

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

▼ Ovaj lek je pod dodatnim praćenjem. Time se omogućava brzo otkrivanje novih bezbednosnih informacija. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek. Za način prijavljivanja neželjenih reakcija videti odeljak 4.8.

1. IME LEKA

Vyndaqel[®], 61 mg, kapsule, meke

INN: tafamidis

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna kapsula, meka sadrži 61 mg mikronizovanog tafamidisa.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:

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

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula, meka.

Duguljaste, neprovidne, meke želatinske kapsule crvenkasto-smeđe boje sa odštampanom oznakom „VYN 61“ bele boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Vyndaqel je indikovano za lečenje *wild-type* ili nasledne transtiretinske amiloidoze kod odraslih pacijenata sa kardiomiopatijom (engl. *transthyretin amyloid cardiomyopathy*, ATTR-CM).

4.2. Doziranje i način primene

Lečenje treba započeti pod nadzorom lekara sa iskustvom u lečenju pacijenata sa amiloidozom ili kardiomiopatijom.

Pre započinjanja terapije tafamidisom kod pacijenata kod kojih postoji sumnja zbog specifične anamneze ili koji imaju znake srčane slabosti ili kardiomiopatije, lekar sa iskustvom u lečenju amiloidoze ili kardiomiopatije mora da uradi etiološku dijagnozu kako bi potvrdio ATTR-CM i isključio amiloidozu lakih lanaca, a na osnovu adekvatne procene pomoću nalaza kao što su: scintigrafija kostiju i laboratorijska analiza krvi/urina, i/ili histološka procena biopsijom, kao i genotipovanje transtiretina (TTR) kako bi se odredilo da li je bolest *wild-type* ili naslednog tipa.

Doziranje

Preporučena doza je jedna kapsula leka Vyndaqel 61 mg (tafamidis) jednom dnevno, oralno (videti odeljak 5.1).

Lek Vyndaqel od 61 mg (tafamidis) odgovara količini od 80 mg tafamidis-meglumina. Tafamidis i tafamidis-meglumin nisu međusobno zamenjivi na bazi miligrama (videti odeljak 5.2).

Terapiju lekom Vyndaqel treba započeti u što ranijoj fazi bolesti kada je uočljivija klinička korist u odnosu na progresiju bolesti. Suprotno tome, ako je oštećenje srca usled amiloidoze u odmakloj fazi, na primer, u slučaju NYHA klase III, lekar sa iskustvom u lečenju amiloidoze ili kardiomiopatije mora da donese odluku o početku ili održavanju terapije (videti odeljak 5.1). Klinički podaci o lečenju pacijenata koji su svrstani u NYHA klasu IV su ograničeni.

Ukoliko se nakon uzimanja doze javi povraćanje, i u povraćenom sadržaju se nađe cela kapsula leka Vyndaqel, treba uzeti dodatnu dozu ako je moguće. Ako se u povraćenom sadržaju ne nađe kapsula, nije potrebna dodatna doza, a sledećeg dana treba uzeti uobičajenu dozu.

Posebne populacije

Stariji pacijenti

Nije potrebno prilagođavanje doze kod starijih pacijenata (≥ 65 godina) (videti odeljak 5.2).

Oštećenje funkcije jetre i bubrega

Nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega, odnosno blagim ili umerenim oštećenjem funkcije jetre. Podaci o pacijentima sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina je manji ili jednak 30 ml/min) su ograničeni. Tafamidis nije ispitivan kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre, pa se preporučuje oprez (videti odeljak 5.2).

Pedijatrijska populacija

Primena tafamidisa nije relevantna u pedijatrijskoj populaciji.

Način primene

Oralna upotreba.

Kapsule treba progutati cele, a ne smrvljene ili presečene. Lek Vyndaqel može da se uzima sa hranom ili bez nje.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Žene u reproduktivnom periodu treba da koriste odgovarajuće mere kontracepcije kad uzimaju tafamidis i da nastave sa korišćenjem odgovarajuće kontracepcije još mesec dana nakon prestanka lečenja tafamidisom (videti odeljak 4.6).

Tafamidis treba dodati standardnoj terapiji pri lečenju pacijenata sa transtiretinskom amiloidozom. U sklopu ove standardne terapije, lekari treba da prate pacijente i da nastave sa procenjivanjem potrebe za drugom terapijom, uključujući potrebu za transplantacijom organa. Pošto nema dostupnih podataka o upotrebi tafamidisa posle transplantacije organa, njegovu upotrebu treba prekinuti kod pacijenata kod kojih se vrši transplantacija organa.

Mogu se javiti povećane vrednosti testova funkcije jetre i smanjenje vrednosti tiroksina (videti odeljke 4.5 i 4.8).

Ovaj lek sadrži najviše 44 mg sorbitola u jednoj kapsuli. Sorbitol je izvor fruktoze.

