

## **SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

## **1. NAZIV LIJEKA**

Vyndaqel 20 mg meke kapsule

## **2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV**

Jedna meka kapsula sadrži 20 mg mikroniziranog tafamidismeglumina što odgovara 12,2 mg tafamidisa.

### Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna meka kapsula sadrži najviše 44 mg sorbitola (E 420).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## **3. FARMACEUTSKI OBLIK**

Meka kapsula.

Žuta, neprozirna, duguljasta (približno 21 mm) kapsula s oznakom "VYN 20" otisnutom crvenom tintom.

## **4. KLINIČKI PODACI**

### **4.1 Terapijske indikacije**

Vyndaqel je indiciran za terapiju transtiretinske amiloidoze u odraslih bolesnika s 1. stadijem simptomatske polineuropatije kako bi se odgodilo oštećenje perifernih živaca.

### **4.2 Doziranje i način primjene**

Terapiju treba započeti pod nadzorom liječnika s iskustvom u liječenju bolesnika s transtiretinskom amiloidnom polineuropatijom (ATTR-PN).

#### Doziranje

Preporučena doza tafamidismeglumina je 20 mg peroralno jedanput na dan.

Tafamidis i tafamidismeglumin nisu zamjenjivi na temelju odnosa miligram za miligram.

U slučaju da nakon uzimanja doze nastupi povraćanje, a u povraćenom se sadržaju nađe cjelovita kapsula Vyndaqela, treba primijeniti dodatnu dozu Vyndaqela, ako je to moguće. Ako se u povraćenom sadržaju ne nađe kapsula, nije potrebna dodatna doza i Vyndaqel se nastavlja uzimati sljedećeg dana prema uobičajenom rasporedu doziranja.

#### Posebne populacije

### *Stariji bolesnici*

Nije potrebno prilagođavati dozu u starijih bolesnika (u dobi od  $\geq 65$  godina) (vidjeti dio 5.2).

### *Oštećenje jetre i bubrega*

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s oštećenjem bubrega ili blagim i umjerenim oštećenjem jetre. Podaci za bolesnike s teškim oštećenjem bubrega su ograničeni (klirens kreatinina manji od ili jednak 30 ml/min). Tafamidismeglumin nije ispitan u bolesnika s teškim oštećenjem jetre pa se preporučuje oprez (vidjeti dio 5.2).

### *Pedijatrijska populacija*

Nema relevantne primjene tafamidisa u pedijatrijskoj populaciji za navedenu indikaciju.

### Način primjene

Za peroralnu primjenu.

Meke kapsule trebaju se progutati cijele i ne smiju se drobiti niti rezati. Vyndaqel se može uzeti s hranom ili bez nje.

## **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

## **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom uzimanja tafamidismeglumina i do mjesec dana nakon prestanka liječenja tafamidismegluminom (vidjeti dio 4.6).

Tafamidismeglumin treba dodati standardnoj njezi u liječenju bolesnika s ATTR-PN-om. Liječnici trebaju nadzirati bolesnike i nastaviti s procjenom potrebe za drugom terapijom, uključujući potrebu za transplantacijom jetre, kao dio ove standardne njege. Kako nema dostupnih podataka o primjeni tafamidismeglumina nakon transplantacije jetre, primjenu tafamidismeglumina treba prekinuti u bolesnika koji se podvrgnu transplantaciji jetre.

Jedna kapsula ovog lijeka sadrži najviše 44 mg sorbitola. Sorbitol je izvor fruktoze.

Treba uzeti u obzir aditivni učinak istodobno primijenjenih lijekova koji sadrže sorbitol (ili fruktozu) te unos sorbitola (ili fruktoze) prehranom.

Sadržaj sorbitola u lijekovima za peroralnu primjenu može utjecati na bioraspoloživost drugih istodobno primijenjenih lijekova za peroralnu primjenu.

## **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

U kliničkom ispitivanju u zdravih dobrovoljaca doza od 20 mg tafamidismeglumina nije inducirala niti inhibirala enzim citokroma P450 CYP3A4.

