

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 61 mg meke kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna meka kapsula sadrži 61 mg mikroniziranog 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.

Crvenkastosmeđa, neprozirna, duguljasta (približno 21 mm) kapsula s oznakom „VYN 61“ otisnutom bijelom tintom.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Vyndaqel je indiciran za terapiju transtiretinske amiloidoze divljeg tipa ili nasljedne u odraslih bolesnika s kardiomiopatijom (engl. *transthyretin amyloid cardiomyopathy*, ATTR-CM).

4.2 Doziranje i način primjene

Terapiju treba započeti pod nadzorom liječnika s iskustvom u liječenju bolesnika s amiloidozom ili kardiomiopatijom.

Kada postoji sumnja u bolesnike sa specifičnom anamnezom ili znakovima zatajenja srca ili kardiomiopatije, liječnik s iskustvom u liječenju amiloidoze ili kardiomiopatije mora postaviti etiološku dijagnozu kako bi potvrdio ATTR-CM i isključio amiloidozu lakih lanaca prije početka primjene tafamidisa korištenjem prikladnih alata za procjenu poput: scintigrafije kostiju i nalaza krvi/mokraće i/ili histološke procjene biopsijom, i mora genotipizirati transtiretin (TTR) da bi se odredilo je li amiloidoza divljeg tipa ili nasljedna.

Doziranje

Preporučena doza je jedna kapsula lijeka Vyndaqel od 61 mg (tafamidis) peroralno jedanput na dan (vidjeti dio 5.1).

Vyndaqel od 61 mg (tafamidis) odgovara količini od 80 mg tafamidismeglumina. Tafamidis i tafamidismeglumin nisu zamjenjivi na temelju odnosa miligram za miligram (vidjeti dio 5.2).

Potrebno je početi s primjenom Vyndaqela što je prije moguće tijekom trajanja bolesti kad bi klinička korist s obzirom na progresiju bolesti mogla biti vidljivija. S druge strane, kada je srčano oštećenje povezano s amiloidom više uznapredovalo, kao što je slučaj u NYHA klasi III, odluka o početku ili održavanju terapije treba biti donesena prema slobodnoj procjeni liječnika s iskustvom u liječenju amiloidoze ili kardiomiopatije (vidjeti dio 5.1). Klinički podaci za bolesnike s NYHA klasom IV su ograničeni.

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 ≥ 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). Tafamidis 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.

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 tafamidisa i do mjesec dana nakon prestanka liječenja tafamidisom (vidjeti dio 4.6).

Tafamidis treba dodati standardnoj njezi u liječenju bolesnika s transtiretinskom amiloidozom. Liječnici trebaju nadzirati bolesnike i nastaviti s procjenom potrebe za drugom terapijom, uključujući potrebu za transplantacijom organa, kao dio ove standardne njege. Kako nema dostupnih podataka o primjeni tafamidisa kod transplantacije organa, primjenu tafamidisa treba prekinuti u bolesnika koji se podvrgnu transplantaciji organa.

Može doći do porasta u rezultatima testova jetrene funkcije i smanjenja tiroksina (vidjeti dijelove 4.5 i 4.8).

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 20 mg tafamidismeglumina nije induciralo niti inhibiralo enzim citokroma P450 CYP3A4.

Tafamidis *in vitro* inhibira efluksni transporter BCRP (engl. *Breast Cancer Resistance Protein*, protein koji uzrokuje rezistenciju raka dojke na lijekove) pri dozi tafamidisa od 61 mg/dan 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 tafamidisa od 61 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 tafamidis.

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 tafamidisom i do mjesec dana nakon prestanka liječenja zbog dugog poluvijeka ovog lijeka.

