ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Vyndaqel 61 mg cápsulas moles

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada cápsula mole contém 61 mg de tafamidis micronizado.

Excipiente com efeito conhecido

Cada cápsula mole contém não mais que 44 mg de sorbitol (E 420).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula mole.

Cápsula castanha avermelhada, opaca, oblonga (aproximadamente 21 mm) com a impressão "VYN 61" a tinta branca.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Vyndaqel é indicado no tratamento da amiloidose associada à transtirretina de tipo selvagem ou hereditária em doentes adultos com miocardiopatia (ATTR-CM).

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento deve ser iniciado sob a supervisão de um médico familiarizado com o tratamento de doentes com amiloidose ou miocardiopatia.

Quando existir uma suspeita em doentes que apresentam uma história clínica específica ou sinais de insuficiência cardíaca ou de miocardiopatia, o diagnóstico diferencial tem de ser realizado por um médico familiarizado com o tratamento da amiloidose ou miocardiopatia para confirmar a ATTR-CM e excluir a amiloidose de cadeias leves antes de iniciar o tafamidis, utilizando ferramentas de avaliação adequadas, tais como: cintigrafia óssea e análises ao sangue/urina, e/ou avaliação histológica por biopsia e genotipagem de transtirretina (TTR) para caracterização como selvagem ou hereditária.

Posologia

A dose recomendada é uma cápsula de Vyndaqel 61 mg (tafamidis) administrada por via oral, uma vez ao dia (ver secção 5.1).

Vyndaqel 61 mg (tafamidis) corresponde a 80 mg de meglumina de tafamidis. Tafamidis e meglumina de tafamidis não são intercambiáveis em equivalência por mg (ver secção 5.2).
Vyndaqel deve ser iniciado o mais cedo possível no curso da doença, quando o benefício clínico na progressão da doença pode ser mais evidente. Por outro lado, quando as lesões cardíacas relacionadas

com a amiloide são mais avançadas, como na Classe III da NYHA, a decisão de iniciar ou manter o tratamento deve ser tomada com base no critério de um médico familiarizado com o tratamento de doentes com amiloidose ou miocardiopatia (ver secção 5.1). Os dados clínicos em doentes com Classe IV da NYHA são limitados.

Se ocorrerem vómitos após a administração, e for identificada a cápsula intacta de Vyndaqel, deve ser tomada uma dose adicional de Vyndaqel, se possível. Se não for identificada nenhuma cápsula, não é necessária uma dose adicional e deve ser administrada a dose habitual de Vyndaqel no dia seguinte.

Populações especiais

Idosos

Não é necessário ajuste posológico em doentes idosos (≥ 65 anos) (ver secção 5.2).

Compromisso renal e hepático

Não é necessário ajuste posológico em doentes com compromisso renal ou compromisso hepático ligeiro a moderado. Os dados disponíveis em doentes com compromisso renal grave (depuração da creatinina igual ou inferior a 30 ml/min) são limitados. Tafamidis não foi estudado em doentes com compromisso hepático grave e recomenda-se precaução (ver secção 5.2).

População pediátrica

Não existe utilização relevante de tafamidis na população pediátrica.

Modo de administração

Via oral.

As cápsulas moles devem ser engolidas inteiras e sem serem esmagadas ou cortadas. Vyndaqel pode ser ingerido com ou sem alimentos.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Mulheres com potencial para engravidar devem utilizar um método contracetivo apropriado durante o tratamento com tafamidis e continuar a utilizar um método contracetivo apropriado durante um mês após parar o tratamento com tafamidis (ver secção 4.6).

Tafamidis deve ser adicionado ao tratamento padrão de doentes com amiloidose associada à transtirretina. Os médicos devem monitorizar os doentes e continuar a avaliar a necessidade de outras terapêuticas, incluindo a necessidade de transplante de órgãos, como parte deste tratamento padrão. Como não estão disponíveis dados relativos à utilização de tafamidis no âmbito de transplante de órgãos, tafamidis deve ser descontinuado em doentes submetidos a transplante de órgãos.

Pode ocorrer aumento nas análises da função hepática e diminuição da tiroxina (ver seções 4.5 e 4.8).

Este medicamento contém não mais que 44 mg de sorbitol em cada cápsula. O sorbitol é uma fonte de frutose.

