ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 16/03/2023

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

▼Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Vyndaqel 20 mg capsule molli

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna capsula molle contiene tafamidis meglumine micronizzato 20 mg equivalente a 12,2 mg di tafamidis.

Eccipiente con effetti noti

Ciascuna capsula molle contiene non più di 44 mg di sorbitolo (E 420).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula molle.

Le capsule sono di colore giallo, opache, di forma oblunga (circa 21 mm) contrassegnate con la dicitura "VYN 20" in rosso.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Vyndaqel è indicato per il trattamento dell'amiloidosi da transtiretina nei pazienti adulti affetti da polineuropatia sintomatica di stadio 1 al fine di ritardare la compromissione neurologica periferica.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere istituito sotto il controllo di un medico esperto nel trattamento di pazienti affetti da polineuropatia amiloidotica da transtiretina (ATTR-PN).

Posologia

La dose raccomandata di tafamidis meglumine è di 20 mg in monosomministrazione giornaliera per via orale.

Tafamidis e tafamidis meglumine non sono intercambiabili sulla base dei mg.

Qualora sopraggiunga vomito dopo la somministrazione e sia individuata la capsula intatta di Vyndaqel, se possibile bisogna assumere un'ulteriore dose di Vyndaqel. Se non viene individuata la capsula, non è necessaria alcuna dose aggiuntiva e si potrà assumere la dose successiva il giorno dopo, come previsto.

Documento reso disponibile da AIFA il 16/03/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Popolazioni speciali

Anziani

Non è richiesto alcun aggiustamento del dosaggio in questa popolazione di pazienti (≥ 65 anni) (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica e renale

Non sono richiesti aggiustamenti posologici nei pazienti con compromissione renale o con compromissione epatica da lieve a moderata. Per i pazienti con compromissione renale severa (clearance di creatinina pari o inferiore a 30 mL/min) sono disponibili dati limitati. Tafamidis meglumine non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica severa, pertanto si raccomanda cautela in questi pazienti (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di tafamidis nella popolazione pediatrica.

Modo di somministrazione

Via orale.

Le capsule molli devono essere deglutite intere, senza masticarle né romperle. Vyndaqel può essere assunto con o senza cibo.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficacidurante il trattamento con tafamidis meglumine e fino a un mese dopo l'interruzione del trattamento con tafamidis meglumine (vedere paragrafo 4.6).

Tafamidis meglumine deve essere aggiunto al trattamento standard impiegato in pazienti affetti da ATTR-PN. I medici devono monitorare i pazienti e continuare a valutare se sopraggiunga la necessità di ulteriori terapie, tra cui il trapianto di fegato, previsto dal trattamento standard per questa patologia. Poiché non sono disponibili dati relativi all'uso di tafamidis meglumine in pazienti sottoposti a trapianto di fegato, il trattamento con tafamidis meglumine deve essere interrotto in pazienti che si sottopongono a trapianto di fegato.

Questo medicinale contiene non più di 44 mg di sorbitolo in ogni capsula, che è una fonte di fruttosio.

È necessario tenere in considerazione l'effetto additivo della somministrazione concomitante di prodotti contenenti sorbitolo (o fruttosio) e del consumo alimentare di sorbitolo (o fruttosio).

Il contenuto di sorbitolo presente nei medicinali per uso orale può influire sulla biodisponibilità di altri medicinali per uso orale somministrati in concomitanza ad essi.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

In uno studio clinico condotto in volontari sani, tafamidis meglumine 20 mg non ha prodotto alcuna induzione né inibizione dell'enzima CYP3A4 del citocromo P450.

Documento reso disponibile da AIFA il 16/03/2023

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Tafamidis *in vitro* inibisce il trasportatore di efflusso BCRP (*Breast Cancer Resistant Protein* - proteina di resistenza del cancro al seno) con IC50=1,16 µM e può causare interazioni farmacologiche a concentrazioni clinicamente rilevanti con i substrati di questo trasportatore (ad es. metotressato, rosuvastatina, imatinib). In uno studio clinico su partecipanti sani, l'esposizione al substrato della BCRP rosuvastatina è aumentata di circa 2 volte in seguito a dosi multiple di somministrazioni giornaliere di 61 mg di tafamidis.

Tafamidis inibisce il trasportatore di captazione OAT1 (trasportatore degli anioni organici 1) con IC50=2,9 µM e può causare interazioni farmacologiche a concentrazioni clinicamente rilevanti con i substrati di questo trasportatore (ad es. farmaci antinfiammatori non steroidei, bumetanide, furosemide, lamivudina, metotressato, oseltamivir, tenofovir, ganciclovir, adefovir, cidofovir, zidovudina, zalcitabina). Sulla base di dati *in vitro*, l'alterazione massima prevista della AUC dei substrati di OAT1 è risultata inferiore a 1,25 per la dose da 20 mg di tafamidis meglumine, pertanto si prevede che l'inibizione del trasportatore OAT1 ad opera di tafamidis non determini interazioni clinicamente significative.

Non sono stati effettuati studi di interazione per valutare l'effetto di altri medicinali su tafamidis meglumine.

Anomalia nei test di laboratorio

Tafamidis potrebbe ridurre le concentrazioni sieriche della tiroxina totale, senza una conseguente alterazione di tiroxina libera (T4) o ormone tireotropo (TSH). Questa osservazione relativa ai valori di tiroxina totale costituisce con tutta probabilità il risultato di un legame ridotto della tiroxina alla transtiretina (TTR) o di uno spostamento dalla transtiretina dovuto all'elevata affinità di tafamidis verso il sito di legame per la tiroxina della TTR. Non sono stati ottenuti risultati clinici corrispondenti, coerenti con una disfunzione tiroidea.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento con tafamidis meglumine e, data la lunga emivita del principio attivo, fino a un mese dopo l'interruzione del trattamento.

Gravidanza

Non vi sono dati sull'uso di tafamidis meglumine in donne in gravidanza. Gli studi condotti su animali hanno evidenziato effetti tossici sullo sviluppo (vedere paragrafo 5.3). Tafamidis meglumine non è raccomandato in gravidanza né in donne in età fertile che non utilizzano un metodo contraccettivo efficace.

Allattamento

I dati tratti dagli studi condotti negli animali hanno evidenziato che tafamidis viene escreto nel latte materno. Non è possibile escludere un eventuale rischio per i neonati/ lattanti. Tafamidis meglumine non deve essere assunto durante l'allattamento con latte materno.

Fertilità

Negli studi pre-clinici non è stato osservato alcun effetto sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Sulla base del profilo farmacodinamico e farmacocinetico, si ritiene che tafamidis meglumine non alteri o alteri in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

Documento reso disponibile da AIFA il 16/03/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

I dati clinici complessivi si riferiscono all'esposizione di 127 pazienti affetti da ATTR-PN trattati con 20 mg di tafamidis meglumine in somministrazione giornaliera per una media di 538 giorni (*range* compreso tra 15 e 994 giorni). Le reazioni avverse sono state generalmente di severità da lieve a moderata.

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse sono elencate qui di seguito in base alla classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA e suddivise per categorie di frequenza in base alla convenzione standard: Molto comune (≥1/10), Comune (≥1/100, <1/10), e Non comune (≥1/1.000, <1/100). All'interno del gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine di gravità decrescente. Le reazioni avverse riportate dal programma clinico nella tabella sottostante riflettono i gradi in cui esse si sono verificate nello studio di Fase 3, in doppio cieco, placebo controllato (Fx-005).

Classificazione per sistemi ed organi	**Molto comune**
Infezioni e infestazioni	Infezioni delle vie urinarie
	Infezioni vaginali
Patologie gastrointestinali	Diarrea
	Dolore addominale superiore

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Esiste un'esperienza clinica minima di sovradosaggio. Nel corso di studi clinici, due pazienti con diagnosi di cardiomiopatia amiloidotica correlata alla transtiretina (ATTR-CM) hanno accidentalmente ingerito un'unica dose da 160 mg di tafamidis meglumine senza conseguenti eventi avversi associati. La dose massima di tafamidis meglumine somministrata ai volontari sani in uno studio clinico è stata di 480 mg come dose singola. È stato segnalato un solo evento avverso di orzaiolo lieve correlato al trattamento a questo dosaggio.