Treba uzeti u obzir i aditivno dejstvo istovremeno primenjenih lekova koji sadrže sorbitol (ili fruktozu) i unos sorbitola (ili fruktoze) ishranom.

Sadržaj sorbitola u lekovima za oralnu primenu može uticati na bioraspoloživost drugih lekova za oralnu primenu koji se primenjuju istovremeno.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

U kliničkom ispitivanju u kom su učestvovali zdravi ispitanici, 20 mg tafamidis-meglumina nije ni indukovalo ni inhibiralo enzim CYP3A4 citohroma P450.

Tafamidis, u dozi od 61 mg dnevno, u *in vitro* uslovima, inhibira efluksni transporter BCRP (engl. *breast cancer resistant protein*, protein rezistencije kancera dojke) uz $IC_{50} = 1,16$ mikromola i može da izazove lek-lek interakcije u klinički značajnim koncentracijama sa supstratima ovog transportera (npr. metotreksat, rosuvastatin, imatinib). U kliničkoj studiji sprovedenoj kod zdravih dobrovoljaca izloženost rosuvastatinu, supstratu BCRP, se povećala približno 2 puta nakon ponovljenih doza tafamidisa od 61 mg jednom dnevno.

Slično tome, tafamidis inhibira i transportere za unos organskih anjona OAT1 uz $IC_{50} = 2,9$ mikromola i OAT3 uz $IC_{50} = 2,36$ mikromola, pa može da izazove lek-lek interakcije u klinički značajnim koncentracijama sa supstratima ovih transportera (npr. nesteroidni antiinflamatorni lekovi, bumetanid, furosemid, lamivudin, metotreksat, oseltamivir, tenofovir, ganciklovir, adefovir, cidofovir, zidovudin, zalcitabin). Na osnovu *in vitro* podataka, maksimalne predviđene promene vrednosti AUC za OAT1 i OAT3 supstrate bile su manje od 1,25 za dozu tafamidisa od 61 mg, dakle, ne očekuje se da će inhibicija OAT1 ili OAT3 transportera dejstvom tafamidisa dovesti do klinički značajnih interakcija.

Nisu sprovedena ispitivanja interakcija kako bi se procenilo dejstvo drugih lekova na tafamidis.

Izmenjene vrednosti laboratorijskih testova

Tafamidis može da smanji koncentraciju ukupnog tiroksina u serumu bez prateće promene koncentracije slobodnog tiroksina (T4) ili tireostimulirajućeg hormona (TSH). Ovo zapažanje u vezi sa vrednošću ukupnog tiroksina verovatno je rezultat smanjenog vezivanja tiroksina za TTR ili izmeštanja iz TTR-a usled visokog afiniteta tafamidisa za vezivanje za TTR tiroksin receptor. Nisu zabeleženi odgovarajući klinički nalazi koji ukazuju na oštećenje funkcije tiroidne žlezde.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnom periodu

Žene u reproduktivnom periodu treba da koriste mere kontracepcije tokom terapije tafamidisom, i još mesec dana nakon prekida terapije zbog dugog poluvremena eliminacije.

Trudnoća

Nema podataka o upotrebi tafamidisa kod trudnica. Ispitivanja na životinjama su pokazala razvojnu toksičnost (videti odeljak 5.3). Ne preporučuje se primena tafamidisa tokom trudnoće i kod žena u reproduktivnom periodu koje ne koriste kontracepciju.

Dojenje

Raspoloživi podaci dobijeni u ispitivanjima na životinjama pokazuju da se tafamidis izlučuje u majčino mleko. Ne može se isključiti rizik po novorođenče/odojče. Tafamidis ne treba koristiti tokom dojenja.

Plodnost

U pretkliničkim ispitivanjima nije uočeno oštećenje plodnosti (videti odeljak 5.3).

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Na osnovu farmakodinamskog i farmakokinetičkog profila, smatra se da tafamidis ne utiče ili da ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja vozilima ili rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Bezbednosni podaci odražavaju izloženost 176 pacijenata obolelih od ATTR-CM dnevnoj dozi od 80 mg tafamidis-meglumina (4 doze od po 20 mg) tokom placebo kontrolisanog kliničkog ispitivanja u trajanju od 30 meseci kod pacijenata kojima je dijagnostikovao ATTR-CM (videti odeljak 5.1).

Učestalost neželjenih događaja kod pacijenata lečenih sa 80 mg tafamidis-meglumina je bila slična i uporediva sa placebo.

Sledeći neželjeni događaji su češće prijavljivani kod pacijenata koji su lečeni tafamidis-megluminom u dozi od 80 mg u odnosu na pacijente koji su primali placebo: nadutost [8 pacijenata (4,5%) u odnosu na 3 pacijenta (1,7%)] i povećane vrednosti testova funkcije jetre [6 pacijenata (3,4%) u odnosu na 2 pacijenta (1,1%)]. Uzročna veza nije utvrđena.