Deve-se ter em consideração o efeito aditivo da administração concomitante de produtos contendo sorbitol (ou frutose) e a ingestão de sorbitol (ou frutose) na dieta.

O conteúdo em sorbitol nos medicamentos administrados por via oral pode afetar a biodisponibilidade de outros medicamentos administrados concomitantemente por via oral.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Num ensaio clínico em voluntários saudáveis, 20 mg de meglumina de tafamidis não induziu ou inibiu a enzima CYP3A4 do citocromo P450.

Tafamidis *in vitro* inibe o transportador de efluxo BCRP (proteína resistente ao cancro da mama) com a dose de 61 mg/dia de tafamidis com uma IC50=1,16 μM e pode causar interações medicamentosas em concentrações clinicamente relevantes com substratos deste transportador (por ex., metotrexato, rosuvastatina e imatinib). Num ensaio clínico em participantes saudáveis, a exposição à rosuvastatina, enquanto substrato da BCRP, aumentou aproximadamente 2 vezes após múltiplas doses de tafamidis 61 mg em administração diária.

Da mesma forma, tafamidis inibe os transportadores de captação OAT1 e OAT3 (transportadores de aniões orgânicos) com uma IC50=2,9 μM e IC50=2,36 μM, respetivamente, e pode causar interações medicamentosas em concentrações clinicamente relevantes com substratos destes transportadores (por ex., medicamentos anti-inflamatórios não esteroides, bumetanida, furosemida, lamivudina, metotrexato, oseltamivir, tenofovir, ganciclovir, adefovir, cidofovir, zidovudina, zalcitabina). Com base em dados *in vitro*, as alterações máximas previstas na AUC dos substratos do OAT1 e OAT3 foram determinadas como sendo inferiores a 1,25 para a dose de 61 mg de tafamidis. Por conseguinte, não se espera que a inibição dos transportadores OAT1 ou OAT3 pelo tafamidis resulte em interações clinicamente significativas.

Não foram realizados estudos de interação para avaliar o efeito de outros medicamentos no tafamidis.

Alterações nos exames laboratoriais

Tafamidis pode diminuir as concentrações séricas de tiroxina total, sem uma alteração simultânea na tiroxina livre (T4) ou na hormona estimulante da tiroide (TSH). Esta observação nos valores de tiroxina total pode provavelmente ser resultante da redução da ligação da tiroxina ou do deslocamento da TTR devido à alta afinidade de ligação que tafamidis tem com o recetor da tiroxina na TTR. Não foi observado nenhum resultado clínico correspondente e consistente com disfunção da tiroide.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar

As mulheres com potencial para engravidar devem utilizar um método contracetivo eficaz durante o tratamento com tafamidis, e durante um mês após o tratamento, devido à semivida prolongada.

Gravidez

Não existem dados sobre a utilização de tafamidis em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram toxicidade no desenvolvimento (ver secção 5.3). Tafamidis não é recomendado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contracetivos.

Amamentação

Os dados disponíveis em animais mostraram excreção de tafamidis no leite. Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes. Tafamidis não deve ser utilizado durante a amamentação.

Fertilidade

Não foi observado compromisso da fertilidade em estudos não clínicos (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Com base no perfil farmacodinâmico e farmacocinético, julga-se que os efeitos de tafamidis sobre a

capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Os dados de segurança refletem a exposição de 176 doentes com ATTR-CM a 80 mg (administrados como 4 x 20 mg) de meglumina de tafamidis administrados diariamente num ensaio clínico controlado por placebo com a duração de 30 meses em doentes diagnosticados com ATTR-CM (ver secção 5.1).

A frequência dos acontecimentos adversos nos doentes tratados com 80 mg de meglumina de tafamidis foi, no geral, semelhante e comparável a placebo.

Os seguintes acontecimentos adversos foram notificados mais frequentemente em doentes tratados com meglumina de tafamidis 80 mg quando comparados com o placebo: flatulência [8 doentes (4,5%) *versus* 3 doentes (1,7%)] e valores aumentados nas análises à função hepática [6 doentes (3,4%) *versus* 2 doentes (1,1%)]. Não foi estabelecida uma relação causal.

Os dados de segurança para tafamidis 61 mg estão disponíveis do seu estudo aberto de extensão de longa duração.

Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas são indicadas abaixo por Classe de Sistema de Órgãos MedDRA e categorias de frequência através da convenção padrão: Muito frequentes (≥ 1/10), Frequentes (≥ 1/100, < 1/10) e Pouco frequentes (≥ 1/1000, < 1/100). No grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem de gravidade decrescente. As reações adversas listadas na tabela a seguir provêm de dados clínicos cumulativos em participantes com ATTR-CM.

Classe de sistemas de órgãos	**Frequentes**
Doenças gastrointestinais	Diarreia
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Erupção cutânea Prurido

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através de:

Sítio da internet: http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram
(preferencialmente)
ou através dos seguintes contactos:
Direção de Gestão do Risco de Medicamentos
Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53
1749-004 Lisboa
Tel: +351 21 798 73 73
Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)
e-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Sintomas

A experiência clínica com casos de sobredosagem é mínima. Durante os ensaios clínicos, dois doentes diagnosticados com CM-TTR ingeriram acidentalmente uma única dose de 160 mg de meglumina de tafamidis sem a ocorrência de quaisquer acontecimentos adversos associados. A dose mais elevada de meglumina de tafamidis administrada a voluntários saudáveis num ensaio clínico foi de 480 mg como uma única dose. Com esta dose, foi notificado um acontecimento adverso relacionado com o tratamento de um caso ligeiro de hordéolo.

Tratamento

Em caso de sobredosagem, devem ser instituídas medidas de suporte padrão, como necessário.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Outros medicamentos com ação no sistema nervoso central, código ATC: N07XX08

Mecanismo de ação

Tafamidis é um estabilizador seletivo da TTR. Tafamidis liga-se à TTR nos locais de ligação da tiroxina, estabilizando o tetrâmero e atrasando a dissociação em monómeros, o passo limitante do processo amiloidogénico.

Efeitos farmacodinâmicos

A amiloidose associada à transtirretina é uma doença extremamente debilitante induzida pela acumulação de várias proteínas fibrilares insolúveis, ou amiloides, no interior dos tecidos em quantidades suficientes para comprometer a sua função normal. A dissociação do tetrâmero da transtirretina em monómeros é o passo limitante do processo na patogénese da amiloidose associada à transtirretina. Os monómeros com conformação nativa sofrem desnaturação parcial para produzir monoméricos com conformação anómala e propriedades amiloidogénicas. Posteriormente, estas formas intermédias agregam-se de forma inadequada em oligómeros solúveis, pró-filamentos, filamentos e fibrilhas de amiloide. O tafamidis liga-se com cooperação negativa aos dois locais de ligação da tiroxina na forma tetramérica nativa da transtirretina prevenindo a dissociação em monómeros. A inibição da dissociação do tetrâmero da TTR constitui o fundamento lógico da utilização de tafamidis em doentes com ATTR-CM.

Utilizou-se um ensaio de estabilização da TTR como um marcador farmacodinâmico e avaliou-se a estabilidade do tetrâmero da TTR.

Tafamidis estabilizou tanto o tetrâmero da TTR de tipo selvagem como os tetrâmeros de 14 variantes da TTR testados clinicamente após uma dose de tafamidis uma vez ao dia. Tafamidis também estabilizou o tetrâmero da TTR de 25 variantes testadas *ex vivo*, demonstrando assim a estabilização de 40 genótipos amiloidogénicos da TTR.

Num estudo internacional, multicêntrico, em dupla ocultação, controlado por placebo e aleatorizado (ver secção Eficácia e segurança clínicas), a estabilização da TTR foi observada no Mês 1 e foi mantida até ao Mês 30.

Os biomarcadores associados à insuficiência cardíaca (NT-proBNP e Troponina I) favoreceram o Vyndaqel comparativamente a placebo.

Eficácia e segurança clínicas

A eficácia foi demonstrada num estudo internacional, multicêntrico, em dupla ocultação, controlado por placebo e aleatorizado de 3 grupos em 441 doentes com ATTR-CM de tipo selvagem ou hereditária.

Os doentes foram aleatorizados para receber 20 mg de meglumina de tafamidis (n=88) ou 80 mg [administradas como quatro cápsulas de 20 mg de meglumina de tafamidis] (n=176) ou placebo correspondente (n=177) uma vez ao dia, além do tratamento padrão (por exemplo, diuréticos) durante 30 meses. A atribuição do tratamento foi estratificada pela presença ou ausência de uma variante do genótipo TTR, assim como pela gravidade da doença no início do estudo (classe da NYHA). A Tabela 1 descreve a demografia e as características dos doentes no início do estudo.