Tafamidis *in vitro* inhibira efluksni transporter BCRP (engl. *Breast Cancer Resistance Protein*, protein koji uzrokuje rezistenciju raka dojke na lijekove) uz  $IC_{50} = 1,16 \mu M$  i može pri klinički značajnim koncentracijama uzrokovati interakcije lijekova sa supstratima tog transportera (npr. metotreksat, rosuvastatin, imatinib). U kliničkom ispitivanju na zdravim sudionicima izloženost

rosuvastatinu, supstratu BCRP-a, povećala se približno 2 puta nakon višekratnih doza od 61 mg tafamidisa jednom dnevno.

Tafamidis ujedno inhibira transportere unosa, OAT1 i OAT3 (transportere organskih aniona) uz  $IC_{50} = 2,9 \mu M$  odnosno  $IC_{50} = 2,36 \mu M$  te može pri klinički značajnim koncentracijama uzrokovati interakcije lijekova sa supstratima tih transportera (npr. nesteroidni protuupalni lijekovi, bumetanid, furosemid, lamivudin, metotreksat, oseltamivir, tenofovir, ganciklovir, adefovir, cidofovir, zidovudin, zalcitabin). Na temelju *in vitro* podataka utvrđeno je da su maksimalne predviđene promjene u vrijednostima AUC-a supstrata transportera OAT1 i OAT3 iznosile manje od 1,25 za dozu tafamidismeglumina od 20 mg i stoga se ne očekuje da će inhibicija transportera OAT1 ili OAT3 primjenom tafamidisa dovesti do klinički značajnih interakcija.

Nisu provedena ispitivanja interakcija kojima bi se procijenio učinak drugih lijekova na tafamidismeglumin.

#### Poremećaj vrijednosti laboratorijskih nalaza

Tafamidis može smanjiti koncentracije ukupnog tiroksina u serumu bez popratne promjene u vrijednostima slobodnog tiroksina (T4) ili tiroidnog stimulirajućeg hormona (TSH). Moguće je da je ovo opažanje u vrijednostima ukupnog tiroksina posljedica smanjenog vezanja tiroksina na transtiretin (TTR) ili njegovog uklanjanja zbog visokog afiniteta vezanja tafamidisa na receptor tiroksina TTR-a. Nisu zabilježeni popratni klinički nalazi koji odgovaraju poremećaju funkcije štitnjače.

### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

#### Žene reproduktivne dobi

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti kontracepciju tijekom liječenja tafamidismegluminom i do mjesec dana nakon prestanka liječenja zbog dugog poluvijeka ovog lijeka.

#### Trudnoća

Nema podataka o primjeni tafamidismeglumina u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su razvojnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Tafamidismeglumin se ne preporučuje u trudnoći i u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju.

#### Dojenje

Dostupni podaci u životinja pokazali su da se tafamidis izlučuje u mlijeko liječenih žena. Ne može se isključiti rizik za novorođenčad/dojenčad. Tafamidismeglumin se ne bi trebao primjenjivati tijekom dojenja.

#### Plodnost

U nekliničkim ispitivanjima nije opaženo oštećenje plodnosti (vidjeti dio 5.3).

### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Na temelju farmakodinamičkog i farmakokinetičkog profila, smatra se da tafamidismeglumin ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

### **4.8 Nuspojave**

#### Sažetak profila sigurnosti

Sveukupni klinički podaci odražavaju izloženost 127 bolesnika s ATTR-PN-om tafamidismegluminu u dozi od 20 mg na dan koji se primjenjivao u prosjeku 538 dana (u rasponu od 15 do 994 dana). Nuspojave su općenito bile blage ili umjerene težine.

#### Tablični popis nuspojava

Niže navedene nuspojave prikazane su prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava (SOC) i kategorijama učestalosti korištenjem ove standardne konvencije: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ) i manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ). Unutar svake grupe učestalosti, nuspojave su prikazane prema opadajućoj ozbiljnosti. Nuspojave navedene u tabličnom prikazu u nastavku odražavaju stope pojavljivanja u dvostruko slijepom, placebom kontroliranom kliničkom ispitivanju faze III (Fx-005).