Gestione

In caso di sovradosaggio, dovranno essere adottate le necessarie misure standard di supporto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Altri farmaci per il sistema nervoso, codice ATC N07XX08

Meccanismo d'azione

Tafamidis è uno stabilizzatore selettivo della TTR. Tafamidis si lega alla TTR in corrispondenza dei

Documento reso disponibile da AIFA il 16/03/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

siti di legame della tiroxina, stabilizzando il tetramero e rallentando la dissociazione in monomeri, la reazione limitante la velocità del processo amiloidogenico.

Effetti farmacodinamici

L'amiloidosi da transtiretina costituisce una condizione gravemente debilitante indotta dall'accumulo all'interno dei tessuti di diverse proteine fibrillari insolubili, o sostanza amiloide, in quantità sufficienti a comprometterne la normale funzione. La dissociazione del tetramero di transtiretina in monomeri rappresenta la reazione limitante la velocità nella patogenesi dell'amiloidosi da transtiretina. I monomeri ripiegati subiscono una parziale denaturazione producendo quindi degli intermedi monomerici amiloidogenici malripiegati. Tali intermedi si aggregano quindi in oligomeri solubili, protofilamenti, filamenti e fibrille amiloidi. Tafamidis si lega con cooperatività negativa ai due siti di legame della tiroxina presenti nella forma tetramerica nativa di transtiretina, impedendone la dissociazione in monomeri. L'inibizione della dissociazione dei tetrameri di TTR costituisce il razionale di impiego di tafamidis per rallentare la progressione della malattia ~~di~~in stadio 1 nei pazienti affetti da ATTR-PN.

Un test di stabilizzazione della TTR è stato utilizzato come marker farmacodinamico ed è stata eseguita una valutazione della stabilità del tetramero di TTR.

Tafamidis ha stabilizzato sia il tetramero di TTR *"wild type"* sia i tetrameri delle 14 varianti di TTR clinicamente testate dopo un dosaggio giornaliero con tafamidis. Tafamidis ha anche stabilizzato il tetramero di TTR per 25 varianti testate *ex vivo*, dimostrando in tal modo la stabilizzazione di 40 -varianti amiloidogeniche di TTR.

Efficacia e sicurezza clinica

Lo studio pivotal con tafamidis meglumine in pazienti affetti da ATTR-PN di stadio 1 è uno studio della durata di 18 mesi, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo. Questo studio ha valutato la sicurezza e l'efficacia della monosomministrazione giornaliera di tafamidis meglumine 20 mg in 128 pazienti affetti da ATTR-PN con mutazione Val30Met e malattia principalmente di stadio 1; 126 di 128 non richiedevano assistenza di routine per la deambulazione. Le misure di *outcome* primarie erano il punteggio NIS-LL (*Neuropathy Impairment Score of the Lower Limb*), una valutazione da parte del medico dell'esame neurologico degli arti inferiori, e la qualità della vita in base al questionario Norfolk Qualità della vita – Neuropatia diabetica (*Norfolk Quality of Life - Diabetic Neuropathy* - QOL-DN, una valutazione da parte del paziente dell'impatto della patologia sul punteggio totale di qualità della vita [TQOL]). Altre misure di *outcome* includevano punteggi compositi per valutare la funzionalità delle fibre nervose di grosso calibro (conduzione nervosa, soglia vibratoria e variabilità della frequenza cardiaca in respirazione profonda - HRDB) e la funzionalità delle fibre nervose di piccolo calibro (soglie termiche del dolore e HRDB) e valutazioni sullo stato nutrizionale mediante indice di massa corporeo modificato (mBMI – BMI moltiplicato per albumina sierica in g/L). Ottantasei dei 91 pazienti che hanno completato il periodo di trattamento di 18 mesi sono stati successivamente arruolati in uno studio di estensione in aperto, durante il quale hanno assunto tutti tafamidis meglumine 20 mg in monosomministrazione giornaliera per ulteriori 12 mesi.

Documento reso disponibile da AIFA il 16/03/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Dopo 18 mesi di trattamento, un numero maggiore di pazienti trattati con tafamidis meglumine sono risultati *responders* al questionario NIS-LL (variazione inferiore a 2 punti del punteggio NIS-LL). In tabella sono riportati i risultati relativi alle analisi pre-specificate degli *endpoints* principali:

Vyndaqel vs Placebo: punteggi NIS-LL e TQOL a 18 mesi (Studio Fx-005)		
	Placebo	**Vyndaqel**
Analisi della popolazione ITT pre-specificata	**N=61**	**N=64**
Responders NIS-LL (% pazienti)	29,5%	45,3%
Differenza (Vyndaqel meno Placebo) IC 95% della differenza (valore p)	15,8% -0,9%; 32,5% (0,068)	
Variazione del punteggio TQOL rispetto al valore basale della media dei minimi quadrati (ES)	7,2 (2,36)	2,0 (2,31)
Differenza delle medie dei minimi quadrati (ES) IC 95% della differenza (valore p)	-5,2 (3,31) -11,8; 1,3 (0,116)	
Analisi della popolazione EE pre-specificata	**N=42**	**N=45**
Responders NIS-LL (% Pazienti)	38,1%	60,0%
Differenza (Vyndaqel meno Placebo) IC 95% della differenza (valore p)	21,9% 1,4%; 42,4% (0,041)	
Variazione del punteggio TQOL rispetto al valore basale della media dei minimi quadrati (ES)	8,9 (3,08)	0,1 (2,98)
Differenza delle medie dei minimi quadrati (ES) IC 95% della differenza (valore p)	-8,8 (4,32) -17,4; -0,2 (0,045)	
Nell'analisi della popolazione ITT (Intent-to-treat) pre-specificata dei *responders* NIS-LL, i pazienti che hanno interrotto lo studio prima dei 18 mesi per essere sottoposti a trapianto di fegato sono stati classificati come *non-responders*. Nell'analisi della popolazione EE (efficacy evaluable) pre-specificata sono stati utilizzati i dati osservati per i pazienti che hanno completato il trattamento di 18 mesi previsto dal protocollo.		

Gli *endpoints* secondari hanno dimostrato che il trattamento con tafamidis meglumine ha determinato un minore deterioramento della funzionalità neurologica e ha migliorato lo stato nutrizionale (mBMI) rispetto al placebo, come illustrato nella tabella di seguito riportata.

Variazioni degli *endpoints* secondari a 18 mesi rispetto al valore basale della -media dei minimi quadrati (Errore Standard) (Popolazione Intent-to-Treat) (Study Fx-005)				
	Placebo N=61	Vyndaqel N=64	Valore p	Variazione % con Vyndaqel rispetto al placebo
Variazione del punteggio NIS-LL rispetto al valore basale della *media dei minimi quadrati (ES)*	5,8 (0,96)	2,8 (0,95)	0,027	-52%
Variazione test di funzionalità delle fibre di grosso calibro rispetto al valore basale della *media dei minimi quadrati (ES)*	3,2 (0,63)	1,5 (0,62)	0,066	-53%
Variazione test di funzionalità delle fibre di piccolo calibro rispetto al valore basale della *media dei minimi quadrati (ES)*	1,6 (0,32)	0,3 (0,31)	0,005	-81%
Variazione mBMI rispetto al valore basale della *media dei minimi quadrati (ES)*	-33,8 (11,8)	39,3 (11,5)	<0,0001	NA
Il mBMI è stato calcolato moltiplicando l'albumina sierica per l'Indice di Massa Corporeo. In base all'analisi della varianza per misure ripetute con: variazione dal basale quale variabile dipendente, una matrice di covarianza non strutturata, trattamento, mese e trattamento per mese quali effetti fissi, e il soggetto quale effetto casuale nel modello. NA: Non applicabile.				

Documento reso disponibile da AIFA il 16/03/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Nello studio di estensione in aperto, il tasso di variazione del punteggio NIS-LL nei 12 mesi di trattamento è stato analogo a quello osservato nei pazienti randomizzati e trattati con tafamidis nei precedenti 18 mesi in doppio cieco.

Gli effetti di tafamidis sono stati valutati in pazienti affetti da ATTR-PN con mutazioni diverse dalla Val30Met in uno studio di supporto in aperto su 21 pazienti e in uno studio osservazionale post-marketing su 39 pazienti. Considerando i risultati di questi studi, il meccanismo d'azione di tafamidis e i risultati della stabilizzazione della TTR, è atteso che tafamidis meglumine possa produrre benefici in pazienti affetti da ATTR-PN di stadio 1 dovuta a mutazioni diverse dalla Val30Met.