Tabela 1: Demografia e características dos doentes no início do tratamento

Característica	**Tafamidis agregado N=264**	**Placebo N=177**
Idade — anos		
Média (desvio padrão)	74,5 (7,2)	74,1 (6,7)
Mediana (mínimo, máximo)	75 (46; 88)	74 (51; 89)
Género — número (%)		
Masculino	241 (91,3)	157 (88,7)
Feminino	23 (8,7)	20 (11,3)
Genótipo TTR — número (%)		
ATTRm	63 (23,9)	43 (24,3)
ATTRwt	201 (76,1)	134 (75,7)
Classe da NYHA — número (%)		
Classe I da NYHA	24 (9,1)	13 (7,3)
Classe II da NYHA	162 (61,4)	101 (57,1)
Classe III da NYHA	78 (29,5)	63 (35,6)

Abreviaturas: ATTRm = amiloidose associada à transtirretina de tipo mutado, ATTRwt = amiloidose associada à transtirretina de tipo selvagem, NYHA = New York Heart Association.

A análise primária utilizou uma combinação hierárquica que aplica o método de Finkelstein-Schoenfeld (F-S) à mortalidade por todas as causas e à frequência de hospitalizações devidas a causas cardiovasculares, que é definida como o número de vezes que um indivíduo é hospitalizado (ou seja, internado num hospital) por morbilidade cardiovascular. O método comparou cada doente com cada outro doente em cada estrato e em modo emparelhado que prossegue de forma hierárquica utilizando a mortalidade por todas as causas seguida pela frequência de hospitalizações devidas a causas cardiovasculares quando os doentes não podem ser diferenciados com base na mortalidade.

Esta análise demonstrou uma redução significativa (p = 0,0006) na mortalidade por todas as causas e na frequência das hospitalizações devidas a causas cardiovasculares no grupo agregado das doses de 20 mg e 80 mg de tafamidis comparativamente a placebo (Tabela 2).

Tabela 2: Análise primária utilizando o método de Finkelstein-Schoenfeld (F-S) para a mortalidade por todas as causas e frequência de hospitalizações devidas a causas cardiovasculares

Análise primária	**Tafamidis agregado N=264**	**Placebo N=177**
Número (%) de participantes vivos* no mês 30	186 (70,5)	101 (57,1)
Média de hospitalizações devidas a causas cardiovasculares durante 30 meses (por doentes-ano) entre os vivos no mês 30†	0,297	0,455