Bezbednosni podaci za tafamidis u dozi od 61 mg su dostupni iz dugoročnog produžetka otvorene studije.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Neželjene reakcije su navedene u nastavku prema MedDRA klasama sistema organa (SOC) i kategorijama učestalosti primenom standardne konvencije: veoma često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $<1/10$) i povremeno ($\geq 1/1000$ do $<1/100$). U okviru svake grupe učestalosti, neželjene reakcije su predstavljene po opadajućoj ozbiljnosti. Neželjene reakcije koje su prikazane u sledećoj tabeli su dobijene iz kumulativnih kliničkih podataka od učesnika sa ATTR-CM.

Klasa sistema organa	Često
Gastrointestinalni poremećaji	Dijareja
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Osip Svrab

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Simptomi

Postoji minimalno kliničko iskustvo sa predoziranjem. Tokom kliničkih ispitivanja, dva pacijenta kojima je dijagnostikovano ATTR-CM slučajno su progutala pojedinačnu dozu tafamidis-meglumina od 160 mg, bez pojave povezanih neželjenih događaja. Najveća pojedinačna doza tafamidis-meglumina koja je data zdravim dobrovoljcima u kliničkim ispitivanjima iznosila je 480 mg. Prijavljen je jedan neželjeni događaj, blagi hordeolum, povezan sa primenom ove doze.

Terapija

U slučaju predoziranja, po potrebi treba uvesti standardnu suportivnu terapiju.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Ostali lekovi koji deluju na nervni sistem.

ATC šifra: N07XX08

Mehanizam dejstva

Tafamidis je selektivni stabilizator TTR-a. Tafamidis se vezuje za TTR na mestima vezivanja tiroksina, stabilizuje tetramer i usporava razdvajanje na monomere, što predstavlja korak koji ograničava brzinu u amiloidogenom procesu.

Farmakodinamska dejstva

Transtiretinska amiloidoza predstavlja tešku iscrpljujuću bolest koja nastaje usled akumulacije različitih nerastvorljivih fibrilarnih proteina, ili amiloida, u tkivima u količini koja je dovoljna da poremeti normalnu funkciju. Razdvajanje transtiretinskog tetramera na monomere predstavlja korak koji ograničava brzinu progresije u patogenezi transtiretinske amiloidaze. Presavijeni monomeri podležu delimičnoj denaturaciji, čime nastaju drugačije presavijeni monomerni amiloidogeni intermedijeri. Ti intermedijeri se posle pogrešno spajaju u rastvorljive oligomere, profilamente, filamente i amiloidne fibrile. Tafamidis se vezuje sa negativnom kooperativnošću na dva mesta za vezivanje tiroksina na nativnom tetramernom obliku transtiretina i tako sprečava njegovo razdvajanje na monomere. Primena tafamidisa kod pacijenata obolelih od ATTR-CM se zasniva na inhibiciji razdvajanja tetramera TTR.

Test stabilizacije TTR-a je korišćen kao farmakodinamski marker za procenjivanje stabilnosti TTR tetramera.

Tafamidis je stabilizovao i *wild-type* TTR tetramer i tetramere 14 varijanti TTR-a koji su klinički ispitani nakon doziranja tafamidisa jednom dnevno. Tafamidis je ujedno stabilizovao TTR tetramer za 25 varijanti koje su ispitane *ex vivo*, čime je dokazana stabilizacija TTR-a kod 40 amiloidogenih TTR genotipova.

U multicentričnom, međunarodnom, dvostruko slepom, placebo kontrolisanom randomizovanom ispitivanju (videti odeljak Klinička efikasnost i bezbednost), stabilizacija TTR-a je zapažena u 1. mesecu i održana je sve do 30. meseca.

Biomarkeri povezani sa insuficijencijom srca (NT-proBNP i troponin I) daju prednost leku Vyndaqel u odnosu na placebo.

Klinička efikasnost i bezbednost

Efikasnost je utvrđena u multicentričnom, međunarodnom, dvostruko slepom, placebo kontrolisanom, randomizovanom ispitivanju sa 3 grupe kod 441 pacijenta sa *wild-type* ili naslednim ATTR-CM.

Pacijenti su randomizovani u grupe koje su uzimale tafamidis-meglumin u dozi od 20 mg (n=88), 80 mg [primenjeno u obliku četiri kapsule tafamidis-meglumina od 20 mg] (n=176) ili odgovarajući placebo (n=177) jednom dnevno, uz standardno lečenje (npr. diuretici) tokom 30 meseci. Raspodela lečenja je stratifikovana na osnovu prisustva ili odsustva varijante TTR genotipa, kao i na osnovu početne težine bolesti (NYHA klasa). Tabela 1 opisuje demografske podatke pacijenata i početne karakteristike.

Tabela 1: Demografski podaci pacijenata i osnovne karakteristike

Karakteristika	Objedinjeni podaci iz grupa koje su uzimale tafamidis N=264	Placebo N=177
Životna dob – godine		
Srednja vrednost (standardna devijacija)	74,5 (7,2)	74,1 (6,7)
Medijana (minimalna, maksimalna)	75 (46, 88)	74 (51, 89)
Pol – broj (%)		
Muški	241 (91,3)	157 (88,7)
Ženski	23 (8,7)	20 (11,3)
TTR genotip – 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)

Skraćenice: ATTRm = varijanta transtiretinskog amiloida, ATTRwt = *wild-type* transtiretinski amiloid, NYHA = Njujorško kardiološko udruženje (engl. *New York Heart Association*).

Pri primarnoj analizi korišćena je hijerarhijska kombinacija sa primenom *Finkelstein-Schoenfeld* metode (F-S) na smrtnost usled bilo kog uzroka i učestalost hospitalizacija povezanih sa kardiovaskularnim uzrocima, što je definisano kao broj hospitalizovanih ispitanika (tj. prijema u bolnicu) zbog morbiditeta povezanih sa kardiovaskularnim uzrocima. Ovom metodom je svaki pacijent upoređivan sa svakim drugim pacijentom u svakom stratumu po principu para u skladu sa hijerarhijskom kombinacijom ispitanika, koristeći smrtnosti usled bilo kog uzroka i učestalosti hospitalizacija povezanih sa kardiovaskularnim uzrocima u slučaju kada se pacijenti ne mogu razlikovati prema smrtnosti.

Ovom analizom je utvrđeno značajno smanjenje ($p = 0,0006$) smrtnosti usled bilo kog uzroka i učestalosti hospitalizacija povezanih sa kardiovaskularnim uzrocima u objedinjenim grupama pacijenata koji su uzimali dozu tafamidisa od 20 mg i 80 mg u odnosu na placebo grupu (Tabela 2).

Tabela 2: Primarna analiza primenom *Finkelstein-Schoenfeld* (F-S) metode za smrtnost usled bilo kog uzroka i učestalost hospitalizacija povezanih sa kardiovaskularnim uzrocima

Primarna analiza	Objedinjeni podaci iz grupa koje su uzimale tafamidis N=264	Placebo N=177
Broj (%) živih* ispitanika u 30. mesecu	186 (70,5)	101 (57,1)
Prosečne hospitalizacije povezane sa kardiovaskularnim uzrocima tokom 30 meseci (po pacijentu godišnje) među ispitanicima koji su živi u 30. mesecu †	0,297	0,455
P-vrednost iz F-S metode	0,0006	

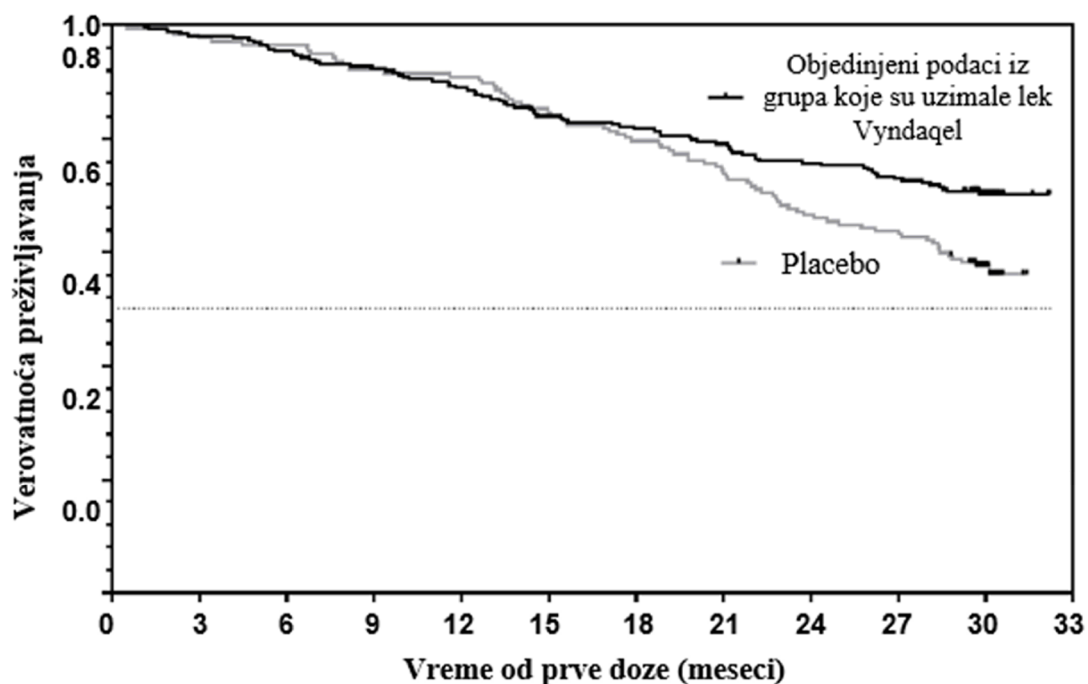
* Transplantacije srca i implantacije uređaja za mehaničku potporu rada srca smatraju se indikatorima približavanju završne faze bolesti. Samim tim, u okviru analize, ovi ispitanici su tretirani kao smrtni slučajevi. Dakle, ti ispitanici nisu uključeni u grupu „Broj živih ispitanika u 30. mesecu“ čak i ako su živi na osnovu kontrolne procene vitalnog statusa u 30. mesecu.

† Opisna prosečna vrednosti među onima koji su preživeli 30 meseci.

Analiza pojedinačnih komponenti primarne analize (smrtnost usled bilo kog uzroka i hospitalizacije povezane sa kardiovaskularnim uzrocima) takođe je ukazala na značajno smanjenje kod grupe koja je primala tafamidis u odnosu na placebo.

Hazard ratio smrtnosti usled bilo kog uzroka na osnovu Cox proporcionalnog modela hazarda za objedinjene podatke iz grupa koje su uzimale tafamidis bio je 0,698 (95% CI 0,508; 0,958), što ukazuje na smanjenje rizika od smrtnog ishoda od 30,2% u odnosu na grupu koja je primala placebo ($p = 0,0259$). *Kaplan-Meier* kriva vremena do događaja smrtnosti usled bilo kog uzroka prikazana je na Slici 1.

Slika 1: Smrtnost usled bilo kog uzroka *



Ispitanici koji su i dalje pod rizikom
(kumulativni događaji)

Objedinjeni podaci za lek Vyndaqel	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

* Transplantacije srca i implantacije uređaja za mehaničku potporu rada srca tretirane su kao smrtni slučajevi. *Hazard ratio* na osnovu Cox proporcionalnog modela hazarda sa terapijom, TTR genotip (varijanta i *wild-type*) i klasifikacija na osnovu početne težine bolesti prema NYHA (NYHA klasa I i II kombinovane i NYHA klasa III) su uzeti kao faktori.

Zabeleženo je znatno manje hospitalizacija povezanih sa kardiovaskularnim uzrocima u grupi koja je uzimala tafamidis u odnosu na grupu koja je uzimala placebo uz smanjenje rizika od 32,4% (Tabela 3).

Tabela 3: Učestalost hospitalizacija povezanih sa kardiovaskularnim uzrocima

	Objedinjeni podaci iz grupa koje su uzimale tafamidis N=264	Placebo N=177
Ukupan (%) broj ispitanika koji su hospitalizovani zbog kardiovaskularnih uzroka	138 (52,3)	107 (60,5)
Godišnje hospitalizacije zbog kardiovaskularnih uzroka*	0,4750	0,7025
Razlika u objedinjenim podacima iz grupa koje su uzimale tafamidis u odnosu na grupu koja je uzimala placebo (odnos relativnog rizika)*	0,6761	
P-vrednost*	< 0,0001	

Skraćenica: NYHA = Njujorško kardiološko udruženje (engl. *New York Heart Association*).

* Ova analiza je zasnovana na *Poisson* modelu regresije sa terapijom, TTR genotipom (varijanta i *wild-type*), klasifikacijom na osnovu početne težine bolesti prema NYHA (NYHA klase I i II kombinovane i NYHA klasa III),

interakcijom lečenja prema genotipu TTR i interakcijom lečenja prema NYHA klasifikaciji na osnovu početne težine bolesti koji su uzeti kao faktori.

Dejstvo lečenja tafamidisom na funkcionalni kapacitet i zdravstveno stanje procenjeni su testom hodanja u trajanju od 6 minuta (engl. *6-minute walk test*, 6MWT) i rezultatom Kansas upitnika za kardiomiopatiju (engl. *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire - Overall Summary*, KCCQ-OS) (koji se sastoji iz sledećih delova - ukupni simptomi, fizičko ograničenje, kvalitet života i društvena ograničenja). Značajan efekat lečenja u korist tafamidis-a najpre je zapažen u 6. mesecu i ostao je konstantan sve do 30. meseca, kako u pogledu rastojanja na testu 6MWT, tako i u pogledu skora na upitniku KCCQ-OS (Tabela 4).