Gli effetti di tafamidis sono stati valutati in uno studio randomizzato a 3 bracci in doppio cieco, controllato con placebo, su 441 pazienti con cardiomiopatia amiloidotica da transtiretina *wid type* o ereditaria (ATTR-CM). L'analisi primaria del gruppo trattato con tafamidis meglumine (20 mg e 80 mg) *versus* placebo ha dimostrato una riduzione significativa (p=0,0006) di mortalità per tutte le cause e frequenza di ricoveri per patologie cardiovascolari.

Nei volontari sani, una singola dose orale sovraterapeutica da 400 mg di tafamidis soluzione non ha mostrato un prolungamento dell'intervallo QTc.

L'Agenzia europea dei medicinali (EMA) ha derogato all'obbligo di presentare i risultati degli studi con tafamidis in tutti i sottogruppi di pazienti pediatrici con amiloidosi da transtiretina (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

Questo medicinale è stato autorizzato in "circostanze eccezionali". Ciò significa che data la rarità della malattia non è stato possibile ottenere informazioni complete su questo medicinale. L'Agenzia europea dei medicinali esaminerà annualmente qualsiasi nuova informazione che si renderà disponibile su questo medicinale e il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) verrà aggiornato, se necessario.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

In seguito a somministrazione per via orale di una capsula molle una volta al giorno, la concentrazione di picco massima (C_{max}) è stata raggiunta dopo un tempo mediano di 4 ore (t_{max}) dalla somministrazione a digiuno. La somministrazione concomitante di cibo ipercalorico ad alto contenuto di grassi ha alterato la velocità di assorbimento, ma non l'entità dell'assorbimento. Questi risultati confermano la possibilità di somministrare tafamidis sia durante che lontano dai pasti.

Distribuzione

Il legame di tafamidis alle proteine plasmatiche è elevato (>99,9%). Il volume apparente di distribuzione allo steady state è di 16 litri.

La misura del legame di tafamidis alle proteine del plasma è stata valutata mediante l'impiego di plasma animale e plasma umano. L'affinità di tafamidis per la TTR è superiore a quella per l'albumina. Pertanto, nel plasma, tafamidis con tutta probabilità tende a legarsi preferibilmente alla TTR nonostante la concentrazione di albumina significativamente maggiore (600 μM) rispetto alla TTR (3,6 μM).

Biotrasformazione ed eliminazione

Non vi sono evidenze esplicite dell'escrezione per via biliare di tafamidis nell'uomo. I dati pre-clinici suggeriscono che tafamidis viene metabolizzato per glucoronidazione e viene escreto attraverso il sistema epatobiliare. Questa via di biotrasformazione è plausibile nell'uomo in quanto circa il 59% della dose totale somministrata si ritrova nelle feci e circa il 22% nelle urine. Sulla base dei risultati

Documento reso disponibile da AIFA il 16/03/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

della farmacocinetica di popolazione, la clearance orale apparente di tafamidis meglumine è 0,228 L/ora, mentre l'emivita media di popolazione è circa 49 ore.

Linearità della dose e del tempo

L'esposizione generata da una somministrazione di tafamidis meglumine una volta al giorno è aumentata all'aumentare della dose fino a una dose singola di 480 mg e a dosi multiple fino a 80 mg/die. In generale, gli aumenti sono risultati proporzionali o quasi proporzionali alla dose, mentre la clearance di tafamidis è risultata stazionaria nel tempo.

I parametri farmacocinetici sono risultati simili in seguito alla somministrazione singola e alla somministrazione ripetuta di tafamidis meglumine 20 mg, il che indica l'assenza di induzione o di inibizione del metabolismo di tafamidis.

I risultati della monosomministrazione giornaliera di tafamidis meglumine da 15 a 60 mg in soluzione orale per 14 giorni hanno dimostrato che lo steady state viene raggiunto dopo 14 giorni.

Popolazioni speciali

Compromissione epatica

I dati di farmacocinetica mostrano una riduzione dell'esposizione sistemica (circa il 40%) ed un aumento della clearance totale (0,52 L/h vs 0,31 L/h) di tafamidis meglumine nei pazienti con compromissione epatica moderata (punteggio di Child-Pugh da 7 a 9 incluso) rispetto ai soggetti sani a causa di una maggiore frazione libera di tafamidis. Poiché i pazienti con compromissione epatica moderata presentano livelli di TTR più bassi rispetto ai soggetti sani, non è richiesto alcun aggiustamento del dosaggio in quanto la stechiometria di tafamidis con la proteina bersaglio TTR sarà sufficiente a stabilizzare i tetrameri di TTR. L'esposizione a tafamidis nei pazienti con compromissione epatica severa non è nota.

Compromissione renale

Tafamidis non è stato specificamente valutato in uno studio dedicato condotto su pazienti con compromissione renale. L'influenza della clearance di creatinina sulla farmacocinetica di tafamidis è stata valutata mediante un'analisi della farmacocinetica di popolazione in pazienti con clearance di creatinina superiore a 18 mL/min. Le stime di farmacocinetica hanno mostrato l'assenza di differenze nella clearance orale apparente di tafamidis in pazienti con clearance di creatinina inferiore a 80 mL/min rispetto ai pazienti con clearance di creatinina pari o superiore a 80 mL/min. Non si considera necessario alcun aggiustamento di dosaggio in questa tipologia di pazienti.

Anziani

In base ai risultati della farmacocinetica di popolazione, i soggetti di età pari o superiore ai 65 anni presentano una clearance orale apparente allo *steady state* inferiore in media del 15% rispetto a quella dei soggetti di età inferiore ai 65 anni. Tuttavia, la differenza nella clearance comporta un aumento < 20% della C_{max} e AUC media rispetto ai soggetti più giovani e non è pertanto clinicamente significativa.

Relazioni farmacocinetiche/farmacodinamiche

I dati *in vitro* mostrano che tafamidis non inibisce in modo significativo gli isoenzimi CYP1A2, CYP3A4, CYP3A5, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 e CYP2D6 del citocromo P450. Non si prevede che tafamidis generi interazioni farmacologiche clinicamente rilevanti dovute all'induzione di CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A4.

Studi *in vitro* suggeriscono che è improbabile che tafamidis causi interazioni farmacologiche a

Documento reso disponibile da AIFA il 16/03/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

concentrazioni clinicamente rilevanti con i substrati dell'UDP-glucuronosil transferasi (UGT) a livello sistemico. Tafamidis potrebbe inibire le attività intestinali dell'UGT1A1.

Tafamidis ha mostrato un ridotto potenziale di inibizione di proteina di resistenza multifarmaco (MDR1) (anche nota come P-glicoproteina, P-gp) a livello sistemico e nel tratto gastrointestinale (GI), trasportatore di cationi organici 2 (OCT2), trasportatore per l'estrusione multifarmaco e di tossine 1 (MATE1) e MATE2K, polipeptide per il trasporto di anioni organici 1B1 (OATP1B1) e OATP1B3 a concentrazioni clinicamente rilevanti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, fertilità e sviluppo embrionale precoce, e di potenziale genotossicità e carcinogenesi. Negli studi sulla cancerogenicità e tossicità a dosi ripetute, il fegato è sembrato essere un organo bersaglio nelle diverse specie esaminate. Gli effetti sul fegato sono stati osservati a livelli di esposizione almeno 2,5 volte superiori all'AUC allo steady state nell'uomo, alla dose clinica di 20 mg di tafamidis meglumine.

In uno studio sulla tossicità nello sviluppo condotto su conigli, sono stati osservati un leggero aumento delle malformazioni e alterazioni dello scheletro, aborti in alcune femmine, riduzione della sopravvivenza embrio-fetale e riduzione del peso del feto a livelli di esposizione almeno 7,2 volte superiori all'AUC allo steady state nell'uomo, alla dose clinica di 20 mg di tafamidis meglumine.