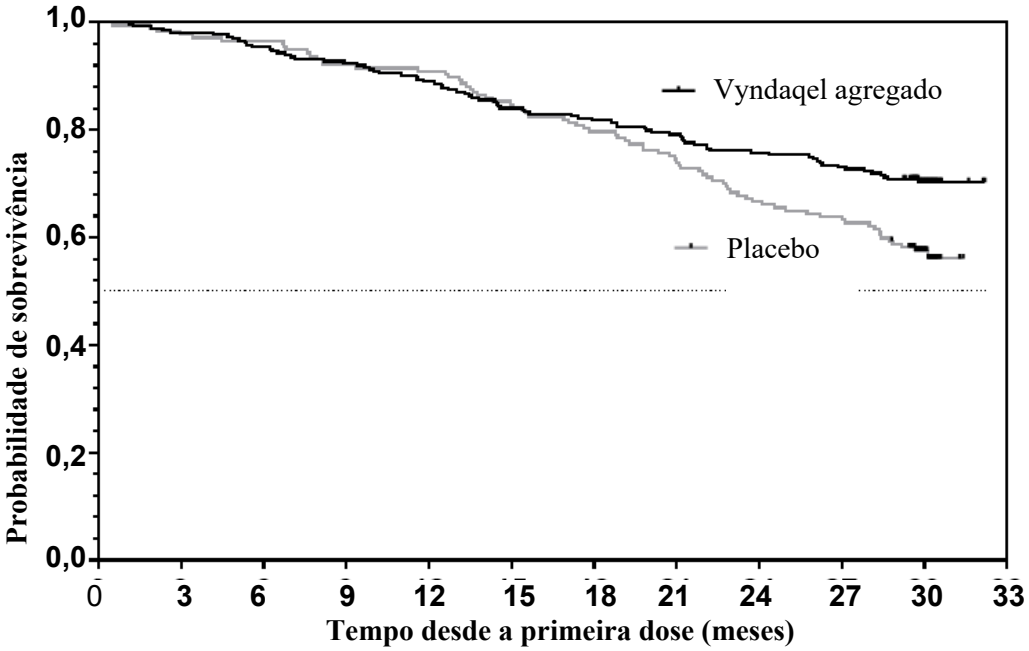
Valor *p* do Método de F-S	0,0006

* Transplante cardíaco e implante de dispositivos de assistência mecânica cardíaca são considerados indicadores de proximidade do estádio final. Como tal, estes participantes são tratados na análise como equivalentes a mortes. Por conseguinte, estes participantes não são incluídos na contagem de "Número de participantes vivos no mês 30", mesmo que estes participantes estejam vivos com base na avaliação de acompanhamento do estado vital aos 30 meses.
† Média descritiva dos sobreviventes aos 30 meses.

A análise dos componentes individuais da análise primária (mortalidade por todas as causas e hospitalização devida a causas cardiovasculares) também demonstrou reduções significativas para o tafamidis comparativamente a placebo.

A razão de riscos do modelo de riscos proporcionais de Cox para a mortalidade por todas as causas para o tafamidis agregado foi de 0,698 (IC de 95%: 0,508; 0,958), indicando uma redução de 30,2% no risco de morte comparativamente ao grupo placebo (p = 0,0259). Uma curva de Kaplan-Meier do tempo até ao acontecimento para a mortalidade por todas as causas é apresentada na Figura 1.

Figura 1: Mortalidade por todas as causas*



Indivíduos que permaneciam em risco (acontecimentos cumulativos												
Vyndaqel	264	259	252	244	235	222	216	209	200	193	99	0
agregado	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

* Transplantes cardíacos e dispositivos de assistência mecânica cardíaca tratados como mortes. Razão de riscos do modelo de riscos proporcionais de Cox com tratamento, genótipo TTR (mutado e tipo selvagem) e classificação no início do estudo da *New York Heart Association* (NYHA) (Classes I e II da NYHA combinadas e Classe III da NYHA) como fatores.

Ocorreram significativamente menos hospitalizações devidas a causas cardiovasculares com tafamidis comparativamente ao placebo com uma redução no risco de 32,4% (Tabela 3).

Tabela 3: Frequência das hospitalizações devidas a causas cardiovasculares

	Tafamidis agregado N=264	**Placebo N=177**
Número total (%) de participantes com hospitalizações devidas a causas cardiovasculares	138 (52,3)	107 (60,5)
Hospitalizações devidas a causas cardiovasculares por ano*	0,4750	0,7025
Diferença do tratamento entre tafamidis agregado *versus* placebo (razão de risco relativo)*	0,6761	
Valor *p**	< 0,0001	

Abreviatura: NYHA = New York Heart Association.
* Esta análise foi baseada num modelo de regressão de Poisson com o tratamento, genótipo TTR (mutado e tipo selvagem), classificação da *New York Heart Association* (NYHA) (Classes I e II da NYHA combinadas e Classe III da NYHA) no início do estudo, tratamento por interação de genótipo TTR e tratamento por interação dos termos da classificação da NYHA no início do estudo como fatores.

O efeito de tratamento com tafamidis na capacidade funcional e no estado de saúde foi avaliado pelo Teste de Marcha de 6 Minutos (6MWT) e pela pontuação do Questionário Geral de Miocardiopatia de Kansas City (KCCQ-OS) (composto pelos domínios Total de Sintomas, Limitação Física, Qualidade de Vida e Limitação Social), respetivamente. Um efeito significativo do tratamento que favorece o tafamidis foi observado inicialmente no Mês 6 e permaneceu consistente até ao Mês 30 tanto em termos da distância do 6MWT como da pontuação do KCCQ-OS (Tabela 4).