Tabela 4: Rezultati 6MWT i KCCQ-OS i domen komponenti

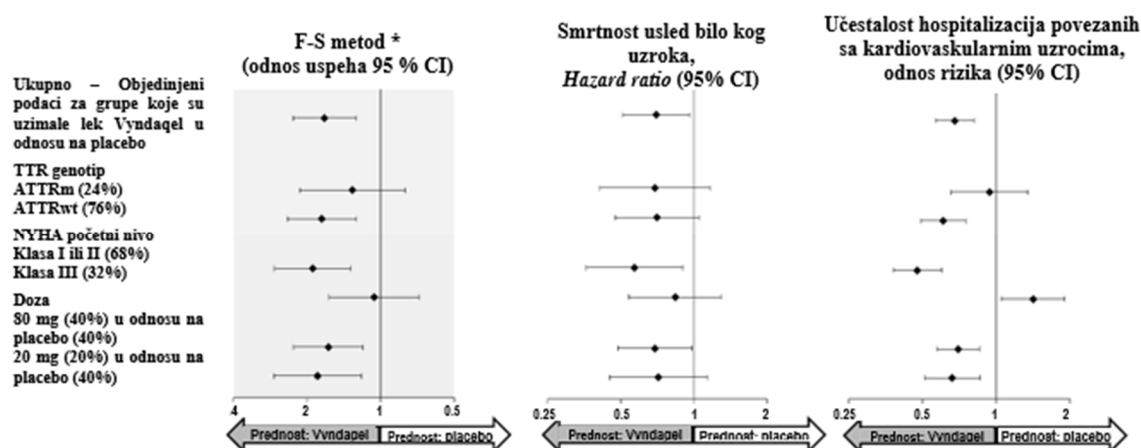
Parametri praćenja	Početna srednja vrednost (SD)		Promena od početne vrednosti do 30. meseca, LS srednja vrednost (SE)		Razlike u lečenju u odnosu na srednju vrednost LS za placebo (95% CI)	P-vrednost
	Objedinjeni podaci iz grupa koje su uzimale tafamidis N=264	Placebo N=177	Objedinjeni podaci iz grupa koje su uzimale 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 < 0,0001
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

* Veće vrednosti ukazuju na bolje zdravstveno stanje.

Skraćenice: 6MWT = test hodanja u trajanju od 6 minuta; KCCQ-OS = Kansas upitnik za kardiomiopatiju; LS = metod najmanjih kvadrata; CI= interval pouzdanosti.

Rezultati iz F-S metode koji su predstavljeni odnosom uspeha za kombinovani parametar praćenja i njegovih komponenti (smrtnost usled bilo kog uzroka i učestalost hospitalizacija povezanih sa kardiovaskularnim uzrocima) konzistentno su davali prednost tafamidisu u odnosu na placebo prema dozi u svim podgrupama (*wild-type*, varijanta i NYHA klasa I i II, kao i klasa III), osim u pogledu učestalosti hospitalizacija povezanih sa kardiovaskularnim uzrocima u NYHA klasi III (Slika 2), koja je bila veća u grupi sa tafamidisom u odnosu na placebo (videti odeljak 4.2). Analize 6MWT i KCCQ-OS takođe su davale prednost tafamidisu u odnosu na placebo u svakoj podgrupi.

Slika 2: Rezultati dobijeni F-S metodom i komponente prema podgrupi i dozi



Skraćenice: ATTRm = varijanta transtiretinskog amiloida, ATTRwt = *wild-type* transtiretinski amiloid, F-S = *Finkelstein-Schoenfeld*, CI = interval pouzdanosti.

* F-S rezultati su predstavljeni pomoću odnosa uspeha (na osnovu smrtnosti usled bilo kog uzroka i učestalosti hospitalizacija povezanih sa kardiovaskularnim uzrocima). Odnos uspeha se dobija kada se broj uspešno lečenih parova među lečenim pacijentima podeli brojem uspešno lečenih parova u grupi pacijenata koji su uzimali placebo.

Transplantacije srca i implantacije uređaja za mehaničku potporu rada srca tretirane su kao smrtni slučajevi.

Prilikom primene F-S metode na svaku dozu grupu pojedinačno, tafamidis je umanjio kombinaciju smrtnosti usled bilo kog uzroka i učestalosti hospitalizacija povezanih sa kardiovaskularnim uzrocima pri dozama od 80 mg u poređenju sa placebo (p = 0,0030) i 20 mg u poređenju sa placebo (p = 0,0048). Rezultati primarne analize, 6MWT u 30. mesecu i KCCQ-OS u 30. mesecu bili su statistički značajni kod doza tafamidis-meglumina od 80 mg i 20 mg u odnosu na placebo, pri čemu su ostvareni slični rezultati za obe doze.

Podaci o efikasnosti tafamidisa od 61 mg nisu dostupni, jer ova formulacija nije procenjena u okviru dvostruko slepe, placebo kontrolisane, randomizovane studije faze 3. Relativna bioraspoloživost tafamidisa u dozi od 61 mg slična je onoj za tafamidis-meglumin u dozi od 80 mg u ravnotežnom stanju (videti odeljak 5.2).

Jedna supraterapijska oralna doza od 400 mg rastvora tafamidis-meglumina kod zdravih ispitanika nije pokazala produženje QTc intervala.

Evropska agencija za lekove izuzela je od obaveze podnošenje rezultata ispitivanja tafamidisa u svim podgrupama pedijatrijske populacije kod transtiretinske amiloidaze (videti odeljak 4.2 za informacije o upotrebi u pedijatrijskoj populaciji).

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Posle oralne primene meke kapsule jednom dnevno, najveća vrednost maksimalne koncentracije u plazmi (C_{max}) postiže se pri medijani vremena (t_{max}) od 4 sata za tafamidis od 61 mg i 2 sata za tafamidis meglumin od 80 mg (4 x 20 mg) nakon primene doze natašte. Istovremena primena sa visokokaloričnom hranom, sa velikim sadržajem masti promenila je brzinu, ali ne i stepen resorpcije. Ovi rezultati podržavaju primenu tafamidisa sa hranom ili bez nje.

Distribucija

Tafamidis se vezuje za proteine plazme u velikoj meri (> 99%). Prividni volumen distribucije u stanju ravnoteže iznosi 18,5 litara.

Količina tafamidisa koji se vezuje za proteine plazme je procenjena pomoću životinjske i humane plazme. Afinitet tafamidisa za TTR veći je od afiniteta za albumin. Zbog toga je u plazmi verovatnije preferencijalno vezivanje tafamidisa za TTR uprkos značajno većoj koncentraciji albumina (600 mikromola) u odnosu na TTR (3,6 mikromola).

Biotransformacija i eliminacija

Nema jasnog dokaza da se tafamidis kod ljudi izlučuje putem žuči. Na osnovu prekliničkih podataka, smatra se da se tafamidis metaboliše glukuronidacijom i da se izlučuje putem žuči. Ovo je verovatno put biotransformacije u humanoj populaciji, jer se približno 59% ukupno primenjene doze nađe u fecesu, a približno 22% u urinu. Na osnovu rezultata populacione farmakokinetike, prividni oralni klirens tafamidisa je 0,263 l/sat, a srednja vrednost poluvremena eliminacije je približno 49 sati.

Linearnost doze i vremena

Izloženost pri primeni tafamidis-meglumina jednom dnevno povećala se sa povećanjem doze do pojedinačne doze do 480 mg i više doza do 80 mg dnevno. Uopšteno, povećanja su bila proporcionalna ili skoro proporcionalna dozi, a klirens tafamidisa bio je nepromenljiv tokom vremena.

Relativna bioraspoloživost tafamidisa od 61 mg slična je onoj tafamidis-meglumina od 80 mg u stanju ravnoteže. Tafamidis i tafamidis-meglumin nisu međusobno zamenjivi na bazi miligrama.

Farmakokinetički parametri su bili slični nakon pojedinačne i ponovljene primene doze od 20 mg tafamidis-meglumina, što ukazuje na odsustvo indukcije ili inhibicije metabolizma tafamidisa.

Rezultati doziranja oralnog rastvora tafamidis-meglumina jednom dnevno u dozi od 15 mg do 60 mg tokom 14 dana pokazali su da se ravnotežno stanje postiže do 14. dana.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije jetre

Farmakokinetički podaci ukazali su na umanjenu sistemska izloženost (približno 40%) i povećan ukupni klirens (0,52 l/sat u odnosu na 0,31 l/sat) tafamidis-meglumina kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh* skor od 7-9, uključujući i te vrednosti) u poređenju sa zdravim ispitanicima zbog veće nevezane frakcije tafamidisa. Pošto pacijenti sa umerenim oštećenjem funkcije jetre imaju manje vrednosti TTR od zdravih ispitanika, prilagođavanje doze nije neophodno, jer je stehiometrija tafamidisa sa njegovim ciljnim proteinom TTR dovoljna za stabilizaciju TTR tetramera. Izloženost tafamidisu kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre nije poznata.

Oštećenje funkcije bubrega

Tafamidis nije posebno ispitan u specifičnoj studiji kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega. Uticaj klirensa kreatinina na farmakokinetiku tafamidisa procenjena je u populacionoj farmakokinetičkoj analizi pacijenata sa klirensom kreatinina većim od 18 ml/min.

Farmakokinetičke procene nisu ukazale na razliku između prividnog oralnog klirensa tafamidisa kod pacijenata sa klirensom kreatinina manjim od 80 ml/min u poređenju sa onima kod kojih je klirens kreatinina veći ili jednak 80 ml/min. Prilagođavanje doze kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega ne smatra se neophodnim.

Stariji pacijenti

Na osnovu populacionih farmakokinetičkih rezultata, ispitanici starosti ≥ 65 godina imali su u proseku 15% manji procenjeni prividni oralni klirens u stanju ravnoteže u poređenju sa ispitanicima mlađim od 65 godina. Međutim, razlika u klirensu dovodi do $< 20\%$ povećanja srednje vrednosti C_{max} i AUC u odnosu na mlađe ispitanike i nije klinički značajna.

Farmakokinetički/farmakodinamski odnosi

In vitro podaci ukazuju na to da tafamidis ne inhibira u velikoj meri citohrom P450 enzime CYP1A2, CYP3A4, CYP3A5, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 i CYP2D6. Ne očekuje se da će tafamidis prouzrokovati klinički relevantne interakcije leka usled indukcije CYP1A2, CYP2B6 ili CYP3A4.

In vitro ispitivanja ukazuju da je malo verovatno da će tafamidis izazvati interakcije leka pri klinički značajnim koncentracijama sa supstratima UDP-glukuronoziltransferaze (UGT). Tafamidis može da inhibira aktivnost UGT1A1 u crevima.

Tafamidis je pokazao mali potencijal inhibicije proteina povezanog sa rezistencijom na više lekova (engl. *Multi-Drug Resistant Protein*, MDR1) (poznat i kao P glikoprotein, P-gp), a u gastrointestinalnom traktu transportera organskog katjona 2 (engl. *organic cation transporter 2*, OCT2), proteina za ekstruziju više lekova i toksina (engl. *multidrug and toxin extrusion transporter 1*, MATE1) i MATE2K, polipeptidnog transportera organskog anjona 1B1 (engl. *organic anion transporting polypeptide 1B1*, OATP1B1) i OATP1B3 pri klinički značajnim koncentracijama.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci dobijeni na osnovu konvencionalnih studija bezbednosne farmakologije, plodnosti i ranog embrionalnog razvoja, genotoksičnosti i karcinogenog potencijala, ne ukazuju na posebne rizike pri primeni leka kod ljudi. U studijama toksičnosti ponovljenih doza i studijama karcinogenosti, jetra je bila ciljni organ za toksičnost kod različitih testiranih vrsta. Uticaji na jetru bili su vidljivi pri izloženosti koja je približno jednaka PIK-u kod ljudi u stanju ravnoteže pri kliničkoj dozi tafamidisa od 61 mg.

U ispitivanju razvojne toksičnosti kod kunića, primećeno je malo povećanje malformacija i varijacija skeleta, pobačaja kod nekoliko ženki, dok je smanjena stopa preživljavanja embriona i fetusa i smanjena masa fetusa primećene pri izloženostima od približno $\geq 2,1$ puta od vrednosti AUC kod ljudi u stanju ravnoteže pri kliničkoj dozi tafamidisa od 61 mg.

U ispitivanju uticaja tafamidisa na prenatalni i postnatalni razvoj pacova, primećena je smanjena stopa preživljavanja mladunaca, kao i smanjenje njihove telesne mase, nakon primene kod majke tokom trudnoće i laktacije u dozama od 15 i 30 mg/kg dnevno. Smanjena telesna masa mladunčeta kod mužjaka povezana je sa odloženim seksualnim sazrevanjem (razdvajanje prepucijuma) pri dozi od 15 mg/kg dnevno. Zapažena je umanjena sposobnost za učenje i pamćenje pri testu vodenog lavirinta pri dozi od 15 mg/kg dnevno. Vrednost pri kojoj nisu primećena neželjena dejstva (NOAEL) za održivost i rast potomstva F1 generacije nakon primene doze kod majke tokom trudnoće i dojenja tafamidisom iznosila je 5 mg/kg dnevno (humana ekvivalentna doza tafamidisa = 0,8 mg/kg dnevno), što je doza približno jednaka kliničkoj dozi tafamidisa od 61 mg.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Sadržaj kapsule

Makrogol 400 (E1521)
Polisorbat 20 (E432)
Povidon (K 90)
Butilhidroksitoluen (E 321)

Sastav (omotača) kapsule

Želatin (E441)
Glicerol (E422)
Gvožđe (III)-oksid, crveni (E172)
Sorbitan
Sorbitol (E420)
Manitol (E421)

Sastav mastila za štampu (White Opacode®)

Etanol
Izopropilalkohol
Voda, prečišćena
Makrogol 400 (E1521)
Poli(vinilacetatftalat)
Propilenglikol (E 1520)
Titan-dioksid (E 171)
Amonijum-hidroksid (E527), 28%

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

Dve (2) godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Nema.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je PVC/Alu/oPA/PVC - Alu perforirani blister deljiv na pojedinačne doze.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze tri blistera, deljiva na pojedinačne doze sa po 10 kapsula, mekih, ukupno 30 kapsula, mekih (3 x (10 x 1)) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

PFIZER SRB D.O.O., Trešnjinog cveta 1/VI, Beograd - Novi Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

003382941 2025

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 26.01.2021.

Datum poslednje obnove dozvole: 14.07.2026.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Jul, 2026.