In uno studio sullo sviluppo pre e post natale dei ratti con tafamidis, sono state osservate una riduzione della sopravvivenza dei cuccioli e una riduzione del peso dei cuccioli in seguito a somministrazioni di dosi di 15 e 30 mg/kg/die alla madre durante la gravidanza e l'allattamento. La riduzione del peso dei cuccioli maschi è stata associata alla maturazione sessuale ritardata (separazione del prepuzio) a 15 mg/kg/die. È stata osservata un'esecuzione insufficiente del test del labirinto acquatico per la valutazione dell'apprendimento e della memoria a 15 mg/kg/die. La dose senza effetto (No Observed Adverse Effect Level, NOAEL) per avere una vitalità e una crescita dei cuccioli di generazione F1 in seguito a somministrazioni di dosi alla madre durante gravidanza e allattamento con tafamidis è stata di 5 mg/kg/die (Human Equivalent Dose=0,8 mg/kg/die), una dose di circa 4,6 volte la dose clinica di 20 mg di tafamidis meglumine.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

<u>Involucro della capsula</u>

Gelatina (E 441)
Glicerina (E 422)
Ossido di ferro giallo (E 172)
Sorbitano
Sorbitolo (E 420)
Mannitolo (E 421)
Titanio diossido (E 171)
Acqua purificata

<u>Contenuto della capsula</u>

Macrogol 400 (E 1521)
Monooleato di sorbitano (E 494)
Polisorbato 80 (E 433)

<u>Composizione dell'inchiostro di stampa</u> (Inchiostro porpora Opacode)

Documento reso disponibile da AIFA il 16/03/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Alcool etilico
Alcool isopropilico
Acqua purificata
Macrogol 400 (E 1521)
Polivinil acetato ftalato
Propilenglicole (E 1520)
Carminio (E 120)
Blu brillante FCF (E 133)
Idrossido d'ammonio (E 527) 28%

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 25°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in dose singola perforata in PVC/PA/Alu/PVC-Alu.

Confezioni da: una confezione da 30x1 capsule molli e una confezione multipla contenente 90 (3 confezioni da 30x1) capsule molli .

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 16 novembre 2011
Data del rinnovo più recente: 22 luglio 2016

Documento reso disponibile da AIFA il 16/03/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, http://www.ema.europa.eu/.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 16/03/2023

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Vyndaqel 61 mg capsule molli

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula molle contiene 61 mg di tafamidis micronizzato.

Eccipiente con effetti noti

Ciascuna capsula molle contiene non più di 44 mg di sorbitolo (E 420).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula molle.

Le capsule sono di colore marrone-rosso, opache, di forma oblunga (circa 21 mm) contrassegnate con la dicitura "VYN 61" in bianco.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Vyndaqel è indicato per il trattamento dell'amiloidosi da transtiretina *wild type* o ereditaria nei pazienti adulti affetti da cardiomiopatia (ATTR-CM).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere istituito sotto il controllo di un medico esperto nel trattamento di pazienti affetti da amiloidosi o cardiomiopatia.

In presenza di sospetti relativamente a pazienti con una specifica storia clinica o segni di insufficienza cardiaca o di cardiomiopatia, la diagnosi eziologica deve essere effettuata da un medico esperto nel trattamento di amiloidosi o cardiomiopatia affinché confermi la diagnosi di ATTR-CM ed escluda l'amiloidosi AL prima di iniziare la terapia con tafamidis, avvalendosi di strumenti di valutazione appropriati quali: scintigrafia ossea ed esame di sangue/urine e/o valutazione istologica mediante biopsia; test genetico per la ricerca di mutazioni del gene della TTR per caratterizzare le forme come *wild type* oppure ereditarie.

Posologia

La dose raccomandata è di una capsula di Vyndaqel 61 mg (tafamidis) in monosomministrazione giornaliera per via orale (vedere paragrafo 5.1).

Vyndaqel 61 mg (tafamidis) corrisponde a tafamidis meglumine 80 mg. Tafamidis e tafamidis meglumine non sono intercambiabili sulla base dei mg (vedere paragrafo 5.2).

Documento reso disponibile da AIFA il 16/03/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Vyndaqel deve essere iniziato il prima possibile nel decorso della patologia, in modo tale che il beneficio clinico sulla progressione della stessa risulti più evidente. Al contrario, quando il danno cardiaco correlato all'amiloide è più avanzato, come in caso di NYHA di classe III, la decisione di iniziare o mantenere il trattamento è a discrezione del medico esperto nella gestione di pazienti con amiloidosi o cardiomiopatia (vedere paragrafo 5.1). I dati clinici disponibili sui pazienti con NYHA di classe IV sono limitati.

Qualora sopraggiunga vomito dopo la somministrazione e sia individuata la capsula intatta di Vyndaqel, se possibile bisogna assumere un'ulteriore dose di Vyndaqel. Se non viene individuata la capsula, non è necessaria alcuna dose aggiuntiva e si potrà assumere la dose successiva il giorno dopo, come previsto.

Popolazioni speciali

Pazienti anziani

Non è richiesto alcun aggiustamento del dosaggio in questa popolazione di pazienti (≥ 65 anni) (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica e renale

Non sono richiesti aggiustamenti posologici nei pazienti con compromissione renale o con compromissione epatica da lieve a moderata. Per i pazienti con compromissione renale severa (clearance di creatinina pari o inferiore a 30 mL/min) sono disponibili dati limitati. Tafamidis non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica severa, pertanto si raccomanda cautela in questi pazienti (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di tafamidis nella popolazione pediatrica.

Modo di somministrazione

Via orale.

Le capsule molli devono essere deglutite intere, senza masticarle né romperle. Vyndaqel può essere assunto con o senza cibo.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento con tafamidis e fino a un mese dopo l'interruzione del trattamento (vedere paragrafo 4.6).

Tafamidis deve essere aggiunto al trattamento standard impiegato in pazienti affetti da amiloidosi da transtiretina. I medici devono monitorare i pazienti e continuare a valutare se sopraggiunga la necessità di ulteriori terapie, tra cui il trapianto di organo, previsto dal trattamento standard per questa patologia. Poiché non sono disponibili dati relativi all'uso di tafamidis in pazienti sottoposti a trapianto di organo, il trattamento con tafamidis deve essere interrotto in pazienti che si sottopongono a trapianto di organo.

Può verificarsi un aumento dei test di funzionalità epatica e una diminuzione della tiroxina (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).

Documento reso disponibile da AIFA il 16/03/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Questo medicinale contiene non più di 44 mg di sorbitolo in ogni capsula, che è una fonte di fruttosio. È necessario tenere in considerazione l'effetto additivo della somministrazione concomitante di prodotti contenenti sorbitolo (o fruttosio) e del consumo alimentare di sorbitolo (o fruttosio).

Il contenuto di sorbitolo presente nei medicinali per uso orale può influire sulla biodisponibilità di altri medicinali per uso orale somministrati in concomitanza ad essi.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

In uno studio clinico condotto in volontari sani, tafamidis meglumine 20 mg non ha prodotto alcuna induzione né inibizione dell'enzima CYP3A4 del citocromo P450.

Tafamidis *in vitro* inibisce il trasportatore di efflusso BCRP (Breast Cancer Resistant Protein - proteina di resistenza del cancro al seno) alla dose di tafamidis di 61 mg/die con IC50=1,16 µM e può causare interazioni farmacologiche a concentrazioni clinicamente rilevanti con i substrati di questo trasportatore (ad es. metotressato, rosuvastatina, imatinib). In uno studio clinico su partecipanti sani, l'esposizione al substrato della BCRP rosuvastatina è aumentata di circa 2 volte in seguito a dosi multiple di somministrazioni giornaliere di 61 mg di tafamidis.

Tafamidis inibisce il trasportatore di captazione OAT1 (trasportatore degli anioni organici 1) con IC50=2,9 µM e può causare interazioni farmacologiche a concentrazioni clinicamente rilevanti con i substrati di questo trasportatore (ad es. farmaci antinfiammatori non steroidei, bumetanide, furosemide, lamivudina, metotressato, oseltamivir, tenofovir, ganciclovir, adefovir, cidofovir, zidovudina, zalcitabina). Sulla base di dati *in vitro*, l'alterazione massima prevista della AUC dei substrati di OAT1 è risultata inferiore a 1,25 per la dose da 61 mg di tafamidis, pertanto si prevede che l'inibizione del trasportatore OAT1 ad opera di tafamidis non determini interazioni clinicamente significative.