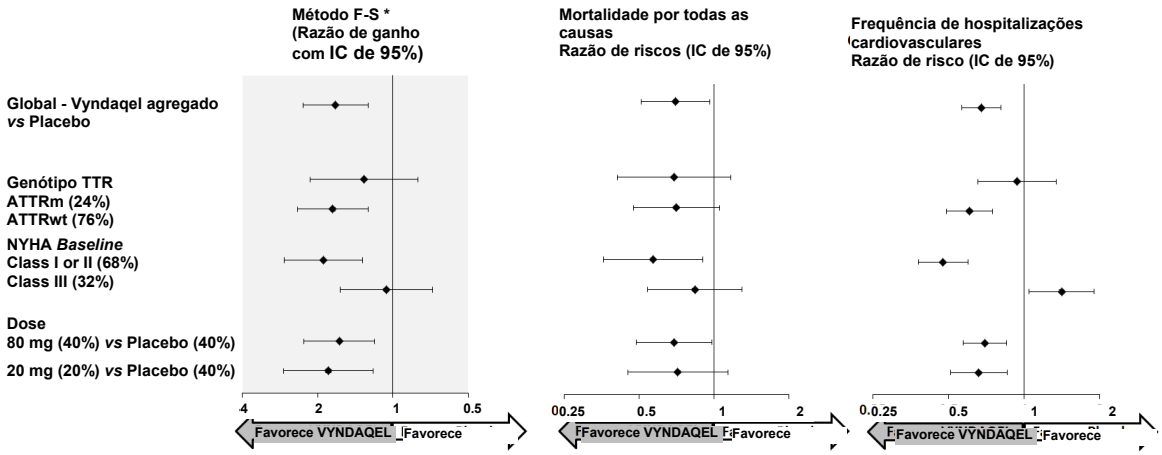
Tabela 4: Pontuações do 6MWT, KCCQ-OS e dos domínios componentes

Parâmetros de avaliação	**Média no início do estudo (DP)**		**Alteração desde o início do estudo até ao Mês 30, média dos MQ (EP)**		**Média dos MQ da diferença de tratamento comparativamente ao placebo (IC de 95%)**	***Valor p***
	Tafamidis agregado N=264	**Placebo N=177**	**Tafamidis agregado**	**Placebo**		
6MWT* (metros)	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

* Valores mais elevados indicam melhor estado de saúde.
Abreviaturas: 6MWT = Teste de Marcha de 6 Minutos; KCCQ-OS = Questionário de Miocardiopatia de Kansas City-Resumo Global; MQ = mínimos quadrados; IC = intervalo de confiança.

Os resultados do método F-S representados pela razão de ganho para o parâmetro de avaliação combinado e os seus componentes (mortalidade por todas as causas e frequência das hospitalizações devidas a causas cardiovasculares) favoreceram consistentemente o tafamidis *versus* placebo por dose e em todos os subgrupos (tipo selvagem, mutado e Classe I, II, e III da NYHA), exceto para a frequência das hospitalizações devidas a causas cardiovasculares na Classe III da NYHA (Figura 2), que é superior no grupo tratado com tafamidis comparativamente ao grupo tratado com placebo (ver secção 4.2). As análises do 6MWT e KCCQ-OS também favoreceram o tafamidis comparativamente ao placebo em cada subgrupo.

Figura 2: Resultados do Método de F-S e componentes por subgrupo e dose



Abreviaturas: ATTRm = amiloidose associada à transtirretina de tipo mutado, ATTRwt = amiloidose associada à transtirretina de tipo selvagem, F-S = Finkelstein-Schoenfeld, IC = Intervalo de confiança.
* Resultados do F-S apresentados utilizando a razão de ganho (com base na mortalidade por todas as causas e na frequência das hospitalizações devidas a causas cardiovasculares). A razão de ganho é o número de pares de doentes tratados com "ganhos" dividido pelo número de pares de doentes placebo com "ganhos".
Transplantes cardíacos e dispositivos de assistência mecânica cardíaca tratados como mortes.

Quando se aplica o método F-S individualmente a cada grupo de dose, o tafamidis reduziu a combinação da mortalidade por todas as causas e a frequência de hospitalizações relacionadas com problemas cardiovasculares em ambos os grupos de 80 mg e 20 mg comparativamente com o placebo (p=0,0030 e p=0,0048, respetivamente). Nos resultados da análise primária, o 6MWT ao Mês 30 e a KCCQ-OS ao Mês 30 foram estatisticamente significativos, tanto para a meglumina de tafamidis 80 mg como para os 20 mg *versus* placebo, com resultados similares em ambas as dosagens.

Os dados de eficácia para tafamidis 61 mg não estão disponíveis, pois esta formulação não foi avaliada no estudo de fase 3 aleatorizado, de dupla ocultação e controlado por placebo. A biodisponibilidade relativa de tafamidis 61 mg é similar à da meglumina de tafamidis 80 mg na fase estacionária (ver secção 5.2)

Uma dose oral única, supraterapêutica, de 400 mg de solução de meglumina de tafamidis em voluntários saudáveis não demonstrou prolongamento no intervalo QTc.

