疹 搔癢症

#### 疑似不良反應的通報

醫藥品獲得核准後的疑似不良反應通報十分重要。可有助於持續監測醫藥品效益/風險平衡。

專業醫護人員須向全國不良反應通報中心(通報網址: <https://adr.fda.gov.tw/>)通報任何疑似不良反應。

## 9. 過量

#### 症狀

目前對藥物過量的臨床經驗十分稀少。在臨床試驗中，有兩名經診斷為 ATTR-CM 的病人意外服用了單次 160 毫克劑量的 tafamidis meglumine 但並未發生任何相關不良事件。在臨床試驗中給予健康自願者的 tafamidis meglumine 最高單次劑量為 480 毫克，在此劑量下曾回報一例與治療相關之輕度麥粒腫(針眼)的不良事件。

## 處置

當攝取過量藥物時，應視需要開始採取標準支持措施。

## **10. 藥理特性**

### **10.1 作用機轉**

Tafamidis 是 TTR 的選擇性穩定劑。Tafamidis 會結合至 TTR 的甲狀腺素結合位，穩定此四聚體並減緩其解離成單體，此為類澱粉生成過程的速率限制步驟。

### **10.2 藥效藥理特性**

藥物分類：其他神經系統藥物，ATC 代碼：N07XX08

轉甲狀腺素蛋白類澱粉沉著症是一種嚴重使人衰弱的症狀，由多種不溶性纖維蛋白或類澱粉在組織內累積足夠後造成正常功能受損。轉甲狀腺素蛋白四聚體解離成單體是轉甲狀腺素蛋白類澱粉沉著症病因中的速率限制步驟。摺疊單體遭受部分變性以製造出另一種摺疊單體型類澱粉生成中間產物。這些中間產物隨後會錯誤組合成可分解性寡聚物、前絲狀構造、絲狀構造和類澱粉蛋白纖維。Tafamidis 會結合至轉甲狀腺素蛋白原生四聚體的兩個甲狀腺素結合位，提供負協同作用，避免此四聚體解離成單體。抑制 TTR 四聚體的解離作用，即是 tafamidis 可用於 ATTR-CM 病人的理論基礎。

TTR 穩穩定性分析被用來作為藥效學指標及評估 TTR 四聚體的穩定度。

在接受每日一次 tafamidis 級藥後，tafamidis 可同樣穩定野生型 TTR 四聚體與臨床檢測 14 個 TTR 變異的四聚體。Tafamidis 亦可穩定體外生物實驗檢測之 25 種變異 TTR 四聚體，亦即證明可穩定 40 種類澱粉生成 TTR 基因型。

在一項多中心、多國、雙盲、安慰劑對照、隨機分配試驗中（請參閱 12 臨床療效和安全性部分）中，在第 1 個月觀察到 TTR 穩穩定並一直維持到第 30 個月。

與心衰竭相關之生物標記(NT-proBNP 和 Troponin I)的表現，Vyndaqel 優於安慰劑。

### **10.3 臨床前安全性資料**

非臨床資料顯示，根據安全性藥理學、生殖與早期胚胎發育、基因毒性與潛在致癌性的常規試驗，對人體無特殊危害。在重複給藥毒性與致癌性試驗中，肝臟呈現如同是

各不同試驗物種的毒性目標器官。當暴露量幾乎相當於 tafamidis 的臨床劑量 61 毫克於穩定狀態下之人體曲線下面積(AUC)時，可觀察到對肝臟之影響。

在一項兔子發育毒性試驗中，暴露量幾乎為 tafamidis 的臨床劑量 61 毫克於穩定狀態之人體曲線下面積(AUC)≥ 2.1 倍時，曾觀察到骨骼畸形與變異的些微增加、少數母兔流產、胚胎-胎兒存活率降低，以及胎兒重量減輕。

在 tafamidis 的大鼠產前與產後發育試驗中，母體於懷孕與哺乳期間投予 15 和 30 毫克/公斤/天的劑量時，發生仔鼠存活率下降和體重減輕情形。給予劑量為 15 毫克/公斤/天時，雄性仔鼠體重減輕，認為與延遲性成熟 (包皮分離) 有關。劑量為 15 毫克/公斤/天時，也可觀察到在水迷宮學習與記憶測試表現不良情形。F1 子代的生存與成長之 NOAEL 值為母體於懷孕及哺乳期間投予 tafamidis 5 毫克/公斤/天劑量 (相當於人類 tafamidis 0.8 毫克/公斤/天的劑量)，幾乎相當於 tafamidis 的臨床劑量 61 毫克。

## 11. 藥物動力學特性

### 吸收

在每日一次口服軟膠囊後，達到最高血中濃度 ( $C_{max}$ ) 的時間中位數 ( $t_{max}$ ) 為空腹狀態給藥 tafamidis 61 毫克後 4 小時內，以及給藥 tafamidis meglumine 80 毫克 ( $4 \times 20$  毫克) 後 2 小時內。同時給予高脂、高熱量餐點會改變吸收速率，但不影響吸收程度。這些結果指出 tafamidis 可伴隨食物或空腹服用。

### 分佈

Tafamidis 在血漿中具高蛋白質結合率 (>99%)。穩定態分佈體積為 18.5 公升。

Tafamidis 與血漿蛋白結合的程度已在動物與人類血漿中進行評估。Tafamidis 對 TTR 的親和力超過其與白蛋白的親和力。因此，在血漿中，雖然白蛋白的濃度 ( $600 \mu M$ ) 顯著高於 TTR ( $3.6 \mu M$ )，但 tafamidis 仍傾向與 TTR 結合。

### 生物轉化與排除

目前沒有人類膽汁排除 tafamidis 的明確證據。依據臨床前資料，推測 tafamidis 是透過葡萄糖醛酸化代謝，並經由膽汁排出。人體口服 tafamidis meglumine 20 毫克後，約 59%的總投予劑量是在糞便中回收(大部分為原型藥)，而約 22%在尿液中回收(大部分為葡萄糖醛酸代謝物)。依據群體藥物動力學結果，tafamidis 的口服擬廓清率為 0.263 公升/小時，且族群平均半衰期約為 49 小時。

## 劑量與時間線性關係

在單劑投予達 480 毫克及每日一次重複投予達 80 毫克/天，tafamidis meglumine 的體內暴露量隨劑量成等比例或近乎等比例增加，且 tafamidis 的廓清率未隨時間變化。

達穩定狀態下，tafamidis 61 毫克與 tafamidis meglumine 80 毫克的相對生體可用率相似。Tafamidis 和 tafamidis meglumine 之間，無法以每毫克做等值互換。

接受單劑與重複投予 20 毫克 tafamidis meglumine 的藥物動力學參數相似，顯示 tafamidis 的代謝未受誘導或抑制。

攝取每日一次 15 毫克至 60 毫克口服 tafamidis meglumine 溶液 14 天，結果顯示在第 14 天可達到穩定狀態。

## 特殊族群

### 肝功能不全

藥物動力學資料指出由於 tafamidis 的未結合分率較高，相較於健康受試者，中度肝功能不全病人 (Child-Pugh 分數 7 - 9 (含) 分) 之 tafamidis meglumine 全身暴露量下降 (約 40%) 且總廓清率上升 (0.52 公升/小時對比 0.31 公升/小時)。因中度肝功能不全病人的 TTR 濃度比健康受試者低，故 tafamidis 與其標靶蛋白 TTR 的化學計量應足以維持 TTR 四聚體的穩定，因此無須調整劑量。重度肝功能不全病人的 tafamidis 暴露仍屬未知。

### 腎功能不全

未曾特別針對腎功能不全病人使用 tafamidis 進行研究。肌酸酐廓清率對 tafamidis 藥物動力學的影響已在肌酸酐廓清率高於 18 毫升/分鐘的病人中進行群體藥物動力學分析。

藥物動力學估計值指出，與肌酸酐廓清率高於或等於 80 毫升/分鐘的病人相比，肌酸酐廓清率低於 80 毫升/分鐘病人的 tafamidis 口服廓清率並無差異。因此腎功能不全病人無須調整劑量。

### 老年人

根據群體藥物動力學結果，年齡  $\geq 65$  歲受試者在穩定狀態的平均口服廓清率估計值相較於年齡小於 65 歲的受試者低了 15%。然而相較於年輕受試者，此廓清率差異造成平均  $C_{max}$  和 AUC 增加幅度  $<20\%$ ，不認為具臨床顯著意義。

#### 藥動學/藥效學關係

體外實驗資料指出 tafamidis 並未顯著抑制細胞色素 P450 酵素 CYP1A2、CYP3A4、CYP3A5、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 和 CYP2D6。Tafamidis 不預期會因誘導 CYP1A2、CYP2B6 或 CYP3A4 而產生具臨床相關性的藥物交互作用。

由體外實驗結果建議，tafamidis 在臨床相關濃度下，不太可能會與 UDP 葡萄糖醛酸轉移酶 (UGT) 受質產生全身性藥物交互作用。Tafamidis 可能會抑制腸道的 UGT1A1 活性。

Tafamidis 在臨床相關濃度下，對全身性及腸胃道(GI)的多重抗藥蛋白 (MDR1) (亦稱為 P-醣蛋白； P-gp) 和有機陽離子轉運蛋白 2 (OCT2)、多重藥物及毒物排除蛋白 1 (MATE1) 和 MATE2K、有機陰離子轉運多肽 1B1 (OATP1B1) 和 OATP1B3 的抑制潛力皆低。

## 12. 臨床試驗資料

### 臨床療效和安全性

藥物的療效於一項執行於 441 名患有野生型或遺傳性轉甲狀腺素蛋白類澱粉沉著症造成心肌病變的病人之多中心、多國、雙盲、安慰劑對照、隨機分配，三治療組試驗中顯示。

病人經隨機分配分別接受每日一次 tafamidis meglumine 20 毫克 (n=88) 或 80 毫克 [投予 4 顆 20 毫克 tafamidis meglumine 膠囊] (n=176) 或相配的安慰劑 (n=177) 附加於標準照護(如利尿劑)，治療期間為 30 個月。隨機分配依據是否存在變異之 TTR 基因型與基礎點疾病嚴重度 (NYHA 分類)分層。表 1 描述病人之基礎人口學特徵資料。

表 1：病人之基礎人口學特徵

特徵	Tafamidis 兩組合併 N=264	安慰劑 N=177
年齡 — 歲		
平均 (標準差)	74.5 (7.2)	74.1 (6.7)
中位數 (最小值，最大值)	75 (46, 88)	74 (51, 89)
性別 — 人數 (%)		
男性	241 (91.3)	157 (88.7)
女性	23 (8.7)	20 (11.3)
TTR 基因型 — 人數 (%)		
ATTRm	63 (23.9)	43 (24.3)
ATTRwt	201 (76.1)	134 (75.7)
NYHA 分類 — 人數 (%)		
NYHA 第 I 級	24 (9.1)	13 (7.3)
NYHA 第 II 級	162 (61.4)	101 (57.1)
NYHA 第 III 級	78 (29.5)	63 (35.6)

縮寫：ATTRm=變異型轉甲狀腺素蛋白類澱粉，ATTRwt=野生型轉甲狀腺素蛋白類澱粉，NYHA=美國紐約心臟協會。

主要分析針對全死因死亡率與心血管疾病相關住院次數(定義為一位受試者因心血管疾病相關併發症而住院的次數)採用 Finkelstein-Schoenfeld (F-S)等級組合的方法。此方法以成對方式將各分層內每位病人與每位其他病人做比較。依等級方式進行，先比較全死因死亡率，當無法根據死亡率來區分比較病人時，續以心血管疾病相關住院次數比較。

此項分析顯示 tafamidis 20 毫克和 80 毫克合併組相較於安慰劑組，其全死因死亡率和心血管疾病相關住院次數都有顯著地下降 ( $p=0.0006$ ) (表 2)。

表 2：以 Finkelstein-Schoenfeld (F-S) 法進行全死因死亡率與心血管疾病相關住院次數之主要分析

主要分析	合併 Tafamidis N=264	安慰劑 N=177
第 30 個月存活的受試者*人數 (%)	186 (70.5)	101 (57.1)
第 30 個月時存活的病人在此 30 個月期間內平均心血管疾病相關住院次數 (每位病人每年) <sup>†</sup>	0.297	0.455

以 F-S 方法分析的 p 值	0.0006
-----------------	--------

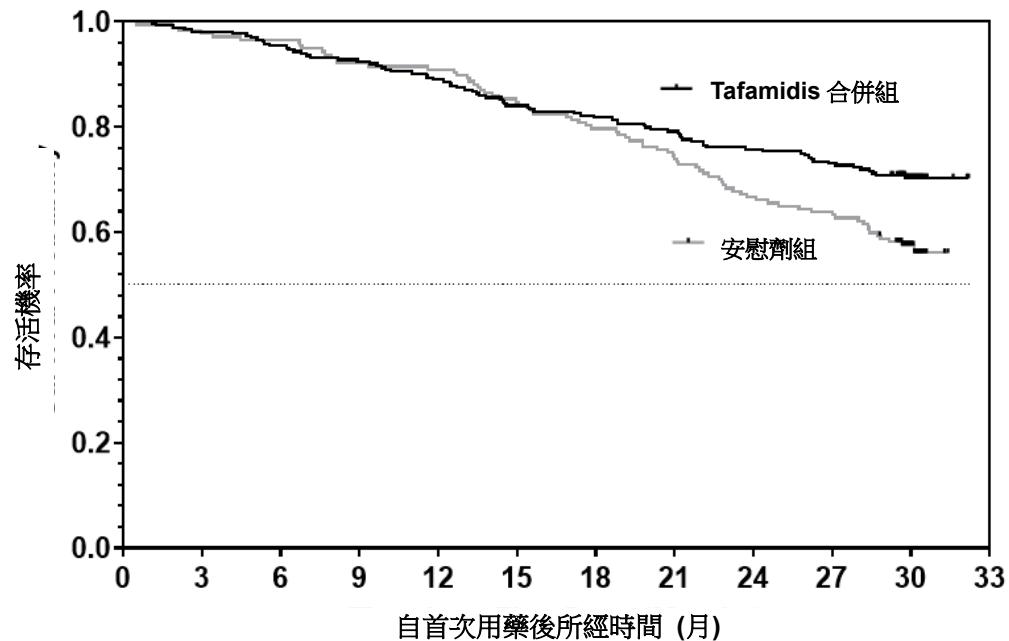
\* 心臟移植與心臟機械輔助儀器植入被視為達到末期疾病階段之指標。這些受試者在此分析中視同死亡。因此，不包含於「第 30 個月存活受試者人數」計數中，即便依照 30 個月生命狀態追蹤評估結果這些受試者依然存活。

† 30 個月存活者之描述性平均值。

評估主要分析(全死因死亡率和心血管疾病相關住院)之個別組成，亦顯示 tafamidis 相較於安慰劑，皆有顯著的下降。

Cox 比例危險模式之 tafamidis 合併組的全死因死亡率危險比為 0.698 (95% CI 0.508, 0.958)，顯示相較於安慰劑組，死亡風險下降 30.2% (p=0.0259)。發生全死因死亡時間的 Kaplan-Meier 圖呈現於圖 1。

圖 1：全死因死亡率\*



有風險受試者  
(累計事件)

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

\* 心臟移植和植入心臟機械輔助儀器視同死亡。危險比係來自 Cox 比例危險模式的，以治療、TTR 基因型 (變異型和野生型) 以及基礎點美國紐約心臟協會 (NYHA) 分類 (NYHA 第 I 和 II 合併，與 NYHA 第 III 級) 作為因子。

使用 tafamidis 的受試者發生心血管疾病相關住院的次數顯著低於安慰劑組，風險減低 32.4% (表 3)。

表 3：心血管疾病相關住院次數

	合併 Tafamidis N=264	安慰劑 N=177
具心血管疾病相關住院之受試者總數 (%)	138 (52.3)	107 (60.5)
年心血管疾病相關住院率*	0.4750	0.7025
tafamidis 合併組與安慰劑組差異 (相對風險比)*	0.6761	
p 值*	<0.0001	

縮寫：NYHA=美國紐約心臟協會。

\* 本分析是基於卜瓦松迴歸模型，以治療組別、TTR 基因型 (變異型和野生型)、基礎點美國紐約心臟協會 (NYHA)分類 (NYHA 第 I 和 II 合併，以及 NYHA 第 III 級)、TTR 基因型與治療組別交互作用，以及治療組別與基礎點 NYHA 分類交互作用等作為因子。

Tafamidis 對於功能能力和健康狀態的療效分別以 6 分鐘行走測試 (6MWT) 與堪薩斯市心肌病變問卷 - 整體彙總(KCCQ-OS)分數（由整體症狀、體能限制、生活品質和社交限制等面向組成）進行評估。6MWT 距離和 KCCQ-OS 分數於第 6 個月首次觀察到 tafamidis 具有顯著療效，且一直持續到第 30 個月皆維持一致性療效(表 4)。

表 4：6MWT 及 KCCQ-OS 與其組成領域分數

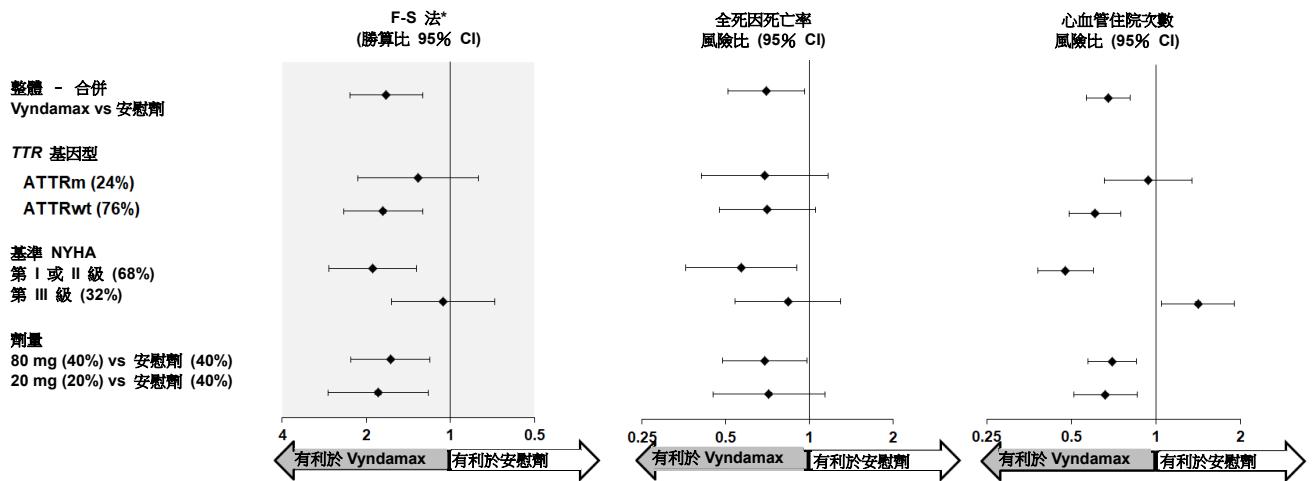
指標	基準平均值 (SD)		自基準點到第30 個月的 LS 平均 (SE) 變化		與安慰劑差異 LS 平均值 (95% CI)	p 值
	Tafamidis 合併組 N=264	安慰劑組 N=177	Tafamidis 合併組	安慰劑組		
<b>6MWT* (公尺)</b>	350.55 (121.30)	353.26 (125.98)	-54.87 (5.07)	-130.55 (9.80)	75.68 (57.56, 93.80)	p<0.0001
<b>KCCQ-OS*</b>	67.27 (21.36)	65.90 (21.74)	-7.16 (1.42)	-20.81 (1.97)	13.65 (9.48, 17.83)	p<0.0001

\*較高的數值代表更好的健康狀態。

縮寫：6MWT=6 分鐘行走測試；KCCQ-OS=堪薩斯市心肌病變問卷 - 整體彙總分數； LS=最小平方；CI=信賴區間。

針對合併指標(全死因死亡率和心血管疾病相關住院次數)與其組成，由 F-S 方法以勝利比(win ratio)呈現。結果顯示相較於安慰劑，除了 NYHA 第 III 級病人的心血管疾病相關住院次數以外(相較於安慰劑，tafamidis 治療組較高)，所有受試者次群體(野生型、變異型和 NYHA 第 I & II 級，與第 III 級)皆一致性地顯示 tafamidis 有較優的劑量療效(圖 2)(請參閱 3.1 節)。各次群體 6MWT 和 KCCQ-OS 的分析結果亦顯示 tafamidis 優於安慰劑。

圖 2：依次群體與劑量之主要評估指標及其組成的 F-S 方法比較結果



縮寫：ATTRm=變異型轉甲狀腺素蛋白類澱粉，ATTRwt=野生型轉甲狀腺素蛋白類澱粉，F-S=Finkelstein-Schoenfeld，CI=信賴區間。

\* F-S 結果以勝利比呈現(根據全死因死亡率和心血管疾病相關住院次數)。勝利比為接受治療的病人「勝利」的配對數除以安慰劑病人「勝利」的配對數。

心臟移植和植入心臟機械輔助儀器被視同死亡。

當 F-S 方法應用於各劑量個別分析時，相較於安慰劑，tafamidis 80 毫克與 20 毫克劑量皆可降低合併全死因死亡率和心血管疾病相關住院次數(分別為  $p=0.0030$  和  $p=0.0048$ )。第 30 個月 6MWT 和 KCCQ-OS 主要分析結果顯示，tafamidis 80 毫克與 20 毫克劑量皆顯著優於安慰劑，且兩個劑量的結果相似。

目前無法取得 tafamidis 61 毫克的療效資料，因為此劑型未在雙盲、安慰劑對照、隨機分配的第 3 期試驗中進行評估。tafamidis 61 毫克的相對生體可用率與穩定態時的 tafamidis meglumine 80 毫克相似（請參閱 11 節）。

在健康自願者中，接受單次 400 毫克口服劑量的 tafamidis meglumine 溶液未顯示 QTc 間隔延長。

### 13. 包裝及儲存

#### 13.1 包裝

PVC/Aluminum Foil/oPA /PVC 鋁箔盒裝。

#### 13.2 效期

請參閱外盒標示。

### 13.3 儲存條件

請儲存於 25°C 以下。

## 15. 其他

### 廢棄處理特別注意事項

應根據當地規定，丟棄任何尚未使用的藥品或廢棄物。

版本：**SPC 20230215-4**

製造廠：Catalent Pharma Solutions, LLC

地址：2725 Scherer Drive North, St. Petersburg, FL 33716, USA

分裝、包裝廠：Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH

地址：Mooswaldallee 1, 79108 Freiburg Im Breisgau, Germany

二級包裝廠（委託貼標及置入仿單）：久裕企業股份有限公司

地址：桃園市桃園區大林里興邦路 43 巷 2 之 1 號 4 樓、3 樓、1 樓 A 區

藥商：美商惠氏藥廠（亞洲）股份有限公司台灣分公司

地址：台北市信義區松仁路 100 號 42、43 樓