Trudnoća

Nema podataka o primjeni tafamidisa u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su razvojnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Tafamidis 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 ženki. Ne može se isključiti rizik za novorođenčad/dojenčad. Tafamidis 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 tafamidis ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak profila sigurnosti

Podaci o sigurnosti prikazuju izloženost 176 bolesnika s ATTR-CM-om dozi od 80 mg (primijenjena kao 4 x 20 mg) tafamidismeglumina primijenjenoj svakodnevno u placebom kontroliranom ispitivanju u trajanju od 30 mjeseci na bolesnicima s dijagnozom ATTR-CM-a (vidjeti dio 5.1).

Učestalost štetnih događaja u bolesnika liječenih primjenom 80 mg tafamidismeglumina bila je slična i usporediva s učestalošću u bolesnika koji su primali placebo.

Sljedeći štetni događaji prijavljeni su češće u bolesnika liječenih tafamidismegluminom u dozi od 80 mg u usporedbi s placebom: flatulencija [8 bolesnika (4,5%) naspram 3 bolesnika (1,7%)] i povišeni rezultati testova jetrene funkcije [6 bolesnika (3,4%) naspram 2 bolesnika (1,1%)]. Nije ustanovljena uzročno-posljedična veza.

Podaci o sigurnosti za tafamidis u dozi od 61 mg nisu dostupni jer ova formulacija nije ocijenjena dvostruko slijepim, placebom kontroliranim, randomiziranim ispitivanjem faze 3.

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 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 ATTR-CM-a 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 amiloidogenog 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 transtiretinskog 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 u bolesnika s ATTR-CM-om je inhibicija razdvajanja tetramera TTR-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.

U multicentričnom, međunarodnom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom, randomiziranom ispitivanju (vidjeti dio „Klinička djelotvornost i sigurnost“), stabilizacija TTR-a opažena je u 1. mjesecu i održala se do 30. mjeseca.

Biomarkeri povezani sa zatajenjem srca (NT-proBNP i Troponin I) išli su u prilog Vyndaqelu u odnosu na placebo.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost je dokazana u multicentričnom, međunarodnom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom, randomiziranom ispitivanju s 3 skupine na 441 bolesniku s divljim tipom ili nasljednim ATTR-CM-om.

Bolesnici su bili randomizirani kako bi primali bilo tafamidismeglumin u dozi od 20 mg (n = 88) ili 80 mg [primijenjen kao četiri kapsule tafamidismeglumina od 20 mg] (n = 176) ili odgovarajući placebo (n = 177) jedanput na dan, uz standardno liječenje (npr. diuretici) tijekom 30 mjeseci. Raspodjela liječenja bila je stratificirana prema prisutnosti ili odsutnosti varijante genotipa TTR-a kao

i prema početnoj težini bolesti (NYHA klasa). Tablica 1 opisuje demografske i početne značajke bolesnika.

Tablica 1: Demografske i početne značajke bolesnika

Značajka	Objedinjeni podaci skupina liječenih tafamidisom N = 264	Placebo N = 177
Dob — godina		
Srednja vrijednost (standardna devijacija)	74,5 (7,2)	74,1 (6,7)
Medijan (minimum, maksimum)	75 (46; 88)	74 (51; 89)
Spol — broj (%)		
Muškarci	241 (91,3)	157 (88,7)
Žene	23 (8,7)	20 (11,3)
Genotip <i>TTR-a</i> — broj (%)		
ATTRm	63 (23,9)	43 (24,3)
ATTRwt	201 (76,1)	134 (75,7)
NYHA klasa — broj (%)		
NYHA klasa I	24 (9,1)	13 (7,3)
NYHA klasa II	162 (61,4)	101 (57,1)
NYHA klasa III	78 (29,5)	63 (35,6)

Kratice: ATTRm=amiloid varijante transtiretina, ATTRwt=amiloid transtiretina divljeg tipa, NYHA= Njujorško kardiološko društvo (engl. *New York Heart Association*).