<b>Klasifikacija organskih sustava</b>	<b>Vrlo često</b>
Infekcije i infestacije	infekcije mokraćnog sustava
	vaginalna infekcija
Poremećaji probavnog sustava	proljev
	bol u gornjem dijelu abdomena

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava:

Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED)

Internetska stranica: [www.halmed.hr](http://www.halmed.hr) ili potražite HALMED aplikaciju putem Google Play ili Apple App Store trgovine.

## **4.9 Predoziranje**

### Simptomi

Kliničko iskustvo s predoziranjem je minimalno. Tijekom kliničkih ispitivanja dva su bolesnika s dijagnozom transtiretinske amiloidne kardiomiopatije nehotično uzela jednokratnu dozu tafamidismeglumina od 160 mg bez pojave bilo kakvih povezanih štetnih događaja. Najviša doza tafamidismeglumina primijenjena na zdravim dobrovoljcima u kliničkom ispitivanju bila je 480 mg u obliku jednokratne doze. Kod ove doze prijavljen je jedan štetni događaj blagog ječmenca (hordeolum) povezan s terapijom.

### Zbrinjavanje

U slučaju predoziranja, po potrebi se trebaju uvesti standardne potporne mjere.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: drugi lijekovi za živčani sustav, ATK oznaka: N07XX08

### Mehanizam djelovanja

Tafamidis je selektivan stabilizator TTR-a. Tafamidis se veže na TTR na mjestima za vezanje tiroksina, stabilizirajući tetramer i usporavajući njegovo razdvajanje u monomere, što je korak koji ograničava brzinu amiloidnog procesa.

## Farmakodinamički učinci

Transtiretinska amiloidoza je teško onesposobljavajuće stanje uzrokovano nakupljanjem raznih netopljivih fibrilarnih proteina ili amiloida u tkivima u količinama koje su dovoljne za poremećaj normalne funkcije. Razdvajanje transtiretinskih tetramera u monomere korak je koji ograničava brzinu patogeneze transtiretinske amiloidoze. Presavijeni monomeri djelomično se denaturiraju, čime nastaju drugačije presavijeni monomerni amiloidogeni međuspojevi. Ti se međuspojevi potom krivo spajaju u topljive oligomere, profilamente, filamente i amiloidne fibrile. Tafamidis se veže s negativnom kooperativnošću na dva mjesta za vezanje tiroksina na nativnom tetramernom obliku transtiretina i tako sprječava njegovo razdvajanje u monomere. Opravdanost primjene tafamidisa je inhibicija razdvajanja tetramera TTR-a kako bi se usporilo napredovanje bolesti u bolesnika s prvim stadijem ATTR-PN-a.

Test stabilizacije TTR-a je primijenjen kao farmakodinamički marker i procijenio je stabilnost tetramera TTR-a.

Tafamidis je stabilizirao kako divlji tip tetramera TTR-a tako i tetramere 14 varijanti TTR-a klinički testiranih nakon doziranja tafamidisa jedanput na dan. Tafamidis je ujedno stabilizirao tetramer TTR-a za 25 varijanti testiranih *ex vivo* i tako dokazao stabilizaciju TTR-a za 40 amiloidogenih genotipova TTR-a.