Non sono stati effettuati studi di interazione per valutare l'effetto di altri medicinali su tafamidis.

Anomalia nei test di laboratorio

Tafamidis potrebbe ridurre le concentrazioni sieriche della tiroxina totale, senza una conseguente alterazione di tiroxina libera (T4) o ormone tireotropo (TSH). Questa osservazione relativa ai valori di tiroxina totale costituisce con tutta probabilità il risultato di un legame ridotto della tiroxina alla transtiretina o di uno spostamento dalla transtiretina (TTR) dovuto all'elevata affinità di tafamidis verso il sito di legame per la tiroxina della TTR. Non sono stati ottenuti risultati clinici corrispondenti, coerenti con una disfunzione tiroidea.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento con tafamidis e, data la lunga emivita del principio attivo, fino a un mese dopo l'interruzione del trattamento.

Gravidanza

Non vi sono dati sull'uso di tafamidis in donne in gravidanza. Gli studi condotti su animali hanno evidenziato effetti tossici sullo sviluppo (vedere paragrafo 5.3). Tafamidis non è raccomandato in gravidanza né in donne in età fertile che non utilizzano un metodo contraccettivo efficace.

Allattamento

Dati disponibili in animali hanno mostrato l'escrezione di tafamidis nel latte. Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. Tafamidis non deve essere usato durante l'allattamento.

Documento reso disponibile da AIFA il 16/03/2023

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Fertilità

Negli studi pre-clinici non è stato osservato alcun effetto sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Sulla base del profilo farmacodinamico e farmacocinetico, si ritiene che tafamidis non alteri o alteri in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

I dati di sicurezza riflettono l'esposizione di 176 pazienti affetti da ATTR-CM a 80 mg (somministrati in 4 dosi da 20 mg) di tafamidis meglumine somministrati giornalmente in uno studio controllato con placebo di 30 mesi condotto su pazienti con diagnosi di ATTR-CM (vedere paragrafo 5.1).

La frequenza degli eventi avversi nei pazienti trattati con 80 mg di tafamidis meglumine è stata generalmente simile e paragonabile al placebo.

Sono stati riportati più spesso i~~n~~ seguenti eventi avversi nei pazienti trattati con tafamidis meglumine 80 mg rispetto al placebo: flatulenza [8 pazienti (4,5%) contro 3 pazienti (1,7%)] e aumento del test di funzionalità epatica [6 pazienti (3,4%) rispetto a 2 pazienti (1,1%)]. Non è stata stabilita una relazione causale.

Sono disponibili dati di sicurezza per tafamidis 61 mg dal suo studio di estensione in aperto a lungo termine.

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse sono elencate qui di seguito in base alla classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA e suddivise per categorie di frequenza in base alla convenzione standard: Molto comune (≥1/10), Comune (≥1/100, <1/10) e Non comune (≥1/1.000, <1/100). All'interno del gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine di gravità decrescente. Le reazioni avverse riportate nella tabella sottostante riflettono i dati clinici cumulativi nei partecipanti con ATTR-CM.

Classificazione per sistemi e organi	**Comune**
Patologie gastrointestinali	Diarrea
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione cutanea Prurito

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

Documento reso disponibile da AIFA il 16/03/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Esiste un'esperienza clinica minima di sovradosaggio. Nel corso di studi clinici, due pazienti con diagnosi di ATTR-CM hanno accidentalmente ingerito un'unica dose da 160 mg di tafamidis meglumine senza conseguenti eventi avversi associati. La dose massima di tafamidis meglumine somministrata ai volontari sani in uno studio clinico è stata di 480 mg in dose singola. È stato segnalato un solo evento avverso di orzaiolo lieve correlato al trattamento a questo dosaggio.

Gestione

In caso di sovradosaggio, dovranno essere adottate le necessarie misure standard di supporto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Altri farmaci per il sistema nervoso, codice ATC: N07XX08

Meccanismo d'azione

Tafamidis è uno stabilizzatore selettivo della TTR.Tafamidis si lega alla TTR in corrispondenza dei siti di legame della tiroxina, stabilizzando il tetramero e rallentando la dissociazione in monomeri, la reazione limitante la velocità nel processo amiloidogenico.

Effetti farmacodinamici

L'amiloidosi da transtiretina costituisce una condizione gravemente debilitante indotta dall'accumulo all'interno dei tessuti di diverse proteine fibrillari insolubili, o sostanza amiloide, in quantità sufficienti a compromettere la normale funzione. La dissociazione del tetramero di transtiretina in monomeri rappresenta la reazione limitante la velocità nella patogenesi dell'amiloidosi da transtiretina. I monomeri ripiegati subiscono una parziale denaturazione producendo quindi degli intermedi monomerici amiloidogenici malripiegati. Tali intermedi si aggregano quindi in oligomeri solubili, protofilamenti, filamenti e fibrille amiloidi. Tafamidis si lega con cooperatività negativa ai due siti di legame della tiroxina presenti nella forma tetramerica nativa di transtiretina, impedendone la dissociazione in monomeri. L'inibizione della dissociazione dei tetrameri di TTR costituisce il razionale di impiego di tafamidis nei pazienti affetti da ATTR-CM.

Un test di stabilizzazione della TTR è stato utilizzato come marker farmacodinamico ed è stata eseguita una valutazione della stabilità del tetramero di TTR.

Tafamidis ha stabilizzato sia il tetramero di TTR *"wild type"* sia i tetrameri delle 14 varianti di TTR clinicamente testate dopo un dosaggio giornaliero con tafamidis. Tafamidis ha anche stabilizzato il tetramero di TTR per 25 varianti testate *ex vivo*, dimostrando in tal modo la stabilizzazione ~~della TTR~~ di 40 varianti amiloidogeniche di TTR.

In uno studio randomizzato, controllato con placebo, in doppio cieco, internazionale, multicentrico (vedere paragrafo Efficacia e sicurezza clinica), è stata osservata una stabilizzazione della TTR al mese 1 che è stata mantenuta fino al mese 30.

I biomarker associati a insufficienza cardiaca (NT-proBNP e troponina I) hanno favorito Vyndaqel rispetto al placebo.

Documento reso disponibile da AIFA il 16/03/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Efficacia e sicurezza clinica

È stata dimostrata l'efficacia in uno studio a 3 bracci randomizzato, controllato con placebo, in doppio cieco, internazionale, multicentrico condotto su 441 pazienti con ATTR-CM *wild type* o ereditaria.

I pazienti sono stati randomizzati a tafamidis meglumine 20 mg (n=88) o 80 mg (somministrati in quattro capsule di tafamidis meglumine 20 mg) (n=176) oppure al braccio placebo (n=177) una volta al giorno, in aggiunta al trattamento standard (ad es. diuretici) per 30 mesi. L'assegnazione del trattamento è stata stratificata in base alla presenza o all'assenza di una forma variante genetica della TTR nonché in base alla severità della patologia al basale (classe di NYHA). La Tabella 1 descrive i dati demografici e le caratteristiche al basale dei pazienti.

Tabella 1:Dati demografici e caratteristiche al basale

Caratteristica	**Tafamidis aggregato N=264**	**Placebo N=177**
Età - anno		
Media (deviazione standard)	74,5 (7,2)	74,1 (6,7)
Mediana (minima, massima)	75 (46; 88)	74 (51; 89)
Sesso - numero (%)		
Uomo	241 (91,3)	157 (88,7)
Donna	23 (8,7)	20 (11,3)
Genotipo *TTR* - numero (%)		
ATTRm	63 (23,9)	43 (24,3)
ATTRwt	201 (76,1)	134 (75,7)
Classe NYHA - numero (%)		
NYHA di classe I	24 (9,1)	13 (7,3)
NYHA di classe II	162 (61,4)	101 (57,1)
NYHA di classe III	78 (29,5)	63 (35,6)

Abbreviazioni: ATTRm: amiloidosi da transtiretina mutata; ATTRwt: amiloidosi da transtiretina wild-type; NYHA: New York Heart Association.

