

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1 NÁZEV PŘÍPRAVKU

Vyndaqel 20 mg měkké tobolky

2 KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna měkká tobolka obsahuje tafamidisi megluminum 20 mg v mikronizované formě odpovídající tafamidisum 12,2 mg.

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna měkká tobolka obsahuje maximálně 44 mg sorbitolu (E420).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3 LÉKOVÁ FORMA

Měkká tobolka.

Žlutá, matná, podlouhlá (přibližně 21 mm dlouhá) tobolka s červeným potiskem "VYN 20".

4 KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Vyndaqel je indikovaný k léčbě amyloidózy z depozice transthyretinu u dospělých pacientů se symptomatickou polyneuropatií 1. stupně za účelem oddálení neurologického postižení.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba může být zahájena a vedena pouze pod dohledem lékaře se zkušenostmi s léčbou pacientů s amyloidní polyneuropatií z depozice transthyretinu.

Dávkování

Doporučená dávka tafamidisi megluminu je 20 mg perorálně 1x denně.

Pokud dojde krátce po podání léčivého přípravku ke zvracení a je nalezena celá tobolka přípravku Vyndaqel, je nutné podat další dávku léku, je-li to možné. Není-li tobolka nalezena, není nutné podávat další dávku a následující den se podá normální dávka léku jako obvykle.

Zvláštní populace

Starší pacienti

Údaje o použití přípravku u starších pacientů jsou velmi omezené.

U starších pacientů (≥ 65 let) není nutné upravovat dávku.

Porucha funkce jater a ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin ani s mírnou až středně těžkou poruchou funkce jater není nutné upravovat dávku. Tafamidis meglumin nebyl hodnocen u pacientů s těžkou poruchou funkce jater a u těchto pacientů se doporučuje postupovat s opatrností (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Použití tafamidisu u pediatrické populace není relevantní.

Způsob podání

Perorální podání.

Měkké tobolky je nutné polykat vcelku, nesmí se kousat ani dělit a mohou se užít s jídlem či bez jídla.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Ženy ve fertilním věku musí používat během léčby tafamidis megluminem účinnou kontracepci a pokračovat v jejím používání po dobu 1 měsíce po ukončení léčby tafamidis megluminem (viz bod 4.6).

Tafamidis meglumin je nutné přidat ke standardní léčbě pacientů s familiární amyloidní polyneuropatií z depozice transthyretinu (TTR-FAP). Lékař musí pacienta sledovat a dále vyhodnocovat potřebu další léčby, včetně nutnosti transplantace jater, jako součást standardní péče. Protože nejsou k dispozici žádné údaje týkající se použití tafamidis megluminu po transplantaci jater, je nutné u pacientů, kteří transplantaci jater podstoupili, tafamidis meglumin vysadit.

Přípravek Vyndaqel obsahuje sorbitol (E420). Léčivý přípravek nesmí užívat pacienti se vzácnou dědičnou poruchou intolerance fruktosy.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

V klinické studii se zdravými dobrovolníky tafamidis meglumin neindukoval ani neinhiboval enzym cytochromu P450 CYP3A4.

Údaje *in vitro* také ukazovaly, že tafamidis meglumin nijak významně neinhibuje enzymy cytochromu P450 CYP1A2, CYP3A4, CYP3A5, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ani CYP2D6.

Studie *in vitro* s tafamidis megluminem naznačují, že je nepravděpodobné, že by tafamidis meglumin při klinicky relevantních koncentracích vedl k lékovým interakcím se substráty UDP-glukuronyltransferázy (UGT), transportéry P-gp či polypeptidovými transportéry organických aniontů (OATP1B1 a 1B3).

Tafamidis meglumin však *in vitro* inhibuje efluxní transportér BCRP (breast cancer resistant protein) s $IC_{50} = 1,16 \mu M$ a při klinicky relevantních koncentracích může vést k lékovým interakcím se substráty tohoto transportéru (např. methotrexátem, rosuvastatinem, imatinibem). Stejně tak tafamidis meglumin inhibuje transportéry pro vychytávání látek OAT1 a OAT3 (transportéry organických aniontů) s $IC_{50} = 2,9 \mu M$, resp. $IC_{50} = 2,36 \mu M$, a při klinicky relevantních koncentracích může vést k lékovým interakcím se substráty těchto transportérů (např. nesteroidními protizánětlivými léky, bumetanidem, furosemidem, lamivudinem, methotrexátem, oseltamivirem, tenofoviem, ganciklovirem, adefovirem, cidofoviem, zidovudinem, zalcitabinem).

Nebyly provedeny žádné studie interakcí, které by hodnotily účinek jiných léčivých přípravků na tafamidis meglumin.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku musí během léčby tafamidis megluminem a ještě jeden měsíc po ukončení terapie používat účinnou antikoncepci z důvodu delšího poločasu.

Těhotenství

Údaje o podávání tafamidis megluminu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie se zvířaty prokázaly vývojovou toxicitu (viz bod 5.3). Tafamidis meglumin se nedoporučuje v průběhu těhotenství ani ženám ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci.

Kojení

Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje získané u zvířat ukazují, že tafamidis se vylučuje do mateřského mléka. Není možné vyloučit riziko pro novorozence/kojence. Tafamidis meglumin se nesmí podávat během kojení.

Fertilita

V neklinických studiích nebyly pozorovány poruchy plodnosti (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Na základě farmakodynamického a farmakokinetického profilu se předpokládá, že tafamidis meglumin nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Celkové klinické údaje odrážejí expozici 127 pacientů s amyloidní polyneuropatií z depozice TTR tafamidis megluminu v dávce 20 mg denně po dobu průměrně 538 dní (v rozmezí od 15 do 994 dní). Nežádoucí účinky byly zpravidla mírné až středně závažné.

Tabulka nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky jsou uvedeny níže podle tříd orgánových systémů MedDRA a kategorií četnosti s použitím standardní konvence: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$) a méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$). Ve skupině četnosti jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti. Nežádoucí účinky hlášené v klinickém programu uvedené v tabulce níže odrážejí četnost, s níž se vyskytly v dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii fáze 3 (Fx-005).

Třída orgánových systémů	Velmi časté
Infekce a infestace	Infekce močových cest
	Vaginální infekce
Gastrointestinální poruchy	Průjem
	Bolest v epigastriu

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Příznaky

Nebyl hlášen žádný případ předávkování. V klinických studiích se zdravými dobrovolníky byla podávána nejvyšší dávka 480 mg tafamidisu v jednotlivé dávce a 60 mg 1x denně po dobu 2 týdnů. Hlášené nežádoucí účinky související s léčbou byly mírné až středně závažné a zahrnovaly: bolest hlavy, somnolenci, myalгии, insomnii, hordeolum, fotosenzitivní reakci a presynkopu.

Léčba

V případě předávkování je třeba dle potřeby učinit standardní podpůrná opatření.

5 FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: jiná léčiva nervového systému, ATC kód N07XX08

Mechanismus účinku

Tafamidis meglumin je specifickým stabilizátorem transthyretinu.

Farmakodynamické účinky

Amyloidní polyneuropatie z depozice TTR je různorodá progresivní axonální degenerativní neuropatie, charakterizovaná postižením senzoryckých, motorických a autonomních funkcí. Fázi, která určuje rychlost patogeneze amyloidní polyneuropatie typu TTR, také známé jako familiární amyloidní polyneuropatie z depozice TTR (TTR-FAP), je rozklad transthyretinového tetrameru na monomery. Složené monomery podstupují částečnou denaturaci za vzniku jinak složených monomerních amyloidogenních meziproduktů. Tyto meziprodukty jsou poté chybně spojovány za vzniku rozpustných oligomerů, profilament, filament a amyloidních fibril. Tafamidis se nekooperativně váže na dvě vazební místa pro tyroxin původní tetramerové formy transthyretinu, čímž zabraňuje jeho rozkladu na monomery. Inhibice rozkladu transthyretinového tetrameru je podstatou použití tafamidisu při zpomalování progresu onemocnění.

Klinická účinnost a bezpečnost

Pivotní studie s tafamidis megluminem měla charakter 18měsíčního, multicentrického, randomizovaného, dvojitě zaslepeného, placebem kontrolovaného klinického hodnocení, které zkoumalo bezpečnost a účinnost tafamidis megluminu podávaného 1x denně v dávce 20 mg u 128 pacientů s amyloidní polyneuropatií z depozice TTR s mutací V30M a primárně onemocněním 1. stupně (většinou nevyžadují pomoc při chůzi). Primárním cílem bylo skóre postižení dolních končetin při neuropatii NIS-LL (Neuropathy Impairment Score of the Lower Limb, lékařem vyhodnocované neurologické vyšetření dolních končetin) a skóre kvality života Norfolk QOL-DN (Norfolk Quality of Life - Diabetic Neuropathy, pacientem hlášený výsledek, celková kvalita života [TQOL]). Mezi další parametry hodnocení patřilo sdružené skóre silných nervových vláken (nervová vodivost, vibrační práh a reakce srdeční frekvence na hluboké dýchání - heart rate response to deep breathing - HRDB) a funkce tenkých nervových vláken (testování termického prahu pro bolest a chlad a HRDB), jakož i hodnocení výživového stavu využívající modifikovaný body mass index (mBMI – BMI vynásobený hodnotou sérového albuminu v g/l). Z celkového počtu 91 pacientů, kteří dokončili 18měsíční léčebnou fázi, bylo 86 osob následně zařazeno do otevřeného rozšíření klinického hodnocení, v němž byla všem subjektům podávána dávka 20 mg tafamidis megluminu 1x denně po dobu dalších 12 měsíců.

Po 18 měsících léčby byl větší počet pacientů léčených tafamidis megluminem respondéry NIS-LL (méně než dvoubodové zvýšení skóre NIS-LL). Výsledky předdefinované analýzy primárních koncových parametrů jsou uvedeny v následující tabulce:

Vyndagel vs. placebo: NIS-LL a TQOL v 18. měsíci (Studie Fx-005)		
	Placebo	Vyndagel
Předdefinovaná analýza ITT	N=61	N=64

Vyndagel vs. placebo: NIS-LL a TQOL v 18. měsíci (Studie Fx-005)		
	Placebo	Vyndagel
Předdefinovaná analýza ITT	N=61	N=64
Respondéři NIS-LL (% pacientů)	29,5%	45,3%
Rozdíl (Vyndagel minus placebo)	15,8%	
95% IS rozdílu (p-value)	-0,9%, 32,5% (0,068)	
TQOL změna oproti výchozí hodnotě <i>LSMean (SE)*</i>	7,2 (2,36)	2,0 (2,31)
Rozdíl v <i>LSMean (SE)*</i>	-5,2 (3,31)	
95% IS rozdílu (p-value)	-11,8, 1,3 (0,116)	
Předdefinovaná analýza hodnotitelné účinnosti	N=42	N=45
Respondéři NIS-LL (% pacientů)	38,1%	60,0%
Rozdíl (Vyndagel minus placebo)	21,9%	
95% IS rozdílu (p-value)	1,4%, 42,4% (0,041)	
TQOL změna oproti výchozí hodnotě <i>LSMean (SE)*</i>	8,9 (3,08)	0,1 (2,98)
Rozdíl v <i>LSMean (SE)*</i>	-8,8 (4,32)	
95% IS rozdílu (p-value)	-17,4, -0,2 (0,045)	
V předdefinované analýze ITT respondérů NIS-LL byli pacienti, kteří ukončili léčbu před 18. měsícem v důsledku transplantace jater, kategorizováni jako non-respondéři. Předdefinovaná analýza hodnocení účinnosti použila data pozorovaná u pacientů, kteří ukončili 18měsíční léčbu dle protokolu.		

Sekundární koncové parametry ukázaly, že léčba tafamidis megluminem měla za následek menší zhoršení neurologických funkcí a lepší výživový stav (mBMI), než tomu bylo ve skupině léčené placebem; výsledky viz následující tabulka.

Sekundární koncové parametry, změny od výchozí hodnoty do 18. měsíce <i>LSMean (SE)</i> (populace Intent-to-Treat) (studie Fx-005)				
	Placebo N=61	Vyndagel N=64	P-value	Vyndagel % změny vzhledem k placebu
změna NIS-LL oproti výchozí <i>LSMean (SE)</i>	5,8 (0,96)	2,8 (0,95)	0,027	-52%
změna u silných vláken oproti výchozí <i>LSMean (SE)</i>	3,2 (0,63)	1,5 (0,62)	0,066	-53%
změna u tenkých vláken oproti výchozí <i>LSMean (SE)</i>	1,6 (0,32)	0,3 (0,31)	0,005	-81%
změna mBMI oproti výchozí <i>LSMean (SE)</i>	-33,8 (11,8)	39,3 (11,5)	<0,0001	n/a
mBMI bylo derivováno jako součin sérového albuminu a BMI n/a – neuvádí se Na základě analýzy rozptylu opakovaných měření se změnou od výchozí hodnoty jako závislou proměnnou, nestrukturovanou kovarianční maticí, typem léčby, měsícem a léčbou podle měsíce jako fixními účinky a subjektem jako náhodným účinkem v daném modelu.				

V rámci otevřeného rozšíření studie byla míra změny NIS-LL během 12 měsíců léčby podobná míře pozorované u pacientů, kteří byli randomizováni a léčeni tafamidisem v předcházejících 18 měsících.

Ačkoli jsou k dispozici jen omezené údaje (jedna otevřená studie s 21 pacienty), lze na základě mechanismu účinku tafamidisu a výsledků TTR stabilizace očekávat, že tafamidis meglumin může být prospěšný u pacientů se stupněm 1 amyloidní polyneuropatie z depozice TTR způsobené mutací jiného typu než V30M.

Účinky tafamidisu na progresi srdečních onemocnění nebyly doposud úplně charakterizovány.

Supraterapeutická, jednorázová, 400mg perorální dávka roztoku tafamidisu nevykazovala u zdravých dobrovolníků žádný účinek na prodloužení intervalu QTc.

Evropská agentura pro léčivé přípravky (European Medicines Agency - EMA) rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s tafamidis megluminem u všech podskupin pediatrické populace u familiární amyloidní polyneuropatie (viz bod 4.2 Použití u dětí).

Tento léčivý přípravek byl registrován za „výjimečných okolností“. Znamená to, že vzhledem ke vzácné povaze onemocnění, pro které je indikován, nebylo možné získat úplné informace o přínosech a rizicích tohoto léčivého přípravku.

Evropská agentura pro léčivé přípravky každoročně vyhodnotí jakékoli nově dostupné informace a tento souhrn údajů o přípravku bude podle potřeby aktualizován.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po perorálním podání měkké tobolky je vrcholové plazmatická koncentrace (C_{max}) dosaženo za střední hodnotu času (t_{max}) 2 hod. po podání nalačno. Při současné konzumaci potravy se absorpce zpomaluje, neklesá však její rozsah. Tyto výsledky podporují podávání tafamidisu s jídlem či bez jídla.

Distribuce

Tafamidis se silně váže na bílkoviny v plazmě (99,9%). Zdánlivý distribuční objem v rovnovážném stavu činí 25,7 litrů.

Biotransformace a eliminace

U lidí nejsou k dispozici žádné zřejmé důkazy o vylučování tafamidisu do žluči. Na základě předklinických údajů se zdá, že tafamidis je metabolizován glukuronizací a je vylučován žlučí. Tento způsob biotransformace se pravděpodobně uplatňuje i u lidí, jelikož přibližně 59% celkové podané látky je nalezeno ve stolici a přibližně 22% v moči. Po 14denním podávání tafamidis megluminu v dávce 20 mg denně zdravým subjektům byla střední hodnota poločasu eliminace v rovnovážném stavu 59 hod. a celková střední clearance 0,42 l/hod.

Dávka a linearita v čase

Výsledky 14denního podávání tafamidis megluminu v dávce 15, 30 či 60 mg 1x denně ukázaly, že závislost na dávce C_{max} a AUC se při podání dávek mezi 15 mg a 30 mg zvyšuje a mezi 30 mg a 60 mg již úměrná podané dávce není, což svědčí o saturaci procesu absorpce u dávek vyšších než 30 mg.

Farmakokinetické parametry byly podobné po jednotlivém i opakovaném podání dávky 20 mg, což naznačuje, že při metabolizaci tafamidisu nedochází k indukci ani inhibici.

Výsledky 14denního podávání tafamidis megluminu v dávce 20 mg 1x denně ukázaly, že rovnovážný stav byl dosažen do 14. dne. Byly zjištěny hodnoty $C_{max(ss)}$ a $C_{min(ss)}$ v úrovni 2,7 resp. 1,6 $\mu\text{g/ml}$.

Zvláštní populace

Porucha funkce jater

Farmakokinetické údaje ukazují, že u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (skóre dle Child-Pugh 7-9, včetně) klesá systémová expozice (přibližně o 40%) a narůstá celková clearance (0,52 l/hod oproti 0,31 l/hod) tafamidisu v porovnání se zdravými subjekty, vlivem vyššího podílu volné frakce tafamidisu. Jelikož je u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater hladina TTR nižší než u zdravých subjektů, není potřebné upravovat dávku, jelikož stoichiometrie tafamidisu s cílovou bílkovinou TTR by měla být pro stabilizaci tetrameru TTR dostatečná. Expozice tafamidisu u pacientů se závažnou poruchou funkce jater není známa.

Porucha funkce ledvin

Tafamidis nebyl specificky hodnocen u pacientů s poruchou funkce ledvin, avšak úprava dávky u pacientů s narušenou funkcí ledvin se nepovažuje za nutnou.

Starší pacienti

Na základě výsledků populační farmakokinetiky byl u subjektů starších 60 let zjištěn v průměru o 19% nižší odhad clearance v ustáleném stavu oproti osobám mladším 60 let. Nicméně rozdíl v clearance by neměl být klinicky významný a oproti mladším subjektům by ani změny hladiny v ustáleném stavu neměly mít klinický význam.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, fertility a časného embryonálního vývoje, genotoxicity a kancerogenního potenciálu neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Podle studií toxicity při podávání opakovaných dávek se jako cílový orgán pro toxicitu u různých zkoumaných zvířecích druhů jeví játra. Účinky na játra byly pozorovány u dávek vyšších (>3) než expozice u člověka a obecně byly reverzibilní.

V rámci studie vývojové toxicity u králíků bylo zaznamenáno mírné zvýšení výskytu skeletálních malformací a odchylek, snížení přežívání embryí/plodů a snížení hmotnosti plodu při 3,2násobně vyšší hodnotě AUC₀₋₂₄ než je hodnota AUC v ustáleném stavu u člověka.

Při studii perinatálního a postnatálního vývoje laboratorních potkanů s tafamidisem byly zaznamenány nižší hodnoty přežití a hmotnosti mláďat po léčbě matek během jejich březosti a laktace dávkami 15 a 30 mg/kg. Snížení hmotnosti plodu u samic bylo spojeno s opožděním pohlavního vyzrání (oddělení předkožky) a snížením výkonnosti při hodnocení učení a paměti v navigačních testech. Hodnota NOAEL pro životaschopnost a růst potomků generace F1 po léčbě matek během těhotenství a laktace tafamidisem činila 5 mg/kg (HED=0,8 mg/kg), což je dávka přibližně 4,6násobně vyšší než je doporučené dávkování u lidí.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obal tobolky:

Želatina (E441)
Glycerol (E422)
Žlutý oxid železitý (E172)
Sorbitan
Sorbitol (E420)
Mannitol (E421)
Oxid titaničitý (E171)
Čištěná voda

Obsah tobolky:

Makrogol 400 (E1521)
Sorbitan-oleát (E494)
Polysorbát 80 (E433)

Potiskový inkoust (nachový):

Ethanol
Isopropylalkohol
Čištěná voda
Makrogol 400 (E1521)
Polyvinyl-acetát-ftalát
Propylenglykol (E1520)
Karmín (E120)
Brilantní modř FCF (E133)
Koncentrovaný roztok amoniaku (E527)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

18 měsíců

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Papírové pouzdro obsahující 2 PVC/Al blistry, z nichž každý obsahuje 15 měkkých tobolek.

Velikost balení: 30 nebo 90 měkkých tobolek

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 16. listopad 2011
Datum posledního prodloužení registrace: 22. červenec 2016

10. DATUM REVIZE TEXTU

4. prosinec 2018

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>.