## Klinička djelotvornost i sigurnost

Ključno ispitivanje tafamidismeglumina u bolesnika s prvim stadijem ATTR-PN-a bilo je multicentrično, randomizirano, dvostruko slijepo, placebo kontrolirano ispitivanje u trajanju od 18 mjeseci. To ispitivanje je procijenilo sigurnost i djelotvornost tafamidismeglumina u dozi od 20 mg jedanput na dan u 128 bolesnika s ATTR-PN-om i V30M mutacijom koji su većinom bili u prvom stadiju bolesti (126 od 128 bolesnika nije rutinski trebalo pomoć pri hodanju). Primarna mjera ishoda bio je broj bodova za neuropatsko oštećenje donjeg ekstremiteta (engl. *Neuropathy Impairment Score of the Lower Limb* [NIS-LL], što je liječnička procjena neurološkog pregleda donjih ekstremiteta) i upitnik o kvaliteti života Norfolk – dijabetička neuropatija (engl. *Norfolk Quality of Life - Diabetic Neuropathy* [Norfolk QOL-DN], što je ishod prema procjeni samog bolesnika, ukupni broj bodova za kvalitetu života (engl. *total quality of life score* [TQOL])). Druge mjere ishoda uključivale su kompozitni broj bodova za funkciju velikih živčanih vlakana (živčana provodljivost, prag za osjet vibracije i odgovor frekvencije srca na duboko disanje - HRDB) i malih živčanih vlakana (prag bola na toplinu i prag osjeta hladnoće te HRDB) te procjene stanja uhranjenosti pomoću modificiranog indeksa tjelesne mase (mBMI – BMI pomnožen s vrijednošću serumskog albumina izraženog u g/l). Potom je 86 od 91 bolesnika koji su završili terapiju u trajanju od 18 mjeseci bilo uključeno u produžetak ispitivanja otvorenog tipa u kojem su svi primali 20 mg tafamidismeglumina jedanput na dan tijekom dodatnih 12 mjeseci.

Nakon 18 mjeseci terapije, više je bolesnika liječenih tafamidismegluminom imalo terapijski odgovor mjereno ljestvicom NIS-LL (promjena za manje od 2 boda na ljestvici NIS-LL). Rezultati unaprijed određenih analiza primarnih mjera ishoda prikazani su u sljedećoj tablici:

<b>Vyndaqel nasuprot placebo: NIS-LL i TQOL nakon 18 mjeseci (Ispitivanje Fx-005)</b>		
	<b>Placebo</b>	<b>Vyndaqel</b>
<b>Unaprijed određena analiza populacije planirane za liječenje</b>	<b>N=61</b>	<b>N=64</b>
Odgovorili prema ljestvici NIS-LL (% bolesnika)	29,5%	45,3%
Razlika (Vyndaqel minus Placebo)	15,8%	
95% CI razlike (p-vrijednost)	-0,9%; 32,5% (0,068)	
TQOL promjena od početne srednje vrijednosti najmanjih	7,2 (2,36)	2,0 (2,31)

kvadrata (SE) Razlika u srednjoj vrijednosti najmanjih kvadrata (SE) 95% CI razlike (p-vrijednost)	-5,2 (3,31) -11,8; 1,3 (0,116)	
<b>Unaprijed određena analiza djelotvornosti koja se mogla procijeniti</b>	<b>N=42</b>	<b>N=45</b>
Odgovorili prema ljestvici NIS-LL (% bolesnika)	38,1%	60,0%
Razlika (Vyndaqel minus placebo) 95% CI razlike (p-vrijednost)	21,9% 1,4%; 42,4% (0,041)	
TQOL promjena od početne srednje vrijednosti najmanjih kvadrata (SE)	8,9 (3,08)	0,1 (2,98)
Razlika u srednjoj vrijednosti najmanjih kvadrata (SE) 95% CI razlike (p-vrijednost)	-8,8 (4,32) -17,4; -0,2 (0,045)	
U unaprijed određenoj analizi bolesnika planiranih za liječenje koji su prema ljestvici NIS-LL odgovorili na liječenje, bolesnici koji su prekinuli ispitivanje prije isteka 18 mjeseci zbog presađivanja jetre svrstani su u kategoriju bolesnika bez odgovora. U unaprijed određenoj analizi procijenjene djelotvornosti koristili su se podaci iz promatranja onih bolesnika koji su dovršili liječenje u trajanju od 18 mjeseci prema planu ispitivanja.		

Sekundarne mjere ishoda pokazale su da je terapija tafamidismegluminom rezultirala manjim propadanjem neurološke funkcije i poboljšanim stanjem uhranjenosti (mBMI) u usporedbi s placebo, kako je prikazano u sljedećoj tablici.