U primarnoj je analizi korištena hijerarhijska kombinacija primjenom metode Finkelstein-Schoenfeld (F-S) na smrtnost zbog bilo kojeg razloga i učestalost hospitalizacija povezanih s kardiovaskularnim razlozima koja se definira kao broj hospitalizacija ispitanika (tj. primanja u bolnicu) zbog poboljšavanja povezanih s kardiovaskularnim događajima. Metoda je međusobno usporedila svakog pojedinog bolesnika s drugim bolesnicima u svakom sloju pomoću raspodjele po parovima koja se nastavila hijerarhijski primjenom kriterija smrtnosti zbog bilo kojeg razloga nakon koje je uslijedila učestalost hospitalizacija povezanih s kardiovaskularnim razlozima kada se bolesnici nisu mogli razlikovati na temelju smrtnosti.

Ta analiza je pokazala značajno smanjenje ($p = 0,0006$) u smrtnosti zbog bilo kojeg razloga i učestalosti hospitalizacija povezanih s kardiovaskularnim razlozima u objedinjenim skupinama liječenim tafamidisom u dozama od 20 mg i 80 mg u odnosu na placebo (tablica 2).

Tablica 2: Primarna analiza smrtnosti zbog bilo kojeg razloga i učestalosti hospitalizacija povezanih s kardiovaskularnim razlozima uz primjenu metode Finkelstein-Schoenfeld (F-S)

Primarna analiza	Objedinjeni podaci skupina liječenih tafamidisom N = 264	Placebo N = 177
Broj (%) živih* ispitanika u 30. mjesecu	186 (70,5)	101 (57,1)
Prosječan broj hospitalizacija povezanih s kardiovaskularnim razlozima tijekom 30 mjeseci (po bolesniku po godini) među onim ispitanicima koji su živi u 30. mjesecu [†]	0,297	0,455
p-vrijednost dobivena metodom F-S	0,0006	

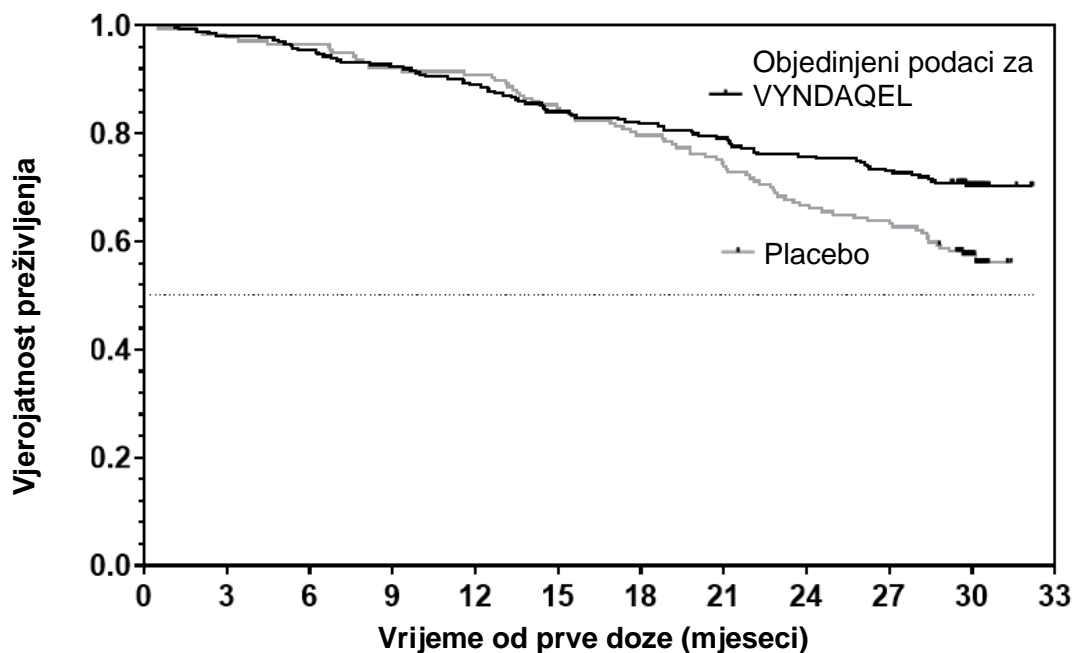
* Transplantacija srca i ugradnja uređaja za mehaničku potporu srcu smatraju se pokazateljima da se približava završni stadij. Kao takvi ti ispitanici se u analizi tretiraju kao jednaki smrti. Stoga takvi ispitanici nisu uključeni u zbroj „Broja živih ispitanika u 30. mjesecu“ čak i ako su takvi ispitanici živi na temelju procjene praćenja vitalnog statusa tijekom 30 mjeseci.

