KISA ÜRÜN BİLGİSİ

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

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

VYNDAQEL 20 mg yumuşak kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:
Her bir yumuşak kapsül, 12,2 mg tafamidise eşdeğer 20 mg tafamidis meglumin içerir.

Yardımcı maddeler:
Sorbitol …..….44 mg

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Yumuşak kapsül.

Üzerinde kırmızı "VYN 20" yazılı, sarı, opak, dikdörtgen kapsül

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

VYNDAQEL, evre 1 semptomatik polinöropatili yetişkin hastalarda periferik nörolojik bozukluğu geciktirmek üzere transtiretin amiloidoz tedavisi için endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Tedavi, transtiretin amiloid polinöropatili (ATTR-PN) hastaların yönetiminde bilgili bir doktorun gözetimi altında başlatılmalıdır.

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:
Önerilen doz, günde bir kez ağız yoluyla alınan 20 mg tafamidis meglumindir .

Tafamidis ve tafamidis meglumin, mg bazında birbirinin yerine geçmez.

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

Uygulama şekli:
VYNDAQEL, oral yoldan yemeklerle birlikte veya tek başına alınabilir.

Yumuşak kapsüller bütün halinde yutulmalı, ezilmemeli veya bölünmemelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

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

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

Pediyatrik popülasyon:
Pediyatrik popülasyonda tafamidisin kullanımı yoktur.

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

4.3. Kontrendikasyonlar

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

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

VYNDAQEL ATTR-PN olan hastalarda standart tedaviye eklenmelidir. Doktorlar hastaları izlemeli ve bu tedavi standardının bir parçası olarak karaciğer nakli ihtiyacı da dahil diğer tedavilere olan ihtiyacı değerlendirmeye devam etmelidir. Karaciğer nakli sonrası tafamidis meglumin kullanımı ile ilgili veri bulunmadığından, karaciğer nakli yapılan hastalarda VYNDAQEL kesilmelidir.

VYNDAQEL, meme kanseri direnç proteini (BCRP) substratları ile birlikte uygulandığında BCRP substratına maruziyeti artırabilir. Birlikte kullanım durumunda, hastalar BCRP substratı ile ilişkili advers reaksiyonlar açısından izlenmelidir ve BCRP substratının dozunun azaltılması düşünülebilir (bkz. Bölüm 4.5).

<u>Yardımcı maddeler</u>
Bu tıbbi ürün, her kapsülde 44 mg sorbitol içerir. Sorbitol, bir fruktoz kaynağıdır.

Nadir kalıtımsal fruktoz intolerans problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

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

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

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

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

In vitro ortamda tafamidis, IC50=1,16 µM ile efluks taşıyıcı BCRP'yi inhibe etmektedir ve bu taşıyıcının substratlarıyla (örneğin metotreksat, rosuvastatin, atorvastatin, apiksaban, rivaroksaban, imatinib) klinik açıdan anlamlı konsantrasyonlarda ilaç-ilaç etkileşimlerine neden olabilmektedir. Sağlıklı katılımcılar üzerinde yapılan bir klinik çalışmada BCRP substratı rosuvastatine maruziyet, günde bir kez çoklu doz halinde uygulanan 61 mg tafamidisin ardından yaklaşık 2 kat artmıştır. Bu nedenle, tafamidis ile birlikte kullanıldığında hastalar BCRP substratı ile ilişkili advers reaksiyonlar açısından izlenmelidir. BCRP substratının dozunun azaltılması düşünülebilir (bkz. Bölüm 4.4).

Benzer şekilde tafamidis, IC50=2,9 µM ile OAT1 ve IC50=2,36 µM ile OAT3 (organik anyon taşıyıcıları) alım taşıyıcılarını inhibe etmektedir ve bu taşıyıcıların substratları (örneğin nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar, bumetanid, furosemid, lamivudin, metotreksat, oseltamivir, tenofovir, gansiklovir, adefovir, sidofovir, zidovudin, zalsitabin) ile klinik açıdan anlamlı konsantrasyonlarda ilaç-ilaç etkileşimlerine neden olabilmektedir. *In vitro* ortamda elde edilen verilere göre OAT1 ve OAT3 substratlarının EAA'sında öngörülen maksimum değişikliklerin, tafamidis meglumin 20 mg dozu için 1,25'ten düşük olduğu belirlenmiştir; bu nedenle tafamidis tarafından OAT1 veya OAT3 taşıyıcılarının inhibe edilmesinin klinik açıdan anlamlı etkileşimler ile sonuçlanması beklenmemektedir.