<b>Sekundarne mjere ishoda promjene srednje vrijednosti najmanjih kvadrata (standardna pogreška, engl. SE) od početnih vrijednosti do vrijednosti nakon 18 mjeseci (populacija s namjerom liječenja) (Ispitivanje Fx-005)</b>				
	Placebo N=61	Vyndaqel N=64	p- vrijednost	Vyndaqel % promjena u odnosu na placebo
Promjena NIS-LL od početne vrijednosti srednja vrijednost najmanjih kvadrata (SE)	5,8 (0,96)	2,8 (0,95)	0,027	-52%
Promjena u velikim vlaknima od početne vrijednosti srednja vrijednost najmanjih kvadrata (SE)	3,2 (0,63)	1,5 (0,62)	0,066	-53%
Promjena u malim vlaknima od početne vrijednosti srednja vrijednost najmanjih kvadrata (SE)	1,6 (0,32)	0,3 (0,31)	0,005	-81%
Promjena mBMI od početne vrijednosti srednja vrijednost najmanjih kvadrata (SE)	-33,8 (11,8)	39,3 (11,5)	< 0,0001	NP
mBMI je određen kao umnožak serumskog albumina i indeksa tjelesne mase. Na temelju ponovljenih mjerenja u analizi varijance s promjenom u odnosu na početnu vrijednost kao ovisnom varijablom, nestrukturiranom matricom kovarijance, terapijom, mjesecom i terapijom po mjesecu kao fiksnim učincima te ispitanikom kao slučajnim učinkom u modelu. NP = nije primjenjivo.				

U produžetku ispitivanja otvorenog tipa, stopa promjene u NIS-LL tijekom 12 mjeseci terapije bila je slična onoj opaženoj u bolesnika koji su bili randomizirani i liječeni tafamidisom u prethodnom dvostruko slijepom 18-mjesečnom razdoblju.

Iako su podaci ograničeni (jedno ispitivanje otvorenog tipa u 21 bolesnika), uzimajući u obzir mehanizam djelovanja tafamidisa i rezultate TTR stabilizacije, očekuje se korist od tafamidismeglumina u bolesnika s prvim stadijem ATTR-PN-a zbog mutacija, osim mutacije V30M.

Učinci tafamidisa ocijenjeni su u dvostruko slijepom, placebo kontroliranom, randomiziranom ispitivanju s 3 skupine na 441 bolesniku s divljim tipom ili nasljednom transtiretinskom amiloidnom kardiomiopatijom. Primarna analiza zajedničkih podataka za tafamidismeglumin (20 i 80 mg) u odnosu na placebo pokazala je značajno smanjenje ( $p=0,0006$ ) smrtnosti bilo kojeg uzroka i učestalosti hospitalizacije zbog kardiovaskularnih događaja.

Jednokratna peroralna doza od 400 mg otopine tafamidisa, koja je veća od terapijske doze, u zdravih dobrovoljaca nije pokazala produljenje QTc-intervalu.

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja tafamidisa u svim podskupinama pedijatrijske populacije u indikaciji transtiretinske amiloidoze (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Ovaj lijek je odobren u "iznimnim okolnostima". To znači da s obzirom na malu učestalost bolesti nije bilo moguće doći do potpunih informacija o ovom lijeku. Europska agencija za lijekove svake će godine procjenjivati sve nove informacije koje postanu dostupne te će se tekst sažetka opisa svojstava lijeka ažurirati prema potrebi.

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

### Apsorpcija

Nakon oralne primjene meke kapsule jedanput na dan, najviša vršna koncentracija ( $C_{max}$ ) postiže se do medijana vremena ( $t_{max}$ ) od 4 sata nakon primjene doze natašte. Istodobna primjena visokokaloričnog jela s visokim sadržajem masti izmijenila je brzinu apsorpcije, ali ne i veličinu apsorpcije. Ovi rezultati podupiru primjenu tafamidisa s hranom ili bez nje.

### Distribucija

Tafamidis je u visokom postotku (> 99%) vezan za proteine u plazmi. Prividni volumen raspodjele u stanju dinamičke ravnoteže je 16 litara.

Mjera u kojoj se tafamidis veže na proteine plazme procijenjena je korištenjem životinjske i ljudske plazme. Afinitet vezanja tafamidisa na TTR je veći od afiniteta vezanja na albumin. Stoga je vjerojatno da će se u plazmi tafamidis radije vezati na TTR unatoč značajno većoj koncentraciji albumina (600  $\mu\text{M}$ ) u odnosu na TTR (3,6  $\mu\text{M}$ ).