† Opisna srednja vrijednost među onima koji su preživjeli 30 mjeseci.

Analiza pojedinih dijelova primarne analize (smrtnost zbog bilo kojeg razloga i hospitalizacija povezana s kardiovaskularnim razlozima) ujedno je pokazala značajna smanjenja za tafamidis naspram placeba.

Omjer hazarda dobiven pomoću Coxovog modela proporcionalnih hazarda za smrtnost zbog bilo kojeg razloga za objedinjene skupine liječene tafamidisom iznosio je 0,698 (95% CI 0,508; 0,958), ukazujući na smanjenje rizika od smrti od 30,2 % u odnosu na skupinu koja je primala placebo (p = 0,0259). Kaplan-Meierova krivulja vremena do događaja smrtnosti zbog bilo kojeg razloga prikazana je na slici 1.

Slika 1: Smrtnost zbog bilo kojeg razloga *



Ispitanici koji su još pod rizikom (kumulativni događaji)

Objedinjeni podaci za VYNDAQEL	264	259	252	244	235	222	216	209	200	193	99	0
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

* Transplantacije srca i ugradnja uređaja za mehaničku potporu srcu tretiraju se kao smrt. Kao čimbenici koristili su se omjer hazarda iz Coxovog modela proporcionalnih hazarda s liječenjem, genotip TTR-a (varijanta i divlji tip) i početna klasifikacija (NYHA klase I i II zajedno te NYHA klasa III) prema njujorškom kardiološkom društvu (engl. *New York Heart Association*, NYHA).

Bilo je značajno manje hospitalizacija zbog kardiovaskularnih razloga kod primjene tafamidisa u usporedbi s placebom uz smanjenje rizika od 32,4 % (tablica 3).

Tablica 3: Učestalost hospitalizacije zbog kardiovaskularnih razloga

	Objedinjeni podaci za tafamidis N = 264	Placebo N = 177
Ukupan (%) broj ispitanika s hospitalizacijama zbog kardiovaskularnih razloga	138 (52,3)	107 (60,5)
Hospitalizacije zbog kardiovaskularnih razloga po godini*	0,4750	0,7025
Razlika u liječenju prema objedinjenim podacima za tafamidis naspram placeba (relativni omjer rizika)*	0,6761	
p-vrijednost*	< 0,0001	

Kratica: NYHA = Njujorško kardiološko društvo.

* Ova analiza temeljila se na sljedećim čimbenicima: Poissonovom regresijskom modelu s liječenjem, genotipu TTR-a (varijanta i divlji tip), početnoj klasifikaciji (NYHA klase I i II zajedno te NYHA klasa III) prema njujorškom kardiološkom društvu (NYHA), interakciji liječenja prema genotipu TTR-a i uvjetima interakcije liječenja prema početnoj klasifikaciji NYHA-e.

Učinak liječenja tafamidisom na funkcionalnu sposobnost i zdravstveno stanje ocijenjen je testom hoda od 6 minuta (engl. *6-Minute Walk Test*, 6MWT) odnosno rezultatom ukupnog sažetka upitnika za kardiomiopatiju Kansas Cityja (engl. *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-Overall Summary*, KCCQ-OS) (sastoji se od sljedećih područja: ukupni simptomi, fizičko ograničenje, kvaliteta života i društveno ograničenje). Značajan učinak liječenja koji daje prednost tafamidisu bio je prvi put zabilježen u 6. mjesecu i ostao postojan do 30. mjeseca, kako kod udaljenosti izmjerene 6MWT-om, tako i kod rezultata KCCQ-OS-a (tablica 4).

Tablica 4: Rezultati 6MWT-a, KCCQ-OS-a i sastavnih područja

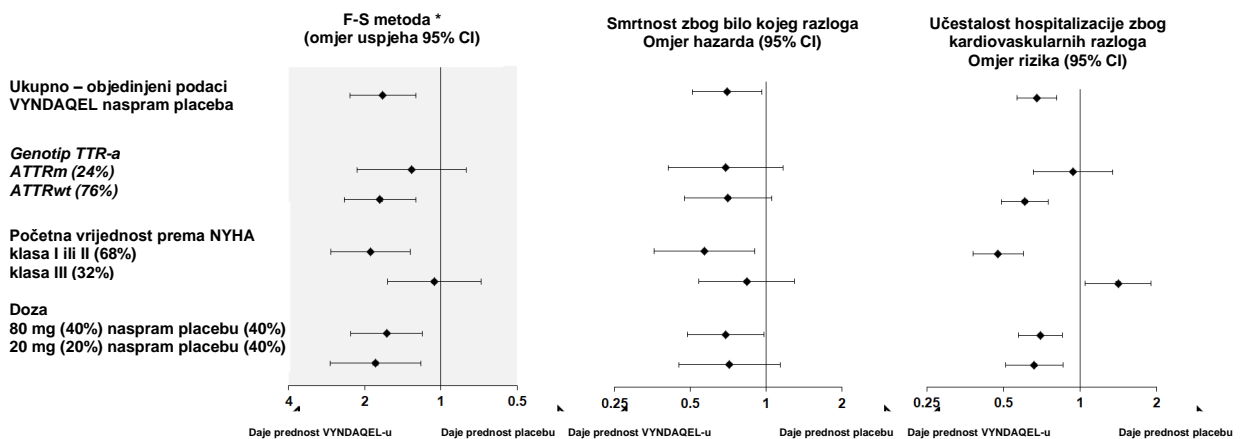
Mjere ishoda	Početna srednja vrijednost (standardna devijacija)		Promjena od početne vrijednosti do 30. mjeseca, LS srednja vrijednost (standardna pogreška)		LS srednja vrijednost razlike u liječenju naspram placeba (95% CI)	p-vrijednost
	Objedinjeni podaci za tafamidis N=264	Placebo N=177	Objedinjeni podaci za tafamidis	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 < 0,000 1
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 < 0,000 1

* Veće vrijednosti ukazuju na bolji zdravstveni status.

Kratice: 6MWT=test hoda od 6 minuta; KCCQ-OS=ukupan sažetak upitnika za kardiomiopatiju Kansas Cityja; LS (engl. *least squares*) srednja vrijednost=srednja vrijednost dobivena metodom najmanjih kvadrata; CI (engl. *confidence interval*)=interval pouzdanosti.

Rezultati dobiveni F-S metodom prikazani omjerom uspjeha za kombiniranu mjeru ishoda i njezine komponente (smrtnost zbog bilo kojeg razloga i učestalost hospitalizacije zbog kardiovaskularnih razloga) dosljedno su davali prednost tafamidisu naspram placebo prema dozi i u svim podskupinama (divlji tip, varijanta te NYHA klase I i II te III) osim u slučaju učestalosti hospitalizacije zbog kardiovaskularnih razloga u NYHA klasi III (slika 2) koja je veća u skupini liječenoj tafamidisom u usporedbi s placebo (vidjeti dio 4.2). Analize 6MWT-a i KCCQ-OS-a ujedno su dale prednost tafamidisu u odnosu na placebo unutar svake od podskupina.

Slika 2: Rezultati dobiveni pomoću F-S metode i komponente prema podskupini i dozi



Kratice: ATTRm= amiloid varijante transtiretina, ATTRwt=amiloid transtiretina divljeg tipa, F-S metoda=metoda Finkelstein-Schoenfeld, CI (engl. *confidence interval*)=interval pouzdanosti.