L'analisi primaria ha impiegato una combinazione gerarchica applicando il metodo Finkelstein-Schoenfeld (F-S) alla mortalità per tutte le cause e alla frequenza di ricoveri di natura cardiovascolare, definita come il numero di volte in cui un soggetto viene ospedalizzato (ovvero ricoverato in ospedale) per morbilità di natura cardiovascolare. Mediante questo metodo, ogni paziente è stato confrontato con ognuno degli altri pazienti di ciascuno strato seguendo un procedimento a coppia con andamento gerarchico che utilizzava la mortalità per tutte le cause, seguita dalla frequenza di ricoveri di natura cardiovascolare nei casi in cui i pazienti non potevano essere differenziati in base alla mortalità.

Questa analisi ha dimostrato una riduzione significativa (p=0,0006) della mortalità per tutte le cause e della frequenza di ricoveri di natura cardiovascolare nel gruppo di dose tafamidis 20 mg e 80 mg aggregato rispetto al gruppo placebo (Tabella 2).

Tabella 2: Analisi primaria mediante metodo Finkelstein-Schoenfeld (F-S) della mortalità per tutte le cause e della frequenza dei ricoveri di natura cardiovascolare

Analisi primaria	**Tafamidis aggregato N=264**	**Placebo N=177**
Numero (%) di soggetti vivi* al mese 30	186 (70,5)	101 (57,1)
Numero medio di ricoveri di natura cardiovascolare durante 30 mesi (per paziente all'anno) nei pazienti in vita al mese 30†	0,297	0,455
Valore p secondo il metodo F-S	0,0006	

*Il trapianto di cuore e l'impianto di dispositivi di assistenza cardiaca meccanica sono considerati indicatori di avanzamento verso lo stadio terminale. Pertanto, questi soggetti sono considerati nell'analisi come casi di decesso. Di conseguenza, non sono inclusi nel totale del

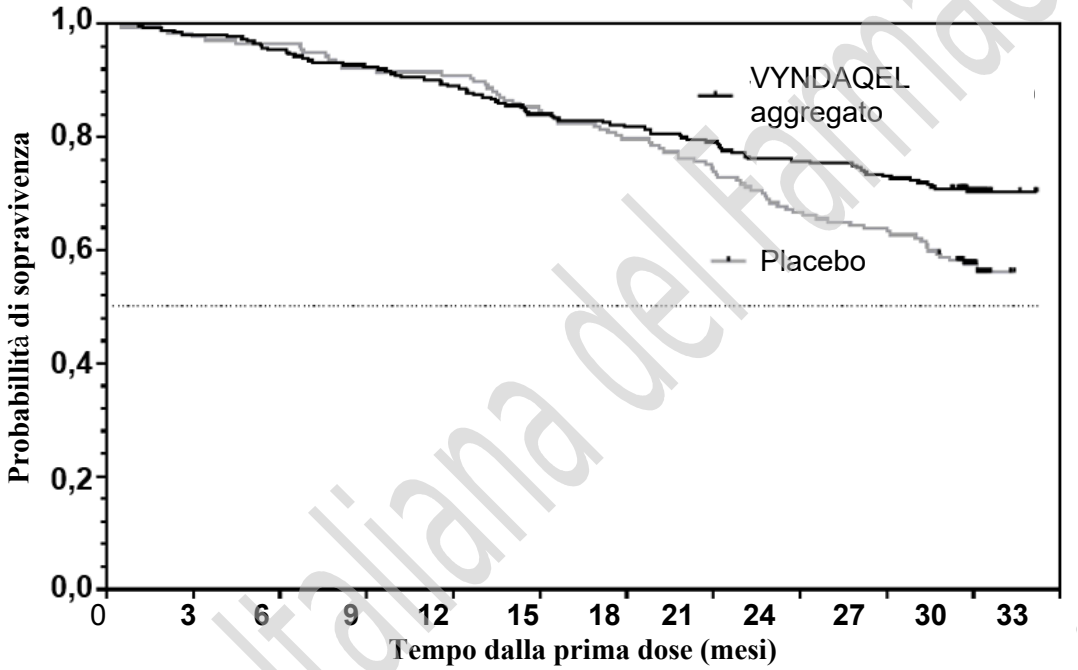
Documento reso disponibile da AIFA il 16/03/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

"numero di soggetti in vita al mese 30" neppure nel caso in cui risultino ancora in vita sulla base della valutazione di follow-up dello stato vitale al mese 30.
†Media descrittiva dei soggetti sopravvissuti ai 30 mesi.

L'analisi delle singole componenti dell'analisi primaria (mortalità per tutte le cause e ricovero di natura cardiovascolare) ha inoltre dimostrato una riduzione significativa per entrambe con tafamidis rispetto al placebo.

Il rapporto di rischio ricavato dal modello dei rischi proporzionali di Cox sulla mortalità per tutte le cause per tafamidis aggregato è risultato 0,698 (IC al 95%, 0,508, 0,958), a indicare una riduzione del 30,2% del rischio relativo di mortalità rispetto al gruppo placebo (p=0,0259). Nella Figura 1 è rappresentato un grafico di Kaplan-Meier relativo al tempo all'evento di mortalità per tutte le cause.

Figura 1: Mortalità per tutte le cause*



Sogetti rimanenti a rischio
(Eventi cumulativi)

VYNDAQEL aggregato	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
	0	4	6	14	16	27	36	46	59	64	75	76

*I trapianti di cuore e i dispositivi di assistenza cardiaca meccanica sono considerati come casi di decesso. Rapporto di rischio ricavato dal modello dei rischi proporzionali di Cox con il trattamento, genotipo ~~di~~ TTR (variante e wild type) e classificazione al basale New York Heart Association (NYHA) (NYHA di classe I e II combinate e NYHA di classe III) come fattori.

Si è verificato un numero significativamente inferiore di ricoveri di natura cardiovascolare con tafamidis rispetto al placebo, con una riduzione del rischio relativo del 32,4% (Tabella 3).

Tabella 3: Frequenza dei ricoveri di natura cardiovascolare

	Tafamidis aggregato N=264	**Placebo N=177**
Numero totale (%) di soggetti con ricoveri di natura cardiovascolare	138 (52,3)	107 (60,5)

Documento reso disponibile da AIFA il 16/03/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

	Tafamidis aggregato N=264	Placebo N=177
Ricoveri di natura cardiovascolare all'anno*	0,4750	0,7025
Differenza del trattamento con tafamidis aggregato rispetto al placebo (rapporto di rischio relativo)*	0,6761	
Valore p*	<0,0001	

Abbreviazione: NYHA: New York Heart Association.
*Questa analisi è stata basata su un modello di regressione di Poisson con il trattamento, genotipo ~~di~~ TTR (variante e wild type), classificazione al basale New York Heart Association (NYHA) (NYHA di classe I e II combinate e NYHA di classe III), interazione trattamento-genotipo TTR e interazione trattamento-classificazione NYHA al basale come fattori.

L'effetto terapeutico di tafamidis sulla capacità funzionale e sullo stato di salute è stato valutato mediante il test del cammino dei 6 minuti (6MWT) e il punteggio Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-Overall Summary (KCCQ-OS) (costituito dai domini Frequenza e gravità dei sintomi, Limitazione fisica, Qualità della vita e Limitazione sociale), rispettivamente. È stato osservato un effetto terapeutico significativo in favore di tafamidis al mese 6, rimasto costante fino al mese 30 in termini sia di distanza percorsa al 6MWT sia di punteggio KCCQ-OS (Tabella 4).