### Biotransformacija i eliminacija

Nema jasnog dokaza da se tafamidis u ljudi izlučuje putem žuči. Na temelju nekliničkih podataka, smatra se da se tafamidis metabolizira glukuronidacijom i izlučuje putem žuči. Ovo je vjerojatno put biotransformacije u ljudi, jer se približno 59% ukupne primijenjene doze otkrije u stolici, a približno 22% u mokraći. Na temelju rezultata populacijske farmakokinetike prividni peroralni klirens tafamidismeglumina iznosi 0,228 l/h, a srednja vrijednost poluvijeka u populaciji iznosi približno 49 sati.

### Linearnost doze i vremena

Izloženost tafamidisu tijekom doziranja tafamidismeglumina jedanput na dan povećala se povećanjem doze do jednokratne doze od 480 mg i višekratnih doza do 80 mg/dan. Općenito su povećanja bila



proporcionalna ili gotovo proporcionalna dozi, a klirens tafamidisa bio je nepromjenjiv tijekom vremena.

Farmakokinetički parametri bili su slični nakon jednokratne i ponovljene primjene 20 mg tafamidismeglumina, što ukazuje na nedostatak indukcije ili inhibicije metabolizma tafamidisa.

Rezultati doziranja 15 mg do 60 mg peroralne otopine tafamidismeglumina jedanput na dan tijekom 14 dana pokazali su da se stanje dinamičke ravnoteže postiglo do 14. dana.

### Posebne populacije

#### *Oštećenje jetre*

Farmakokinetički podaci pokazali su smanjenu sistemsku izloženost (približno 40%) i povećan ukupni klirens (0,52 l/h nasuprot 0,31 l/h) tafamidismeglumina u bolesnika s umjerenim oštećenjem jetre (Child-Pugh rezultat od 7 do uključujući 9) u usporedbi sa zdravim ispitanicima zbog više nevezane frakcije tafamidisa. Kako bolesnici s umjerenim oštećenjem jetre imaju niže razine TTR od zdravih ispitanika, prilagodba doze nije potrebna jer bi stehiometrija tafamidisa s njegovim ciljnim proteinom TTR bila dovoljna za stabilizaciju TTR tetramera. Nije poznata izloženost tafamidisu u bolesnika s teškim oštećenjem jetre.

#### *Oštećenje bubrega*

Tafamidis se nije posebno procjenjivao u zasebnom ispitivanju na bolesnicima s oštećenjem bubrega. Utjecaj klirensa kreatinina na farmakokinetiku tafamidisa procijenjen je analizom populacijske farmakokinetike u bolesnika s klirensom kreatinina većim od 18 ml/min. Farmakokinetičke procjene nisu pokazale nikakvu razliku u prividnom peroralnom klirensu tafamidisa u bolesnika s klirensom kreatinina manjim od 80 ml/min u usporedbi s bolesnicima s klirensom kreatinina većim od ili jednakim 80 ml/min. Smatra se da nije potrebno prilagođavati doze u bolesnika s oštećenjem bubrega.

#### *Stariji bolesnici*

Na temelju rezultata populacijske farmakokinetike, ispitanici u dobi od  $\geq 65$  godina imali su prosječno 15% niži približni prividni peroralni klirens u stanju dinamičke ravnoteže od ispitanika mlađih od 65 godina. Međutim, razlika u klirensu dovodi do povećanja od  $< 20\%$  u srednjoj vrijednosti  $C_{\max}$  i AUC-a u usporedbi s mlađim ispitanicima i nije klinički značajna.

### Farmakokinetički/farmakodinamički odnos(i)

*In vitro* podaci su pokazali da tafamidis ne inhibira značajno enzime CYP1A2, CYP3A4, CYP3A5, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 i CYP2D6 citokroma P450. Ne očekuje se da tafamidis dovede do klinički značajne interakcije lijekova zbog indukcije enzima CYP1A2, CYP2B6 ili CYP3A4.