* Rezultati F-S metode prikazani su primjenom omjera uspjeha (na temelju smrtnosti zbog bilo kojeg razloga i učestalosti hospitalizacije zbog kardiovaskularnih razloga). Omjer uspjeha je broj parova „uspjeha“ liječenih bolesnika podijeljen s brojem parova „uspjeha“ bolesnika liječenih placebo.

Transplantacije srca i proizvodi za mehaničku potporu srcu tretiraju se kao smrt.

Primjenom F-S metode u svakoj doznoj skupini, tafamidis je smanjio kombinaciju smrtnosti bilo kojeg uzroka i učestalost hospitalizacija povezanih s kardiovaskularnim razlozima za doze od 80 mg i 20 mg u usporedbi sa placebo (p=0,0030 odnosno p=0,0048). Rezultati primarne analize za 6MWT i KCCQ-OS u 30. mjesecu su bili statistički značajni za obje doze tafamidismeglumina, 80 mg i 20 mg, u odnosu na placebo, sa sličnim rezultatima za obje doze.

Rezultati djelotvornosti doze od 61 mg tafamidisa nisu raspoloživi jer ova formulacija nije ocijenjena u dvostruko slijepom, placebo kontroliranom randomiziranom ispitivanju faze 3. Relativna bioraspoloživost tafamidisa u dozi od 61 mg je slična tafamidismegluminu od 80 mg u stanju dinamičke ravnoteže (vidjeti dio 5.2).

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

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).

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 za tafamidis u dozi od 61 mg, odnosno 2 sata za tafamidismeglumin u dozi od 80 mg (4 x 20 mg), 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 18,5 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 μM) u odnosu na TTR (3,6 μM).

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 tafamidisa iznosi 0,263 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.

Relativna bioraspoloživost tafamidisa od 61 mg slična je bioraspoloživosti tafamidismeglumina od 80 mg u stanju dinamičke ravnoteže. Tafamidis i tafamidismeglumin nisu zamjenjivi na temelju odnosa miligram za miligram.

Farmakokinetički parametri bili su slični nakon jednokratne i ponovljene primjene doze od 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 naspram 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-a od zdravih ispitanika, prilagodba doze nije potrebna jer bi stehiometrija tafamidisa s njegovim ciljnim proteinom TTR-om bila dovoljna za stabilizaciju tetramera TTR-a. Nije poznata izloženost tafamidisu u bolesnika s teškim oštećenjem jetre.

Oštećenje bubrega

Tafamidis se nije posebno procjenjivao u posebnom 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 ≥ 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 odnosi

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 jednakima AUC-u u ljudi pri ravnotežnoj koncentraciji kod primjene kliničke doze od 61 mg tafamidisa.

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 koje su približno $\geq 2,1$ puta veće od AUC-a u ljudi pri ravnotežnoj koncentraciji kod primjene kliničke doze od 61 mg tafamidisa.

U ispitivanju utjecaja tafamidisa na prenatalni i postnatalni razvoj 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 tafamidisa u ljudi = 0,8 mg/kg/dan), što je doza približno jednaka kliničkoj dozi od 61 mg tafamidisa.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Ovojnica kapsule

želatina (E 441)
glicerin (E 422)
crveni željezov oksid (E 172)
sorbitan
sorbitol (E 420)
manitol (E 421)
pročišćena voda

Sadržaj kapsule

makrogol 400 (E 1521)
polisorbat 20 (E 432)
povidon (K-vrijednost 90)
butilirani hidroksitoluen (E 321)

Tinta za označivanje (Opacode bijela)

etilni alkohol
izopropilni alkohol
pročišćena voda
makrogol 400 (E 1521)
poli(vinilacetatftalat)
propilenglikol (E 1520)
titanijev dioksid (E 171)
amonijev hidroksid (E 527) 28 %

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Nema posebnih mjera čuvanja.

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

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>.