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

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

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye
Gebelik kategorisi: D

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

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

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

Laktasyon dönemi
Varolan veriler tafamidisin anne sütüne geçtiğini göstermiştir. Yeni doğan/bebekler içinriskin varlığı gözardı edilemez. VYNDAQEL emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği /Fertilite
Klinik dışı çalışmalarda fertilite bozukluğu gözlenmemiştir (bkz. bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

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

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti
Genel klinik verileri 127 ATTR-PN hastasının ortalama 538 gün boyunca (15-994 gün aralığında) günde bir kez uygulanan 20 mg tafamidis meglumine maruziyetini yansıtmaktadır. Advers reaksiyonları genelde hafif veya orta şiddette gerçekleşmiştir.

İstenmeyen etkilerin sıklığı aşağıdaki gibi sınıflandırılmıştır: Çok yaygın (≥1/10), yaygın (≥1/100 ila <1/10), yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100), seyrek (≥1/10.000 ila <1/1.000), çok seyrek (<1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor). Sıklık gruplarındaki advers olaylar azalan ciddiyete göre sıralanmıştır.

Aşağıda listelenen ve klinik programda bildirilen advers reaksiyonlar, Faz 3, çift kör, plasebo kontrollü çalışmada (Fx-005) meydana gelme oranlarını yansıtmaktadır.

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar
Çok yaygın: İdrar yolu enfeksiyonu, vajinal enfeksiyon

Gastrointestinal hastalıklar
Çok yaygın: İshal, üst karın ağrısı

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

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

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

Yönetim
Doz aşımı durumunda gerekli standart destekleyici tedbirler alınmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Diğer sinir sistemi ilaçları,

ATC kodu: N07XX08

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

Farmakodinamik etkiler
Transtiretin amiloidozu, dokularda normal işlevi bozacak miktarlarda çeşitli çözünmeyen fibriler proteinlerin veya amiloidlerin birikmesinden kaynaklanan ciddi derecede zayıflatıcı bir durumdur. Transtiretin tetramerinin monomerlere ayrışması, transtiretin amiloidozunun patogenezindeki hız sınırlayıcı adımdır. Katlanmış monomerler, kısmi denatürasyona uğrayarak farklı şekilde katlanmış monomer amiloidojenik ara ürünler oluşturmaktadır. Bu ara ürünler daha sonra hatalı bir şekilde birleşerek çözünür oligomerler, profilamentler, filamentler ve amiloid fibrilleri haline gelmektedir. Tafamidis, tetramerik formda olan transtiretinin üzerindeki iki tiroksin bağlanma bölgesine bağlanarak monomerlere ayrışmayı önlemektedir. TTR tetramer ayrışmasının inhibisyonu evre 1 ATTR-PN hastalarında hastalık ilerlemesini yavaşlatmaya yönelik tafamidis kullanımının gerekçesini oluşturmaktadır.

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

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

Klinik etkililik ve güvenlilik
Evre 1 ATTR-PN hastaları üzerinde yapılan tafamidis meglumin pivotal çalışması;18 aylık, çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışma olmuştur. Çalışmada,