*In vitro* ispitivanja ukazuju da nije vjerojatno da će tafamidis dovesti do interakcije lijekova pri klinički značajnim koncentracijama sa supstratima uridin difosfat glukuronoziltransferaze (engl. *uridine-diphosphate glucuronosyltransferase*, UGT) sistemski. Tafamidis može inhibirati aktivnost UGT1A1 u crijevima.

Tafamidis je pokazao nizak potencijal za inhibiciju proteina višestruke rezistencije na lijekove 1 (engl. *Multi-Drug Resistant Protein*, MDR1) (poznat i kao P-glikoprotein; P-gp) sistemski i u gastrointestinalnom traktu, transportera organskih kationa 2 (engl. *organic cation transporter 2*, OCT2), transportera za izlučivanje više lijekova i toksina (engl. *multidrug and toxin extrusion transporter*, MATE) MATE1 i MATE2K, polipeptida koji prenosi organske anione (engl. *organic anion transporting polypeptide*, OATP) OATP1B1 i OATP1B3 pri klinički značajnim koncentracijama.

### 5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, plodnosti i ranog embrionalnog razvoja, genotoksičnosti i kancerogenog potencijala. U ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza i kancerogenosti, jetra se činila ciljnim organom toksičnosti u različitim ispitanim vrsta. Učinci na jetru opaženi su pri izloženostima približno  $\geq 2,5$  puta većima od AUC-a u ljudi pri ravnotežnoj koncentraciji kod primjene kliničke doze od 20 mg tafamidismeglumina.

U ispitivanju razvojne toksičnosti u kunića, blago povećanje malformacija i varijacija kostura, pobačaji u malog broja ženki, smanjenje embriofetalnog preživljenja i smanjenje fetalne tjelesne težine opaženi su pri izloženostima približno  $\geq 7,2$  puta većima od AUC-a u ljudi pri ravnotežnoj koncentraciji kod primjene kliničke doze od 20 mg tafamidismeglumina.

U prenatalnom i postnatalnom ispitivanju tafamidisa u štakora, smanjeno preživljenje i smanjena tjelesna težina potomstva zabilježeni su nakon primjene doze u ženke tijekom trudnoće i laktacije pri dozama od 15 i 30 mg/kg/dan. Smanjenje tjelesne težine muške mladunčadi bilo je povezano sa zakašnjelim spolnim sazrijevanjem (separacija prepucija) pri dozi od 15 mg/kg/dan. Smanjena uspješnost na testu „water-maze“ za ispitivanje funkcije učenja i pamćenja opažena je pri dozi od 15 mg/kg/dan. Doza bez zapaženog štetnog učinka na održivost na životu i rast potomstva F1 generacije nakon primjene doze tafamidisa u ženke tijekom trudnoće i laktacije bila je 5 mg/kg/dan (ekvivalentna doza u ljudi=0,8 mg/kg/dan), što je doza približno 4,6 puta veća od kliničke doze od 20 mg tafamidismeglumina.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1 Popis pomoćnih tvari

#### Ovojnica kapsule

želatina (E 441)  
glicerin (E 422)  
željezov oksid, žuti (E 172)  
sorbitan  
sorbitol (E 420)  
manitol (E 421)  
titanijev dioksid (E 171)  
pročišćena voda

#### Sadržaj kapsule

makrogol 400 (E 1521)  
sorbitanoleat (E 494)  
polisorbitat 80 (E 433)

#### Tinta za označivanje (Opacode ljubičasta)

etilni alkohol  
izopropilni alkohol  
pročišćena voda  
makrogol 400 (E 1521)  
poli(vinilacetatftalat)  
propilenglikol (E 1520)  
carmine (E 120)

*brilliant Blue FCF* (E 133)  
amonijev hidroksid (E 527) 28%

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

## **6.3 Rok valjanosti**

2 godine

## **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

## **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

PVC/PA/Al/PVC-Al/PET/papir perforirani blister s jediničnim dozama.

Veličine pakiranja: pakiranje od 30x1 mekih kapsula i višestruko pakiranje koje sadrži 90 (3 pakiranja od 30x1) mekih kapsula.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

## **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/11/717/001

EU/1/11/717/002

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 16. studenoga 2011.

Datum posljednje obnove odobrenja: 22. srpnja 2016.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

04/2021

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.