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com tafamidis em todos os subgrupos da população pediátrica em amiloidose associada à transtirretina (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após administração oral da cápsula mole uma vez ao dia, a concentração máxima do pico ($C_{máx}$) é atingida dentro de um tempo mediano ($t_{máx}$) de 4 horas para tafamidis 61 mg e 2 horas para meglumina de tafamidis 80 mg (4 x 20 mg) após a administração em jejum. A administração concomitante de uma refeição com alto teor em gorduras e altamente calórica alterou a taxa de absorção, mas não a extensão da absorção. Estes resultados sustentam a administração de tafamidis com ou sem alimentos.

Distribuição

A ligação de tafamidis às proteínas plasmáticas é elevada (> 99%). O volume de distribuição aparente no estado estacionário é 18,5 litros.

A extensão da ligação de tafamidis às proteínas plasmáticas foi avaliada utilizando plasma animal e humano. A afinidade do tafamidis à TTR é superior à afinidade à albumina. Por conseguinte, no

plasma, é provável que o tafamidis se ligue preferencialmente à TTR, apesar da concentração significativamente superior de albumina (600 μM) relativamente à da TTR (3,6 μM).

Biotransformação e eliminação

Não existe evidência explícita da excreção biliar de tafamidis em seres humanos. Com base nos dados pré-clínicos, é sugerido que o tafamidis seja metabolizado por glucoronidação e excretado por via biliar. Esta via de biotransformação é plausível em seres humanos, já que aproximadamente 59% da dose administrada são recuperados nas fezes e, aproximadamente 22% recuperados na urina. Com base nos resultados farmacocinéticos populacionais, a depuração oral aparente do tafamidis é de 0,263 l/h e a semivida média populacional é de aproximadamente 49 horas.

Linearidade da dose e tempo

A exposição a uma dose uma vez ao dia de meglumina de tafamidis aumentou com o aumento da dose até uma dose única de 480 mg e doses múltiplas até 80 mg/dia. Em geral, os aumentos foram proporcionais ou quase proporcionais à dose e a depuração da tafamidis foi estável ao longo do tempo.

A biodisponibilidade relativa de tafamidis 61 mg é semelhante à de 80 mg de meglumina de tafamidis no estado estacionário. Tafamidis e meglumina de tafamidis não são intercambiáveis em equivalência por mg.

Os parâmetros farmacocinéticos foram semelhantes após administração única ou repetida da dose de 20 mg de meglumina de tafamidis, indicando uma falta de indução ou inibição do metabolismo do tafamidis.

Os resultados da administração uma vez ao dia de uma solução oral de 15 mg a 60 mg de meglumina de tafamidis durante 14 dias demonstraram que o estado estacionário foi alcançado no Dia 14.

Populações especiais

Compromisso hepático

Os dados farmacocinéticos indicaram diminuição da exposição sistémica (aproximadamente 40%) e aumento da depuração total (0,52 l/h *vs*. 0,31 l/h) de meglumina de tafamidis em doentes com compromisso hepático moderado (*Child-Pugh Score* de 7-9 inclusive) comparativamente a indivíduos saudáveis devido a uma maior fração de tafamidis não ligado. Como os doentes com compromisso hepático moderado têm níveis de TTR inferiores aos dos indivíduos saudáveis, o ajuste posológico não é necessário pois a estequiometria do tafamidis com a proteína TTR alvo seria suficiente para a estabilização do tetrâmero de TTR. A exposição ao tafamidis em doentes com compromisso hepático grave é desconhecida.

Compromisso renal

Tafamidis não foi avaliado especificamente num estudo dedicado a doentes com compromisso renal. A influência da depuração da creatinina na farmacocinética do tafamidis foi avaliada numa análise farmacocinética populacional em doentes com depuração da creatinina superior a 18 ml/min. As estimativas farmacocinéticas não indicaram uma diferença na depuração oral aparente do tafamidis em doentes com depuração da creatinina inferior a 80 ml/min comparativamente aos doentes com depuração da creatinina igual ou superior a 80 ml/min. O ajuste posológico em doentes com compromisso renal não é considerado necessário.