Val30Met mutasyonu ve öncelikli olarak evre 1 hastalığı olan 128 ATTR-PN hastasında günde bir kez uygulanan 20 mg tafamidis megluminin güvenliliği ve etkililiği değerlendirilmiştir. 128 hastadan 126 tanesi rutin olarak ambulasyon ile yardım gerektirmemiştir. Primer sonuç ölçümleri, Alt Ekstremite Nöropati Bozukluk Skoru (NIS-LL-alt ekstremite nörolojik muayenesine ilişkin hekim değerlendirmesi) ve Norfolk Yaşam Kalitesi- Diyabetik Nöropati (Norfolk QOL-DN- hasta tarafından bildirilen sonuç, toplam yaşam kalitesi skoru [TQOL]) olmuştur. Diğer sonuç ölçümleri arasında geniş sinir lifi (sinir iletimi, titreşim eşiği ve derin solunum kalp atış hızı yanıtı-HRDB) ve küçük sinir lifi işlevi (ısı ağrısı ve soğuma eşiği ile HRDB) kompozit skorları ve değiştirilmiş vücut kitle indeksinden (mBMI- serum albümin ile çarpılan g/l cinsinden BMI) yararlanan beslenme değerlendirmeleri yer almıştır. 18 aylık tedavi dönemini tamamlayan 91 hastanın seksen altısı daha sonra, tamamının ek 12 ay boyunca günde bir kez 20 mg tafamidis meglumin aldığı açık etiketli bir uzatma çalışmasına kaydedilmiştir.

18 aylık tedavinin ardından, tafamidis meglumin ile tedavi gören daha fazla hasta NIS-LL'ye yanıt vermiştir (NIS-LL'de 2 puandan az değişiklik), primer sonlanım noktalarının önceden belirtilen analizleri için sonuçlar Tablo 1'de sunulmaktadır:

Tablo 1: Vyndaqel-Plasebo karşılaştırması: 18. ayda NIS-LL ve TQOL (Çalışma Fx-005)

	Plasebo	**Vyndaqel**
Önceden belirtilen ITT analizi	**N=61**	**N=64**
NIS-LL Yanıt Verenleri (%Hasta)	%29,5	%45,3
Fark (Vyndaqel eksi Plasebo)	%15,8	
Farkın %95 GA'sı (p değeri)	-%0,9, %32,5 (0,068)	
Başlangıç Düzeyine Göre TQOL Değişikliği, LS Ortalaması (SE)	7,2 (2,36)	2,0 (2,31)
LS Ortalaması (SE) Farkı	-5,2 (3,31)	
Farkın %95 GA'sı (p değeri)	-11,8, 1,3 (0,116)	
Önceden belirtilen etkililiği değerlendirebilir analizi	**N=42**	**N=45**
NIS-LL Yanıt Verenleri (%Hasta)	%38,1	%60,0
Fark (Vyndaqel eksi Plasebo)	%21,9	
Farkın %95 GA'sı (p değeri)	%1,4, %42,4 (0,041)	
Başlangıç Düzeyine Göre TQOL Değişikliği, LS Ortalaması (SE)	8,9 (3,08)	0,1 (2,98)
LS Ortalaması (SE) Farkı	-8,8 (4,32)	
Farkın %%95 GA'sı (p değeri)	-17,4, -0,2 (0,045)	

Önceden belirtilen ITT NIS-LL Yanıt Veren analizinde karaciğer nakli nedeniyle 18 aylık zaman noktasından önce tedavinin kesildiği hastalar, yanıt vermeyenler olarak kategorize edilmişlerdir. Önceden belirtilen Etkililiği Değerlendirebilir analizde, protokole göre 18 aylık tedaviyi tamamlayan hastalar için gözlemlenen veriler kullanılmıştır.

Sekonder sonlanım noktaları, aşağıdaki tabloda gösterildiği gibi tafamidis meglumin tedavisinin plaseboya kıyasla nörolojik işlevde daha az kötüleşmeyle ve beslenme durumunda (mBMI) iyileşmeyle sonuçlandığını ortaya koymuştur.

Tablo 2: Başlangıç düzeyinden 18. aya kadar olan sekonder sonlanım noktaları değişiklikleri, LS ortalaması (Standart Hata) (tedavi amaçlı popülasyon) (Çalışma Fx-005)

	Plasebo N=61	**Vyndaqel N=64**	**P değeri**	**Plaseboya göre Vyndaqel değişiklik %'si**
Başlangıç Düzeyine (BL) göre NIS-LL değişikliği *LS Ortalaması (SE)*	5,8 (0,96)	2,8 (0,95)	0,027	-%52
Başlangıç Düzeyine (BL) göre Geniş Lif değişikliği *LS Ortalaması (SE)*	3,2 (0,63)	1,5 (0,62)	0,066	-%53
Başlangıç Düzeyine (BL) göre Küçük Lif değişikliği *LS Ortalaması (SE)*	1,6 (0,32)	0,3 (0,31)	0,005	-%81
Başlangıç Düzeyine (BL) göre mBMI değişikliği *LS Ortalaması (SE)*	-33,8 (11,8)	39,3 (11,5)	<0,0001	G/D

mBMI, serum albümin ve Vücut Kitle İndeksi ürünü olarak türetilmiştir.
Modelde başlangıç düzeyine göre değişikliğin bağımlı değişken, yapılandırılmamış kovaryans matrisi, tedavi, ay ve aya göre tedavinin sabit etkiler ve gönüllünün rastgele etki olduğu tekrarlı ölçümler değişkenlik analizine dayalıdır.
G/D=geçerli değil.

Açık etiketli uzatma çalışmasında 12 aylık tedavi süresince NIS-LL'deki değişiklik oranı, önceki çift kör 18 aylık dönemde randomize edilen ve tafamidis ile tedavi gören hastalarda gözlemlenenlere benzer olmuştur.

Tafamidisin etkileri, Val30Met olmayan ATTR-PN'li hastalarda (21 hastada destekleyici açık etiketli bir çalışma ile ve 39 hastada pazarlama sonrası gözlemsel bir çalışma ile) değerlendirilmiştir. Bu çalışmaların sonuçları ve aynı zamanda tafamidisin etki mekanizması ve TTR stabilizasyonu ile ilgili sonuçları da dikkate alındığında tafamidis megluminin Val30Met dışındaki mutasyonlar nedeniyle evre 1 ATTR-PN hastalarında da faydalı olması beklenmektedir.

Tafamidisin etkileri, vahşi tip veya kalıtsal transtiretin amiloid kardiyomiyopatili (ATTR-CM) 441 hasta üzerinde yapılan çift kör, plasebo kontrollü, randomize 3 kollu bir çalışmada değerlendirilmiştir. Birleştirilmiş tafamidis megluminin (20 mg ve 80 mg) plaseboya kıyasla primer analizinde, tüm nedenlere bağlı mortalitede ve kardiyovasküler nedenlere bağlı hastaneye yatış sıklığında anlamlı bir azalma (p=0,0006) ortaya konmuştur.

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

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim:
Yumuşak kapsülün günde bir kez ağız yoluyla uygulanmasından sonra, en yüksek pik konsantrasyona (C_{maks}) açlık durumunda dozlandıktan sonra 4 saatlik bir medyan sürede (t_{maks}) ulaşılmıştır. Birlikte verilen yüksek yağlı, yüksek kalorili bir öğün, emilim oranını değiştirmiştir, fakat emilim miktarını değiştirmemiştir. Bu sonuçlar, tafamidisin yiyecekle beraber ya da ayrı verilmesini desteklemektedir.

Dağılım:
Tafamidis, plazma içinde yüksek oranda proteine bağlıdır (>%99). Görünür kararlı hal dağılım hacmi 16 litredir.

Tafamidisin plazma proteinlerine bağlanma derecesi, hayvan ve insan plazması kullanılarak değerlendirilmiştir. Tafamidisin TTR'ye yatkınlığı, albümine kıyasla daha fazladır. Bu nedenle tafamidis plazmadaki TTR'ye (3.6 μM) göre oldukça yüksek albümin (600 μM) konsantrasyonuna rağmen tercihli olarak TTR'ye bağlanır.

Biyotransformasyon:
Klinik öncesi verilere dayanarak tafamidisin glukuronidasyon ile metabolize edildiğiileri sürülmektedir.

Eliminasyon:
Tafamidisin insanlarda safra yolu ile vücuttan dışarı atıldığına dair somut bir kanıt yoktur. Klinik öncesi verilere dayanarak tafamidisin safra yoluyla vücuttan dışarı atıldığı ileri sürülmektedir. Uygulanan toplam dozun yaklaşık %59'u dışkıda ve yaklaşık %22'si idrarda geri kazanıldığı için bu biyolojik dönüşüm yolu insanlarda olasıdır. Popülasyon farmakokinetik sonuçlarına dayanarak, tafamidis megluminin ağız yoluyla görünür klerensi 0,228 l/saattir ve popülasyonun ortalama yarılanma ömrü yaklaşık 49 saattir.

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

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

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

Özel popülasyonlar

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

Böbrek yetmezliği:
Tafamidis, böbrek yetmezliği olan hastalarla ayrıca yapılan bir çalışmada özel olarak değerlendirilmemiştir. Kreatinin klerensinin tafamidis farmakokinetiği üzerindeki etkisi, kreatinin klerensi 18 ml/dk'dan büyük olan hastalarda yapılan bir popülasyon

farmakokinetik analizinde değerlendirilmiştir. Farmakokinetik tahminler, kreatinin klerensi 80 ml/dk'dan küçük olan hastalar ile kreatinin klerensi 80 ml/dk'ya eşit veya büyük olan hastalar kıyaslandığında tafamidisin görünür oral klerensinde hiçbir farklılık göstermemiştir. Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir.

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

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

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

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

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Klinik dışı veriler, geleneksel güvenlilik farmakolojisi, doğurganlık ve erken embriyo gelişimi, genotoksisite ve kanserojenlik potansiyeli çalışmalarına göre insanlar için özel bir tehlike göstermemiştir. Tekrarlı doz zehirli (toksik) olma durumu ve karsinojenisite çalışmalarında karaciğer test edilen farklı türlerde zehirli (toksik) olma durumu için bir hedef organ olarak görülmüştür. Karaciğer etkileri, tafamidis megluminin 20 mg klinik dozunda kararlı halde insan EAA değerinin yaklaşık ≥2,5 katı maruziyetlerde görülmüştür.

Tavşanlarda yapılan bir gelişime yönelik zehirli (toksik) olma durumu çalışmasında tafamidis megluminin 20 mg klinik dozunda kararlı halde insan EAA değerinin yaklaşık 7,2 katı ve üzerindeki maruziyetlerde iskelet yapısal bozuklukları ve varyasyonlarında hafif bir artış, birkaç dişide düşük yapma, embriyo-fetal sağkalımda düşüş ve fetal ağırlıklarda azalma gözlenmiştir.

Tafamidis ile sıçanlarda yapılan doğum öncesi ve sonrası gelişim çalışmasında hamilelik ve emzirme sırasında annelere 15 ve 30 mg/kg/gün dozlar verilmesinin ardından yavru sağkalımının azaldığı ve yavru ağırlıklarının düştüğü kaydedilmiştir. Erkeklerde yavru ağırlıklarının düşmesi, 15 mg/kg/gün dozda cinsel olgunlaşmadaki gecikme (preputial ayrılma) ile ilişkilendirilmiştir. 15 mg/kg/gün dozda öğrenme ve hafıza için yapılan bir su labirenti testinde performans bozukluğu gözlenmiştir. Hamilelik ve emzirme sırasında

annelere tafamidis dozu verilmesinin ardından F1 nesli yavrulardaki canlılık ve büyüme NOAEL'i 5 mg/kg/gün (insan eşdeğeri dozu = 0,8 mg/kg/gün) olmuştur; bu doz tafamidis meglumin klinik dozunun yaklaşık 4,6 katıdır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Polietilen glikol 400 (E 1521)
Polisorbat 80 (E 433)
Sorbitan monooleat (E 494)

Kapsül kabuğu:
Jelatin (E 441) (sığır kaynaklı)
Sorbitol özel gliserin karışımı
Sarı demir oksit (E 172)
Saf su
Titanyum dioksit (E 171)

Mor baskı mürekkebi:
Alkol SDA 35A
Amonyum hidroksit (E 527)
İzopropil alkol
Saf su
Polietilen glikol (E 1521)
Polivinil asetat ftalat
Propilen glikol (E 1520)
Karmin (E 120)
Parlak Mavi FCF (E 133)

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü

24 aydır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

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

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Kutuda, PVC/OPA/Al/PVC blister ambalajda
30 kapsül

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

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

7. RUHSAT SAHİBİ

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

8. RUHSAT NUMARASI

2024/167

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

Ruhsat tarihi: 05.06.2024
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB’ÜN YENİLENME TARİHİ