Tabella 4: Punteggi 6MWT e componenti dei domini KCCQ-OS

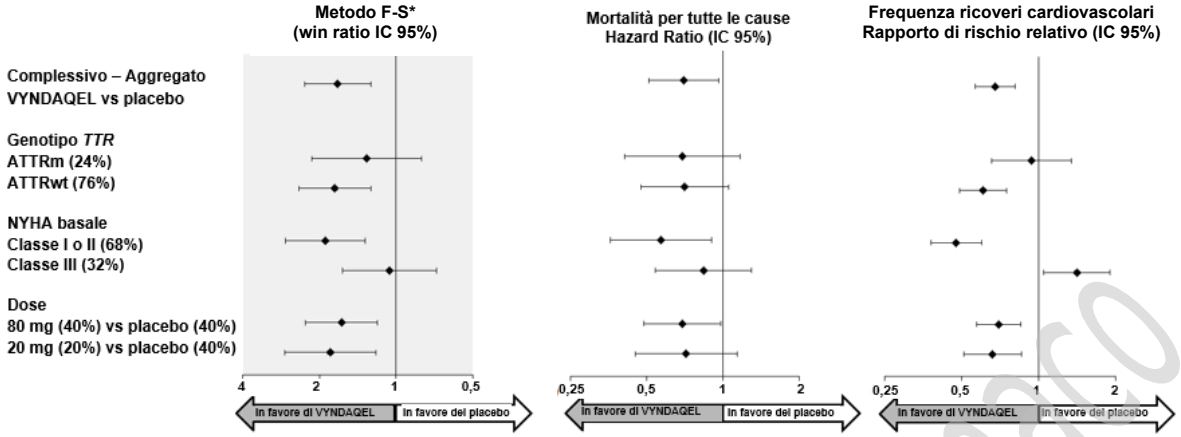
Endpoint	**Media al basale (SD)**		**Variazione dal basale al mese 30, Media LS (SE)**		**Differenza del trattamento rispetto al placebo Media LS (IC al 95%)**	***Valore p***
	Tafamidis aggregato N=264	**Placebo N=177**	**Tafamidis aggregato**	**Placebo**		
6MWT* (metri)	350,55 (121,30)	353,26 (125,98)	-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

*Valori superiori indicano un migliore stato di salute.
Abbreviazioni: 6MWT: test del cammino dei 6 minuti; KCCQ-OS: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-Overall Summary; LS: minimi quadrati; IC: intervallo di confidenza.

I risultati ottenuti con il metodo F-S rappresentati dal win ratio per l'endpoint combinato e i relativi componenti (mortalità per tutte le cause e frequenza dei ricoveri di natura cardiovascolare) si sono rivelati costantemente a favore di tafamidis rispetto al placebo per dose e in tutti i sottogruppi (*wild type*, variante, NYHA di classe I e II e NYHA di classe III), ad eccezione della frequenza dei ricoveri di natura cardiovascolare in pazienti con NYHA di classe III (Figura 2), la quale è risultata superiore nel gruppo trattato con tafamidis rispetto al gruppo placebo (vedere paragrafo 4.2). Anche le analisi dei parametri 6MWT e KCCQ-OS sono risultati in favore di tafamidis rispetto al placebo in ogni sottogruppo.

Documento reso disponibile da AIFA il 16/03/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Figura 2: Risultati ottenuti con il metodo F-S e componenti per sottogruppo e dose



Abbreviazioni: ATTRm: amiloidosi da transtiretina mutata; ATTRwt: amiloidosi da transtiretina wild-type; F-S: Finkelstein Schoenfeld; IC: intervallo di confidenza.
*Risultati F-S presentati mediante win ratio (sulla base di mortalità per tutte le cause e frequenza di ricoveri di natura cardiovascolare). Il win ratio è dato dal numero delle coppie con pazienti trattati con il medicinale "vincenti" diviso il numero delle coppie con pazienti trattati con il placebo "vincenti".
I trapianti di cuore e i dispositivi di assistenza cardiaca meccanica sono considerati come casi di decesso.

Nell'applicare il metodo F-S a ciascun gruppo di dosaggio individualmente, tafamidis ha ridotto la combinazione di mortalità per tutte le cause e frequenza di ricoveri cardiovascolari per entrambe le dosi da 80 mg e 20 mg rispetto al placebo (p = 0,0030 e p = 0,0048, rispettivamente). I risultati dell'analisi primaria, 6MWT al mese 30 e KCCQ OS al mese 30 erano statisticamente significativi sia per la dose di tafamidis meglumine da 80 mg che per quella da 20 mg rispetto al placebo, con risultati simili per entrambe le dosi.

Non sono disponibili dati di efficacia per tafamidis 61 mg poiché questa formulazione non è stata valutata nello studio di fase 3 randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo. La biodisponibilità relativa di tafamidis 61 mg è simile a quella di tafamidis meglumine 80 mg allo steady-state (vedere paragrafo 5.2).

Nei volontari sani, una singola dose orale sovraterapeutica da 400 mg di tafamidis meglumine soluzione non ha mostrato un prolungamento dell'intervallo QTc.

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con tafamidis in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica con amiloidosi da transtiretina (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

In seguito a somministrazione per via orale di una capsula molle una volta al giorno, la concentrazione di picco massima (C_{max}) è stata raggiunta dopo un tempo mediano (t_{max}) di 4 ore per tafamidis 61 mg e 2 ore per tafamidis meglumine 80 mg (4 x 20 mg) dalla somministrazione a digiuno. La somministrazione concomitante di cibo ipercalorico ad alto contenuto di grassi ha alterato la velocità di assorbimento, ma non l'entità dell'assorbimento. Questi risultati confermano la possibilità di somministrare tafamidis con o senza cibo.

Distribuzione

Il legame di tafamidis alle proteine plasmatiche è elevato (> 99,9%). Il volume apparente di distribuzione allo steady state è di 18,5 litri.

Documento reso disponibile da AIFA il 16/03/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

La misura del legame di tafamidis alle proteine del plasma è stata valutata mediante l'impiego di plasma animale e plasma umano. L'affinità di tafamidis per la TTR è superiore a quella per l'albumina. Pertanto, nel plasma, tafamidis con tutta probabilità tende a legarsi preferibilmente alla TTR nonostante la concentrazione di albumina significativamente maggiore (600 µM) rispetto alla TTR (3,6 µM).

Biotrasformazione ed eliminazione

Non vi sono evidenze esplicite dell'escrezione per via biliare di tafamidis nell'uomo. I dati pre-clinici suggeriscono che tafamidis viene metabolizzato per glucoronidazione e viene escreto attraverso il sistema epatobiliare. Questa via di biotrasformazione è plausibile nell'uomo in quanto circa il 59% della dose totale somministrata si ritrova nelle feci e circa il 22% nelle urine. Sulla base dei risultati della farmacocinetica di popolazione, la clearance orale apparente di tafamidis è 0,263 L/ora, mentre l'emivita media di popolazione è circa 49 ore.

Linearità della dose e del tempo

L'esposizione generata da una somministrazione di tafamidis meglumine una volta al giorno è aumentata all'aumentare della dose fino a una dose singola di 480 mg e a dosi multiple di 80 mg/die. In generale, gli aumenti sono risultati proporzionali o quasi proporzionali alla dose, mentre la clearance di tafamidis è risultata stazionaria nel tempo.

La biodisponibilità relativa di Vyndaqel 61 mg (tafamidis) è simile a quella di tafamidis meglumine 80 mg allo steady state. Tafamidis e tafamidis meglumine non sono intercambiabili sulla base dei mg.

I parametri farmacocinetici sono risultati simili in seguito alla somministrazione singola e alla somministrazione ripetuta di una dose da 20 mg di tafamidis meglumine, il che indica l'assenza di induzione o di inibizione del metabolismo di tafamidis.

I risultati della monosomministrazione giornaliera di tafamidis meglumine da 15 a 60 mg in soluzione orale per 14 giorni hanno dimostrato che lo steady state viene raggiunto dopo 14 giorni.

Popolazioni speciali

Compromissione epatica

I dati di farmacocinetica mostrano una riduzione dell'esposizione sistemica (circa il 40%) ed un aumento della clearance totale (0,52 L/h vs 0,31 L/h) di tafamidis meglumine nei pazienti con compromissione epatica moderata (punteggio di Child-Pugh da 7 a 9 inclusi) rispetto ai soggetti sani a causa di una maggiore frazione libera di tafamidis. Poiché i pazienti con compromissione epatica moderata presentano livelli di TTR più bassi rispetto ai soggetti sani, non è richiesto alcun aggiustamento del dosaggio in quanto la stechiometria di tafamidis con la proteina bersaglio TTR sarà sufficiente a stabilizzare i tetrameri di TTR. L'esposizione a tafamidis nei pazienti con compromissione epatica severa non è nota.

Compromissione renale

Tafamidis non è stato specificamente valutato in uno studio dedicato condotto su pazienti con compromissione renale. L'influenza della clearance di creatinina sulla farmacocinetica di tafamidis è stata valutata mediante un'analisi della farmacocinetica di popolazione in pazienti con clearance di creatinina superiore a 18 mL/min. Le stime farmacocinetiche hanno mostrato l'assenza di differenze nella clearance orale apparente di tafamidis in pazienti con clearance di creatinina inferiore a 80 mL/min rispetto ai pazienti con clearance di creatinina pari o superiore a 80 mL/min. Non si considera necessario alcun aggiustamento di dosaggio nei pazienti affetti da compromissione renale.

Documento reso disponibile da AIFA il 16/03/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Pazienti anziani

In base ai risultati della farmacocinetica di popolazione, i soggetti di età pari o superiore ai 65 anni presentano una clearance orale apparente allo steady state inferiore in media del 15% rispetto a quella dei soggetti di età inferiore ai 65 anni. Tuttavia, la differenza nella clearance comporta un aumento medio < 20% della C_{max} e AUC rispetto ai soggetti più giovani e non è pertanto clinicamente significativa.

Relazioni farmacocinetiche/farmacodinamiche

I dati *in vitro* mostrano che tafamidis non inibisce in modo significativo gli isoenzimi CYP1A2, CYP3A4, CYP3A5, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 e CYP2D6 del citocromo P450.Non si prevede che tafamidis generi interazioni farmacologiche clinicamente rilevanti dovute all'induzione di CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A4.

Studi *in vitro* suggeriscono che è improbabile che tafamidis causi interazioni farmacologiche a concentrazioni clinicamente rilevanti con i substrati dell'UDP-glucuronosil transferasi (UGT) a livello sistemico. Tafamidis potrebbe inibire le attività intestinali dell'UGT1A1.

Tafamidis ha mostrato un ridotto potenziale di inibizione di proteina di resistenza multifarmaco (MDR1) (anche nota come P-glicoproteina, P-gp) a livello sistemico e nel tratto gastrointestinale (GI), trasportatore di cationi organici 2 (OCT2), trasportatore per l'estrusione multifarmaco e di tossine 1 (MATE1) e MATE2K, polipeptide per il trasporto di anioni organici 1B1 (OATP1B1) e OATP1B3 a concentrazioni clinicamente rilevanti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, fertilità e sviluppo embrionale precoce, genotossicità e potenziale cancerogeno. Negli studi su cancerogenicità e tossicità a dosi ripetute, il fegato è sembrato essere un organo bersaglio nelle diverse specie esaminate. Gli effetti sul fegato sono stati osservati a livelli di esposizione quasi equivalenti all'AUC allo steady state nell'uomo, alla dose clinica di 61 mg di tafamidis.

In uno studio sulla tossicità nello sviluppo condotto su conigli, sono stati osservati un leggero aumento delle malformazioni e alterazioni dello scheletro, aborti in alcune femmine, riduzione della sopravvivenza embrio-fetale e riduzione del peso del feto a livelli di esposizione almeno 2,1 volte superiori all'AUC nell'uomo allo steady state, alla dose clinica di 61 mg di tafamidis.

In uno studio sullo sviluppo pre e post natale dei ratti con tafamidis, sono state osservate una riduzione della sopravvivenza dei cuccioli e una riduzione del peso dei cuccioli in seguito a somministrazioni di dosi di 15 e 30 mg/kg/die alla madre durante la gravidanza e l'allattamento. La riduzione del peso dei cuccioli maschi è stata associata alla maturazione sessuale ritardata (separazione del prepuzio) a 15 mg/kg/die. È stata osservata un'esecuzione insufficiente del test del labirinto acquatico per la valutazione dell'apprendimento e della memoria a 15 mg/kg/die. La dose senza effetto (No Observed Adverse Effect Level, NOAEL) per avere una vitalità e una crescita dei cuccioli di generazione F1 in seguito a somministrazioni di dosi alla madre durante gravidanza e allattamento con tafamidis è stata di 5 mg/kg/die (Human Equivalent Dose di tafamidis=0,8 mg/kg/die), una dose quasi equivalente alla dose clinica di 61 mg di tafamidis.

Documento reso disponibile da AIFA il 16/03/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Involucro della capsula

Gelatina (E 441)
Glicerina (E 422)
Ossido di ferro rosso (E 172)
Sorbitano
Sorbitolo (E 420)
Mannitolo (E 421)
Acqua purificata

Contenuto della capsula

Macrogol 400 (E 1521)
Polisorbato 20 (E 432)
Povidone (valore K 90)
Idrossitoluene butilato (E 321)

Inchiostro di stampa (Opacode bianco)

Alcool etilico
Alcool isopropilico
Acqua purificata
Macrogol 400 (E 1521)
Polivinil acetato ftalato
Propilenglicole (E 1520)
Biossido di titanio (E 171)
Idrossido d'ammonio (E 527) 28%

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non presenti.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in dose singola perforata di PVC/PA/Alu/PVC-Alu.

Confezioni da: una confezione da 30x1 capsule molli e una confezione multipla contenente 90 (3 confezioni da 30x1) capsule molli.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Documento reso disponibile da AIFA il 16/03/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 16 novembre 2011
Data del rinnovo più recente: 22 luglio 2016

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, http://www.ema.europa.eu.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 16/03/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

ALLEGATO II

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITÀ POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO RILASCIATA IN CIRCOSTANZE ECCEZIONALI

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 16/03/2023

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Belgium

o

Millmount Healthcare Limited
Block 7, City North Business Campus,
Stamullen,
K32 YD60
Ireland

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: Riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2)

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:
- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Documento reso disponibile da AIFA il 16/03/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Prima del lancio di Vyndaqel (tafamidis) in ciascuno Stato membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve concordare con l'autorità nazionale competente il contenuto e il formato della Guida per gli operatori sanitari, compresi i mezzi di comunicazione, le modalità di distribuzione e qualsiasi altro aspetto del programma.

La Guida per gli operatori sanitari ha lo scopo di aumentare la consapevolezza dei prescrittori riguardo:

- Informare i pazienti sulle precauzioni più idonee da assumere durante l'impiego di tafamidis, in particolare evitare eventuali gravidanze e utilizzare un efficace metodo contraccettivo.
- Consigliare alle pazienti di informare immediatamente il proprio medico in caso di esposizione a tafamidis durante (o entro 1 mese prima) della gravidanza per la segnalazione e la valutazione medica.
- Partecipare al programma Tafamidis Enhanced Surveillance for Pregnancy Outcomes (TESPO) in caso di esposizione a tafamidis durante la gravidanza per raccogliere ulteriori dati su esito della gravidanza, nascita, salute dei neonati/bambini e follow-up di 12 mesi con traguardi raggiunti; saranno forniti dettagli su come segnalare le gravidanze per le donne in trattamento con Vyndaqel (tafamidis).Consigliare ai pazienti di contattare il proprio medico in caso di eventi avversi durante l'assunzione di tafamidis , ricordando ai medici e ai farmacisti l'obbligo di segnalare sospette reazioni avverse correlate a Vyndaqel (tafamidis).
- I criteri clinici per la diagnosi di ATTR-CM prima di prescrivere tafamidis, per evitare la somministrazione a pazienti non eligibili.

- Incoraggiare i pazienti a partecipare al Transthyretin Associated Amyloidosis Outcome Survey (THAOS). Saranno forniti dettagli su come arruolare i pazienti in questo registro internazionale di patologia attraverso i centri partecipanti (sarà fornito un elenco dei centri partecipanti nell'UE).

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio garantisce che in ogni Stato membro in cui è commercializzato tafamidis, tutti gli operatori sanitari che sono tenuti a prescrivere tafamidis abbiano accesso/siano forniti del seguente materiale educazionale:

La Guida per gli operatori sanitari con un elenco dei centri partecipanti dell'UE allo studio THAOS (Transthyretin Associated Amyloidosis Outcome Survey).

E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITÀ POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO RILASCIATA IN CIRCOSTANZE ECCEZIONALI

La presente autorizzazione all'immissione in commercio è rilasciata in circostanze eccezionali; pertanto ai sensi dell'articolo 14, paragrafo 8, del Regolamento 726/2004/CE e successive modifiche, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Tempistica
Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio fornirà aggiornamenti annuali su qualsiasi nuova informazione riguardante gli effetti di Vyndaqel sulla progressione della malattia e sulla relativa sicurezza a lungo termine in pazienti con mutazioni diverse dalla Val30Met.	Annualmente, contestualmente alla presentazione dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (ove

Documento reso disponibile da AIFA il 16/03/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Descrizione	Tempistica
	applicabile).

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 16/03/2023

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).