Idosos

Com base em resultados farmacocinéticos populacionais, indivíduos com idade ≥ 65 anos tinham uma estimativa média 15% inferior da depuração oral aparente no estado estacionário comparativamente a indivíduos com menos de 65 anos de idade. Contudo, a diferença na depuração resulta em aumentos < 20% na $C_{máx}$ média e na AUC comparativamente a indivíduos mais jovens e não é clinicamente significativa.

Relações farmacocinéticas/farmacodinâmicas

Os dados *in vitro* indicaram que tafamidis não inibe significativamente as enzimas CYP1A2, CYP3A4, CYP3A5, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 e CYP2D6 do citocromo P450. Não se espera que tafamidis cause interações medicamentosas clinicamente relevantes devido à indução da CYP1A2, CYP2B6 ou CYP3A4.

Estudos *in vitro* sugerem que é improvável que tafamidis cause interações medicamentosas em concentrações clinicamente relevantes com substratos da UDP-glucuronosiltransferase (UGT) sistemicamente. Tafamidis pode inibir as atividades intestinais da UGT1A1.

Tafamidis demonstrou um baixo potencial para inibir a Proteína Multirresistente a Medicamentos (MDR1) (também conhecida como glicoproteína P; P-gp) sistemicamente e no trato gastrointestinal (GI), o transportador de catiões orgânicos 2 (OCT2), os transportadores de extrusão de múltiplos fármacos e toxinas 1 (MATE1) e MATE2K, os polipeptídeos de transporte de aniões orgânicos 1B1 (OATP1B1) e OATP1B3 em concentrações clinicamente relevantes.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelaram riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, fertilidade e desenvolvimento embrionário inicial, genotoxicidade e potencial carcinogénico. Nos estudos de toxicidade de dose repetida e de carcinogenicidade, o fígado surgiu como órgão alvo para toxicidade nas diferentes espécies testadas. Os efeitos no fígado foram observados com exposições aproximadamente iguais à AUC humana no estado estacionário com a dose clínica de 61 mg de tafamidis.

Num estudo de toxicidade do desenvolvimento em coelhos, foi observado um ligeiro aumento nas alterações e malformações esqueléticas, abortos em algumas fêmeas, diminuição da sobrevivência embriofetal e redução dos pesos fetais com exposições aproximadamente ≥ 2,1 vezes a AUC humana no estado estacionário com a dose clínica de 61 mg de tafamidis.

Nos estudos de desenvolvimento pré e pós-natal com tafamidis no rato, foram observadas diminuição da sobrevivência das crias e redução do peso das crias após a administração da dose materna durante a gravidez e aleitamento, em doses de 15 mg/kg/dia e 30 mg/kg/dia. As diminuições dos pesos das crias nos machos foram associadas com maturação sexual retardada (separação prepucial) com a dose de 15 mg/kg/dia. Foi observado compromisso do desempenho num teste de labirinto aquático de aprendizagem e de memória com a dose de 15 mg/kg/dia. O NOAEL para a viabilidade e crescimento das crias da geração F1 após a administração da dose materna, durante a gravidez e aleitamento, com tafamidis foi de 5 mg/kg/dia (dose equivalente humana de tafamidis = 0,8 mg/kg/dia), uma dose aproximadamente igual à dose clínica de 61 mg de tafamidis.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Cápsula:

Gelatina (E 441)
Glicerina (E 422)
Óxido de ferro amarelo (E 172)
Sorbitano
Sorbitol (E 420)
Manitol (E 421)
Água purificada

Conteúdo da cápsula:

Macrogol 400 (E 1521)
Polissorbato 20 (E 432)
Povidona (K90)
Hidroxitolueno butilado (E 321)

Tinta de impressão (Opacode branco):

Álcool etílico
Álcool isopropílico
Água purificada
Macrogol 400 (E 1521)
Ftalato de acetato de polivinilo
Propilenoglicol (E 1520)
Dióxido de titânio (E 171)
Hidróxido de amónio (E 527) 28%

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Nenhuma.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters perfurados em dose unitária de PVC/PA/alu/PVC-alu.

Apresentações: uma embalagem de 30 x 1 cápsulas moles e uma embalagem múltipla contendo 90 (3 embalagens de 30 x 1) cápsulas moles.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 16 de novembro de 2011
Data da última renovação: 22 de julho de 2016

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

02/2023

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu.